

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, № 3 (63), ч. 1**

---

**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. Ташук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук

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

**Наукові рецензенти:**

проф. І.І. Заморський, проф. Р.В. Сенютович,

проф. О.І. Федів

**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 № 1 від 30 серпня 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

# Колонка головного редактора

## «БУКОВИНСЬКОМУ МЕДИЧНОМУ ВІСНИКУ» - 15 РОКІВ

### Шановні читачі!

Позаду 15 років кропіткої, але захоплюючої та важливої праці. Так, у липні 1997 року був виданий перший номер науково-практичного журналу «Буковинський медичний вісник», який сьогодні з цікавістю читають як молоді науковці-лікарі, так і професіонали з багаторічним досвідом роботи. З самого початку колектив видання прагнув до узагальнення досвіду роботи буковинських медиків та удосконалення системи надання медичної допомоги в Україні. За ці роки журналом «Буковинський медичний вісник» пройдено серйозний шлях розвитку та удосконалення. Журнал формувався та зростає разом з авторським колективом, багато наших авторів захистили за цей час докторські дисертації, стали професорами, очолюють кафедри. Журнал став місцем апробації ідей молодих учених і водночас на його шпальтах публікуються роботи справжніх корифеїв сучасної медицини. У журналі регулярно висвітлюється інформація про проведення з'їздів, конгресів та конференцій як вітчизняних, так і міжнародних.



Цікавість до журналу зростає з року в рік. Редакційна рада і редакційна колегія постійно працюють над удосконаленням журналу. Вже більше п'яти років випускається електронна версія, яка розміщується на сайті університету та Національної бібліотеки України імені В.І.Вернадського НАН України, що робить доступним зміст кожного номера та повних версій статей через електронну мережу. Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі», серія «Медицина».

Згідно з постановами президії ВАКУ України від 9 червня 1999 року №1-05/7 та 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.

На сьогодні журнал займає провідну позицію серед наукової та науково-популярної медичної періодики України. Його публікації допомагають отримувати інформацію про найсучасніші тенденції розвитку медицини, новітні лікувально-діагностичні технології та результати їх впровадження в повсякденну медичну практику.

Інтерес до публікації в журналі виявляють не тільки науковці Буковинського державного медичного університету, а і вчені всіх регіонів України. Нас знають і за межами держави. На сторінках «Буковинського медичного вісника» можна ознайомитися з науковими досягненнями вчених інших країн, які знають і поважають наш заклад.

Проте редакційна колегія не зупиняється на досягнутому. Так, пріоритетними напрямками удосконалення роботи журналу є збільшення публікацій англійською мовою та ширше цитування друкованих робіт, винаходів і патентів співробітників колективу Буковинського державного медичного університету.

*Головний редактор  
професор Т.М. Бойчук*

# Оригінальні дослідження

УДК 616-008.9:616.441]-092-08

*Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковська*

## ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА КОМПЕНСАЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено особливості показників тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром залежно від ступеня інсулінорезистентності, що визначалася за рівнем НОМА-ІР та компенсації вуглеводного обміну (за рівнем глікозильованого гемоглобіну). Встановлено, що в пацієнтів із метаболічним синдромом на тлі зростання ступеня інсулінорезистентності та погіршення компенсації вуглеводного обміну, розвивається синдром нетиреоїдної патології, яка проявляється статистично значущим зниженням рівня сироваткового вільного трийодтироніну, зростанням вільного тирокси-

ну, зменшенням показників периферичної конверсії тиреоїдних гормонів на тлі неадекватного зниження тиреотропного гормону, що робить його ненадійним індикатором порушення тиреоїдного гомеостазу. У пацієнтів відмічено зростання титру антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази зі зростанням ступеня інсулінорезистентності та декомпенсації вуглеводного обміну.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, глікозильований гемоглобін, метаболічний синдром, тиреоїдний гомеостаз.

**Вступ.** Метаболічний синдром (МС) є серйозною проблемою сучасності, який, на думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, визнаний «пандемією XXI сторіччя». Поширеність МС у світі коливається від 20 % до 40 %, має тенденцію до збільшення з віком, однак протягом останнього часу відмічається зростання цього захворювання серед підлітків [3].

Інсулінорезистентності (ІР) та абдомінальному ожирінню (АО) відведене центральне місце в патогенезі МС, однак і досі залишається відкритим питання, який із цих компонентів є первинним, а який – вторинний. Проте однозначно відомо, що як ІР, так і АО супроводжуються розвитком асептичного запалення. Інсулін, окрім основних біологічних ефектів, володіє також протизапальними властивостями, адже в нормі він пригнічує декілька протизапальних чинників транскрипції: ядерний фактор (NF- $\kappa$ B), активуючий білок 1 (AP-1) та гени, що регулюються цими чинниками. У випадку резистентності рецепторів до інсуліну даний ефект не реалізується, внаслідок чого активуються фактори транскрипції та прозапальні цитокіни. Адипоцити також є джерелом синтезу цитокінів. Гіперлептинемія, внаслідок резистентності рецепторів до лептину, супроводжується зростанням рівня прозапальних цитокінів таких, як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін – 1 (ІЛ-1), інтерлейкін – 6 (ІЛ-6) та інші [7].

Протягом останніх десятиліть вчені приділяли значну увагу вивченню особливостей порушення обміну тиреоїдних гормонів на тлі захворювань внутрішніх органів. Зміни тиреоїдного гомеостазу, викликані порушенням конверсії тиреоїдних гормонів на периферії, отримали назву «синдром нетиреоїдної патології» (СНТП). Нара-

зі відомо, що прозапальні цитокіни знижують активність дейодинази I типу (D<sub>1</sub>), що має наслідком зниження утворення трийодтироніну (T<sub>3</sub>) із тироксину (T<sub>4</sub>) на периферії, підвищують активність дейодинази II типу (D<sub>2</sub>), внаслідок чого знижується рівень тиреотропного гормону (ТТГ), незважаючи на зниження концентрації T<sub>3</sub>, зростає активність дейодинази III типу (D<sub>3</sub>), що інактивує тиреоїдні гормони шляхом утворення оборотного трийодтироніну (rT<sub>3</sub>) із T<sub>4</sub> та дейодитироніну (T<sub>2</sub>) із T<sub>3</sub> та rT<sub>3</sub>, блокують внутрішньоклітинні рецептори до T<sub>3</sub> [8, 12].

Доведено, що активація NF- $\kappa$ B супроводжується зниженням T<sub>3</sub>-залежної індукції гена D<sub>1</sub> у культурі НерG2 клітин [11].

Отже, за метаболічного синдрому створюються сприятливі умови для розвитку СНТП, що має наслідком зниження продукції T<sub>3</sub>, який у п'ять разів активніший за T<sub>4</sub>. Це явище може призвести до поглиблення патологічних механізмів МС, адже відомо, що тиреоїдні гормони беруть участь у регуляції ліпідного, вуглеводного та білкового обміну [2].

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості тиреоїдного гомеостазу в пацієнтів на тлі метаболічного синдрому залежно від ступеня інсулінорезистентності та компенсації вуглеводного обміну.

**Матеріал і методи.** Обстежено 69 хворих на метаболічний синдром (49 хворих на ожиріння та 20 осіб без ожиріння), які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі та Чернівецькому обласному госпіталі інвалідів Великої Вітчизняної війни.

Пацієнтів розподілено на групи залежно від рівня НОМА-ІР: I група із НОМА-ІР у межах 2-3,5 (18 осіб), II група із НОМА-ІР у межах 3,5-5

(19 осіб), III група із НОМА-IP у межах 5-6,5 (15 осіб), IV група із НОМА-IP більше 6,5 (17 осіб).

Залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) пацієнтів розподілено наступним чином: група А – рівень HbA<sub>1c</sub> менше 7 (19 осіб), група Б – рівень HbA<sub>1c</sub> у межах 7-7,5 (11 осіб), група В – рівень HbA<sub>1c</sub> більше 7,5 (39 осіб).

Діагноз метаболічного синдрому встановлювався згідно з критеріями Всесвітньої федерації цукрового діабету (IDF), на підставі антропометричних та клінічно-лабораторних методів дослідження [4].

Порушення вуглеводного обміну діагностували згідно з критеріями ВООЗ (1999). Натще визначали імунореактивний інсулін (ІРІ) у сироватці венозної крові, для оцінки ступеня резистентності до інсуліну використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis model assessment – НОМА), з визначенням індексу НОМА, що розраховується за формулою:

$$\frac{\text{Глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мОД/мл)}}{22,5}$$

[Matthew D. R., 1985]

Синдром інсулінорезистентності встановлювали при зростанні НОМА-IP > 2.

З метою встановлення ступеня компенсації МС визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) у сироватці венозної крові методом мікроколункової хроматографії, вуглеводний обмін вважався компенсованим при HbA<sub>1c</sub> менше 7 %, субкомпенсованим – при HbA<sub>1c</sub> у межах 7-7,5 %, декомпенсованим – при зростанні HbA<sub>1c</sub> понад 7,5 % [1].

Для оцінки тиреоїдного гомеостазу визначалися рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ<sub>4</sub>) та вільного трийодтироніну (вТ<sub>3</sub>). Для вивчення функціонального стану системи гіпофіз-щитоподібна залоза обчислювали коефіцієнти вТ<sub>3</sub>/вТ<sub>4</sub>, ТТГ/вТ<sub>4</sub>, ТТГ/вТ<sub>3</sub>, тиреоїдний індекс (ТІ) [5]. Периферичну активність тиреоїдних гормонів оцінювали за допомогою сумарного тиреоїдного індексу (СТІ) [6]. Наявність аутоімунних захворювань ЩЗ діагностували за вмістом у сироватці крові антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із використанням t-критерію Стьюдента та коефіцієнта рангової кореляції Пірсона за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 for Windows. Різницю вважали вірогідною при p < 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розподіливши пацієнтів залежно від ступеня інсулінорезистентності (табл. 1), ми виявили вірогідне зниження рівня вТ<sub>3</sub> у пацієнтів із групи IV порівняно з групами I, II та III на 25,7, 28,7 та 26,7 % відповідно (p < 0,05), та групи III порівняно із групою – IV на 12,3 % (p < 0,05).

Виявлено вірогідне зростання рівня вТ<sub>4</sub> зі збільшенням ступеня інсулінорезистентності. Так, рівень вТ<sub>4</sub> у групі IV вірогідно вищий порівняно із групами I, та II на 39,2, 28,7 % відповідно (p < 0,05), у групі III порівняно із групою I та II на 35,6 та 25,6 % відповідно (p < 0,05).

Водночас рівень ТТГ знижувався із збільшенням ступеня інсулінорезистентності. У групі IV ТТГ виявився вірогідно нижчим порівняно з групами I та II на 60,5 та 59,0 % відповідно (p < 0,05), та в групі III – нижче порівняно з групою I на 21,2 % (p < 0,05).

Рівень коефіцієнта Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub> також зазнав значних змін. Так, у групі IV він був вірогідно нижчий порівняно з групами I, II та III на 77,8, 50,0, 16,7 % відповідно (p < 0,05), у групі III – нижчим порівняно із групами I та II на 52,4 % та 28,6 % відповідно (p < 0,05), у групі II нижче порівняно із групою I на 18,5 % (p < 0,05).

Показник ТТГ/Т<sub>3</sub> вірогідно нижчий у групі IV порівняно з групами I та II на 22,7 % та 33,9 % відповідно (p < 0,05).

Рівень ТТГ/Т<sub>4</sub> у групі IV вірогідно знижувався порівняно з групами I та II на 91,6 % та 75,0 % відповідно (p < 0,05) та в групі III порівняно з групами I та II на 76,9 % та 61,5 % відповідно (p < 0,05).

ТІ у групі IV вірогідно перевищував відповідний показник у групах I та II на 45,5 % та 51,7 % відповідно (p < 0,05) та в групі III – показник груп I та II на 39,5 % та 35,8 % відповідно (p < 0,05).

Статистично значиме зниження СТІ виявлено в групі IV порівняно з групами I, II та III на 22,2, 14,5 та 10,2 % відповідно (p < 0,05) та в групі III порівняно із групами I та II на 10,9 % та 6,7 % відповідно (p < 0,05).

З метою виявлення аутоімунних порушень нами досліджувались рівні АТ-ТГ та АТ-ТПО. Згідно з отриманими результатами рівень АТ-ТГ у групах II, III та IV виявився вірогідно вищим порівняно з групою I на 35,0, 28,3 та 39,3 % відповідно (p < 0,05).

Рівень АТ-ТГ у групі IV вірогідно вищий порівняно з групою I на 24,8 % (p < 0,05).

Також значні порушення тиреоїдного гомеостазу нами виявлені в результаті аналізу даних, отриманих у результаті розподілу хворих за ступенем декомпенсації вуглеводного обміну (табл. 2). Так, ми виявили вірогідне зниження рівня вТ<sub>3</sub> у групах Б та В порівняно з групою А на 22,9 % та 25,0 % відповідно (p < 0,05).

Рівень Т<sub>4</sub> зростав зі зростанням HbA<sub>1c</sub>, але в групі В його рівень був вищим порівняно із групою А на 21,2 % (p < 0,05).

Рівень ТТГ у групі В нижчий порівняно із групами А та Б на 38,5 % та 29,9 % відповідно (p < 0,05).

Значення коефіцієнта Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub> у групі В вірогідно нижче порівняно з групами А та Б на 47,6 % та 9,5 % відповідно (p < 0,05) та в групі Б порівняно з групою А на 34,8 % (p < 0,05).

Рівень коефіцієнта ТТГ/Т<sub>3</sub> виявився вірогідно нижчим у групі В порівняно з групами А та Б на 12,1 % та 24,1 % відповідно (p < 0,05) та в групі А порівняно з групою Б на 9,7 % (p < 0,05).

Значення коефіцієнта ТТГ/Т<sub>4</sub> статистично значимо нижче у групі В порівняно з групою А та Б на 82,1 % та 45,3 % відповідно (p < 0,05).

ТІ у групі В вірогідно вищий порівняно з групами А та Б на 39 % та 30,6 % відповідно (p < 0,05).

Таблиця 1

## Показники обміну тиреоїдних гормонів залежно від ступеня інсулінорезистентності

Показники	НОМА=2-2,5 n=18	НОМА=3,5-5 n=19	НОМА=5-6,5 n=15	НОМА>6,5 n=17
ТТГ, мМОд/л	3,53±0,324*/**	3,51±0,321*	2,68±0,265	2,2±0,165
вТ4, пмоль/л	17,28±1,156*/**	18,69±1,568*/**	23,48±1,364	24,06±2,134
вТ3, пмоль/л	5,27±0,135*/**	5,04±0,215*	4,69±0,142*	4,19±0,325
вТ3/вТ4	0,32±0,021*/**/**	0,27±0,015*/**	0,21±0,013*	0,18±0,016
ТТГ/вТ3	0,65±0,036*	0,71±0,024*	0,59±0,034	0,53±0,027
ТТГ/вТ4	0,23±0,014*/**	0,21±0,035*/**	0,13±0,052	0,12±0,024
ТІ	6,42±0,242*/**	6,82±0,251*/**	10,62±0,334	14,11±0,325
СТІ	245,31±9,23*/**	229,86±8,45*/**	221,08±7,65*	200,68±8,02
АТ-ТГ, мМОд/мл	75,71±4,3*/**/**	116,68±5,1	105,54±5,7	125,69±6,3
АТ-ТПО, мМОд/мл	45,84±2,5*	54,25±3,6	58,67±3,2	60,94±4,2

Примітка. 1. \* -  $p<0,05$  по відношенню до групи осіб із НОМА>6,5; 2. \*\* -  $p<0,05$  по відношенню до групи осіб із НОМА=5-6,5; 3. \*\*\* -  $p<0,05$  по відношенню до групи осіб із НОМА=3,5-5

Таблиця 2

## Показники обміну тиреоїдних гормонів залежно від компенсації вуглеводного обміну

Показники	HbA <sub>1c</sub> <7 % n=19	HbA <sub>1c</sub> =7-7,75 % n=11	HbA <sub>1c</sub> >7,75 % n=39
ТТГ, мМОд/л	3,41±0,234*	3,21±0,321*	2,47±0,256
вТ4, пмоль/л	18,45±1,123*	20,54±1,324	23,41±2,132
вТ3, пмоль/л	5,25±0,134*/**	4,27±0,324	4,2±0,131
вТ3/вТ4	0,31±0,023*/**	0,23±0,014*	0,21±0,017
ТТГ/вТ3	0,65±0,012*/**	0,72±0,021*	0,58±0,015
ТТГ/вТ4	0,193±0,024*	0,154±0,024*	0,106±0,032
ТІ	6,86±0,234*	7,81±0,351*	11,25±0,324
СТІ	242,68±9,65*/**	207,85±10,12	202,14±12,15
АТ-ТГ, мМОд/мл	87,58±5,23*	95,61±6,42	112,24±7,46
АТ-ТПО, мМОд/мл	43,68±3,36*	59,12±4,47	67,45±4,56

Примітка. 1. \* -  $p<0,05$  по відношенню до групи осіб із HbA<sub>1c</sub>>7,75; 2. \*\* -  $p<0,05$  по відношенню до групи осіб із HbA<sub>1c</sub>=7-7,75

Рівень СТІ у групах Б та В виявився статистично значимо нижчий за рівень у групі А на 16,8 % та 20,1 % відповідно ( $p<0,05$ ).

Рівень АТ-ТГ та АТ-ТПО в групі В вірогідно вищий порівняно з групою А на 21,9 % та 35,3 % відповідно ( $p<0,05$ ).

У результаті проведеного регресійного аналізу нами виявлені негативні кореляційні зв'язки між значенням НОМА-ІР та Т<sub>3</sub> ( $r=-0,425$ ,  $p<0,05$ ), Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub> ( $r=-0,475$ ,  $p<0,05$ ), СТІ ( $r=-0,487$ ,  $p<0,05$ ) та позитивні кореляційні зв'язки із Т<sub>4</sub> ( $r=0,297$ ,  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,315$ ,  $p<0,05$ ), АТ-ТГ ( $r=0,452$ ,  $p<0,05$ ) та АТ-ТПО ( $r=0,463$ ,  $p<0,05$ ).

Встановлено негативні кореляційні зв'язки між рівнем HbA<sub>1c</sub> та Т<sub>3</sub> ( $r=-0,624$ ,  $p<0,05$ ), Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub> ( $r=-0,342$ ,  $p<0,05$ ), СТІ та позитивні кореляційні зв'язки із Т<sub>4</sub> ( $r=0,463$ ,  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,354$ ,  $p<0,05$ ), ТІ ( $r=0,454$ ,  $p<0,05$ ), АТ-ТГ ( $r=0,351$ ,  $p<0,05$ ) та АТ-ТПО ( $r=0,362$ ,  $p<0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність зв'язків між показниками тиреоїдного гомеостазу та ступенем інсулінорезистентності й декомпенсацією вуглеводного обміну.

Отже, у пацієнтів із метаболічним синдромом розвивається СНТІ, про що свідчить зниження рівня Т<sub>3</sub> на тлі зростання рівня Т<sub>4</sub>, зниження кое-

фіцієнта  $T_3/T_4$  та СТІ, що може бути наслідком пригнічення активності  $D_1$  на тлі зростання продукції цитокінів адипоцитами. Підвищена експресія цитокінів також призводить до продукції ТТГ всупереч зниженому  $T_3$  внаслідок опосередкованого пригнічення його продукції та стимуляції локальної продукції  $D_2$  у гіпофізі [8, 11, 12].

Отримані нами дані збігаються з твердженням, що за умов метаболічного синдрому в пацієнтів підвищується титр антитиреоїдних антитіл. Підвищена продукція адипоцитокінів ІЛ-6 та лептину супроводжується зниженням функціональної спроможності Т – супресорів (CD8+), на цьому тлі відбувається підвищена продукція Т – хелперів (Th-1) та збільшення кількості натуральних кілерів (NK-клітин), що супроводжується альтерацією тиреоцитів із розвитком аутоімунного тиреоїдиту [2, 10].

### Висновки

1. У пацієнтів із метаболічним синдромом відбувається порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, що проявляється зниженням рівня в сироватці крові вільного трийодтироніну, зростанням рівня вільного тироксину, зниженням коефіцієнта співвідношення вільного трийодтироніну/вільного тироксину та сумарного тиреоїдного індексу, що може бути розцінено як синдром нетиреоїдної патології.

2. Рівень тиреотропного гормону в сироватці крові хворих на метаболічний синдром знижується зі зростанням ступеня інсулінорезистентності та декомпенсацією вуглеводного обміну, тому цей показник не може бути надійним індикатором стану тиреоїдного забезпечення організму в цієї категорії пацієнтів.

3. Зміни показників тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром поглиблюються зі зростанням ступеня інсулінорезистентності та декомпенсацією вуглеводного обміну.

4. У пацієнтів із метаболічним синдромом спостерігається зростання титрів антитиреоїдних антитіл пропорційно збільшенню ступеня інсулінорезистентності та погіршенням компенсації вуглеводного обміну.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати дослідження вказують на необхідність розробки ефективних заходів корекції порушень тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром.

### Література

1. Наказ № 356 МОЗ України від 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання меди-

чної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія».

2. Демидова Т.Ю. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома / Т.Ю. Демидова, О.Р. Галлиев // Терапевт. арх. – 2009. – № 4. – С. 69-73.
3. Метод установления наличия метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Т.Н. Эриванцева, С.П. Олимпиева, И.Е. Чазова [и др.] // Терапевт. арх. – 2006. – № 4. – С. 9-15.
4. Зарецкий М.М. Метаболический синдром в клинической практике / М.М. Зарецкий, Н.М. Черникова, Т.В. Лобачевская // Нов. мед. и фармации. – 2010. – № 17 (340). – С. 9-15.
5. Кандор В.И. Синтез, секреция и метаболизм тиреоидных гормонов / В.И. Кандор; под ред. Старковой // Руководство по клинической эндокринологии. Н.т. – СПб.: Питер пресс. – 1996. – С. 115-124.
6. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология / Н.Т. Старкова. – М.: Медицина, 1991. – С.151-153.
7. Duvnjak L. Hypertension and the metabolic syndrome / Lea Duvnjak, Tomislav Bulum // Diabetologia Croatica. – 2008. – Vol. 37 (4). – P. 83-89.
8. Guillermo E. Umpierrez. Euthyroid Sick Syndrome / Guillermo E. // Southern Med J. – 2002. – Vol. 95 (5). – P. 506-513.
9. Jason A. Immune system effects on the endocrine system / A. Jason, M.D. Barner, A. Dimitris // Endotext. – 2003. – P. 456-469.
10. Marzullo P. Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: Leptin Levels Are Associated with Thyroid Autoimmunity Independent of Bioanthropometric, Hormonal, and Weight-Related Determinants / P.Marzullo, A.Minocci, M.A. Tagliaferri // Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, № 8. – P. 3965-3972.
11. Nagaya Takashi. A potential role of activated NF-kB in the pathogenesis of euthyroid syndrome / Takashi Nagaya, Miyuki Fujieda // The J. of Clin. Investigation. – 2000. – Vol. 106 (3). – P. 393-402.
12. Wajner S. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells / S.M. Wajner, L.M. Goemann, A.L. Bueno // The J. of Clin. Investigation. – 2011. – Vol. 121 (5). – P. 1834-1845.

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

*Н.О. Абрамова, Н.В. Паишкова*

**Резюме.** Изучены особенности показателей тиреоидного гомеостазу у больных с метаболіческим синдромом в зависимости от степени инсулинорезистентности, которая определялась по уровню НОМА-ИР и компенсации углеводного обмена (по уровню гликозилированного гемоглобина). Установлено, что у пациентов с метаболіческим синдромом на фоне роста степени инсулинорезистентности и декомпенсации углеводного обмена, развивается

синдром нетиреоидної патології, проявляючої статистично значимим зниженням рівня сировоточного вільного трийодтироніну, ростом вільного тироксину, зменшенням показателів периферическої конверсії тиреоїдних гормонів на фоні неадекватного зниження тиреотропного гормону, що робить його ненадійним індикатором порушення тиреоїдного гомеостазу у хворих з метаболічним синдромом. У пацієнтів відзначено зростання титру антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази по мірі зростання ступеня інсулінорезистентності та декомпенсації вуглеводного обміну.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, гликозилюваний гемоглобін, метаболічний синдром, тиреоїдний гомеостаз.

## PECULIARITIES OF DISTURBANCES IN THYROID HORMONES METABOLISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME, DEPENDING ON THE DEGREE OF INSULIN RESISTANCE AND COMPENSATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM

*N.O. Abramova, N.V. Pashkovs'ka*

**Abstract.** The authors have studied the features of the thyroid homeostasis parameters in patients with metabolic syndrome, depending on the degree of insulin resistance which was evaluated by the HOMA-IP level and a compensation of carbohydrate metabolism (the level of glycosylated hemoglobin). It has been established that in patients with metabolic syndrome against a background of an increased degree of insulin resistance and a deterioration of carbohydrate metabolism compensation, nonthyroidal illness syndrome develops, which is manifested by a statistically significant decrease in the level of the serum free triiodothyronine, an increase of serum free thyroxine, a decrease of the peripheral conversion indices of thyroid hormones against a background of an inadequate reduction of the thyroid stimulating hormone, making it an unreliable indicator of a thyroid homeostasis violation in patients with metabolic syndrome. An elevation of the antibodies titer to thyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies levels has been noticed in patients, as the degree of insulin resistance and a decompensation of carbohydrate metabolism augment.

**Key words:** insulin resistance, glycated hemoglobin, metabolic syndrome, thyroid homeostasis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 4-8

Надійшла до редакції 07.06.2012 року

© Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковська, 2012

УДК 618.3:618.39]:616.15

*А.М. Бербець, О.В. Бакун, І. Р. Ніцович*

## ЛІКУВАННЯ ЗМІН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ В ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності та 49 жінок з ознаками загрози невиношування в I триместрі. Вивчали показники гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної систем крові. Дійшли висновку, що при зазрозі викидня в I триместрі виникає підвищення загального коагуляційного потенціалу крові на тлі певного зниження фібринолітичної активності та активності протизгортальної

системи крові. Запропоновано патогенетично обгрунтоване лікування виявлених змін за допомогою екстракту гінкго білоба та ериніту.

**Ключові слова:** загроза невиношування, трофобласт, гемостаз, фібриноліз, протеоліз, екстракт гінкго білоба, ериніт.

**Вступ.** Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності. Частота даної патології становить, у середньому, від 10-12 % до 20-35 % від загальної кількості вагітностей. В Україні питома вага невиношування в загальній кількості вагітностей становить 15-23 % усіх встановлених випадків вагітності [3], і не має тенденції до зниження. Основною ланкою в процесі гестації є імунна та судинна адаптація до вагітності. У процесі розвитку фізіологічної вагі-

тності відбувається зміна спіральних артерій: настає поступова заміна ендотелію судин клітинами трофобласта, а також заміна гладеньком'язових клітин матриксом, клітинами трофобласта та фібрином [2, 5]. Недостатня інвазія трофобласта в ділянці плацентарного ложа веде до оклюзії спіральних та матково-плацентарних артерій, що зумовлює переривання вагітності у вигляді викидня, або розвиток дисфункції плаценти в пізніших термінах гестації. При ускладненні перебігу вагітності загрозою невиношування гіпоксія та

© А.М. Бербець, О.В. Бакун, І. Р. Ніцович, 2012



затримка розвитку плода трапляються відповідно з частотою 18,1 % і 14,5 %, у стані асфіксії народжується 17,5 % немовлят [8].

**Мета дослідження.** Вивчити зміни показників гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної систем крові в жінок, вагітність яких була обтяжена загрозою викидня в I триместрі, розробити патогенетично обгрунтоване лікування виявлених змін.

**Матеріал і методи.** Нами обстежено 49 вагітних із клінікою загрози невиношування в I триместрі гестації, які склали *основну* групу. Відбирали вагітних з чіткою клінікою загрози викидня в I триместрі, яка включала наступні групи скарг: біль у нижньому відділі живота, кров'яністі виділення із статевих шляхів мажучого характеру (або кровомазання), ультразвукові ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки). Жінки, які страждали тяжкою екстрагенітальною патологією, мали верифіковану істміко-цервікальну недостатність, ізосенсибілізацію за АВ0 і Rh системами крові, TORCH-інфекції, були виключені з числа обстежених. Групу контролю склали 30 вагітних із нормальним перебігом гестації.

Основна група розподілена на дві паритетні підгрупи. Так, 25 жінок склали *підгрупу з традиційним лікуванням*, які отримували комплексну зберігаючу терапію [1, 4], зокрема, гормональне лікування (дуфастон у дозі 20-40 мг/добу), спазмолітики, седативні, гемостатичні препарати, вітаміни. Іншим 24 жінкам, які увійшли до *підгрупи корекції*, разом із традиційною терапією призначали розроблений нами лікувальний ком-

плексе у складі: екстракт гінкго білоба, що має дезагрегантну дію (капсули по 40 мг), по 1 капсулі тричі на день та донатор оксиду азоту ериніт (таблетки по 10 мг) по 1 таблетці 3 рази на день. Щодо застосування гінкго білоба при вагітності, у світовій літературі немає даних про ембріотоксичність або тератогенність препарату, проте рекомендується відмінити препарат за кілька тижнів до пологів задля уникнення розвитку кровотечі [7]. Курс лікування, за винятком дуфастону, складав 10-12 днів і призначався з 6-8-го тижня вагітності. Курс повторювали три рази з інтервалом 7-10 днів, із закінченням до 12-го тижня гестації. Вплив запропонованої терапії спрямований на покращання кровопостачання трофобласта. У вагітних із підгрупи корекції нами досліджено загальний коагуляційний потенціал, тромбоцитарно-судинний гемостаз та стан фібринолітичної системи крові. Проведено порівняння отриманих показників із результатами обстеження жінок підгрупи, що отримувала традиційне лікування, та здорових вагітних групи контролю. Дослідження системи гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові здійснювали за допомогою реактивів фірми «Simko LTD» (м. Львів). Кров для досліджень набирали двічі: протягом 6-8 і 12-13 тижнів вагітності.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження загального коагуляційного потенціалу крові у вагітних відповідних груп представлено в табл. 1 і 2.

Як показали отримані результати, вірогідних відмінностей між групами в показниках, що ха-

Таблиця 1

**Характеристика загального коагуляційного потенціалу крові вагітних при лікуванні невиношування в 6-8 тижнів вагітності (M±m)**

	Група корекції після I курсу лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
ЧР, с	92,15±2,15	94,80±1,29	95,03±1,44
ПТЧ, с	18,50±0,38	19,45±0,61	19,50±0,45
ТЧ, с	16,80±0,31	17,45±0,56	16,30±0,38
АТ- III, %	88,85±3,98	86,14±4,83	85,47±2,74

Примітка. \* – p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, \*\* – p<0,05 порівняно з групою контролю

Таблиця 2

**Характеристика загального коагуляційного потенціалу крові вагітних при лікуванні невиношування у 12-13 тижнів вагітності (M±m)**

	Група корекції після повторного лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
ЧР, с	99,94±1,01	91,95±1,71	99,50±1,03
ПТЧ, с	20,05±0,45*	17,95±0,51**	21,47±0,44
ТЧ, с	18,90±0,35*	16,85±0,66	17,37±0,36
АТ- III, %	90,25±4,86	82,14±3,82	90,60±1,60

Примітка. \* – p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, \*\* – p<0,05 порівняно з групою контролю

Таблиця 3

**Характеристика первинного гемостазу у вагітних при лікуванні  
невиношування в 6-8 тижнів вагітності (M±m)**

	Група корекції після I курсу лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
К-ть тромбоцитів, тис/мл	301,10±4,36	297,15±4,65	268,87±3,00
Адгезивні тромбоцити, %	43,45±0,58**	43,59±0,65**	40,60±0,47
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	4,68±0,27**	5,22±0,30**	3,03±0,17

Примітка. \* – p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, \*\* – p<0,05 порівняно з групою контролю

Таблиця 4

**Характеристика первинного гемостазу у вагітних при лікуванні  
невиношування у 12-13 тижнів вагітності (M±m)**

	Група корекції після повтор. лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
К-ть тромбоцитів, тис/мл	274,45±1,48*	300,55±3,63	277,40±2,13
Адгезивні тромбоцити, %	38,73±0,60*,**	43,25±0,43	42,32±0,43
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	3,50±0,14*	4,67±0,25**	3,19±0,11

Примітка. \* – p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, \*\* – p<0,05 порівняно з групою контролю

Таблиця 5

**Характеристика фібринолітичної та протеолітичної системи крові вагітних  
при лікуванні невиношування в 6-8 тижнів вагітності (M±m)**

	Група корекції після I курсу лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
Сумарна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл/год	1,46±0,08*	1,18±0,11	1,27±0,04
Неферментативна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл/год	0,68±0,04*	0,45±0,06	0,58±0,02
Ферментативна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл/год	0,80±0,04*,**	0,67±0,05	0,69±0,02
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	34,89±0,84**	30,50±1,19	26,37±0,59
Активність XIII фактору, %	68,95±3,12	67,50±3,73	71,57±1,93
Фібриноген, г/л	3,31±0,17*	2,60±0,12	2,69±0,10
Лізис азоказеїну, E 440/мл/год	3,53±0,18	3,39±0,27	3,44±0,13
Лізис азоальбуміну, E 440/мл/год	4,31±0,11**	4,01±0,11	3,54±0,13
Лізис азоколу, E 440/мл/год	0,79±0,07	0,87±0,10	0,53±0,03

Примітка. \* – p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, \*\* – p<0,05 порівняно з групою контролю

Таблиця 6

**Характеристика фібринолітичної та протеолітичної системи крові вагітних при лікуванні невиношування у 12-13 тижнів вагітності (M±m)**

	Група корекції після повторного лікування (n=25)	Група з традиційним лікуванням (n=24)	Контрольна група (n=30)
Сумарна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл/год	1,34±0,07*	1,06±0,06	1,27±0,07
Неферментативна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл/год	0,61±0,03*	0,47±0,03	0,56±0,03
Ферментативна фібринолітична активність, E <sub>440</sub> /мл/год	0,71±0,04*	0,56±0,04	0,72±0,03
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	33,45±0,63**	29,72±1,10	26,17±0,70
Активність XIII фактору, %	68,15±1,85	62,28±2,57	81,37±1,93
Фібриноген, г/л	2,82±0,18	3,16±0,23	2,80±0,12
Лізис азоказеїну, E 440/мл/год	3,60±0,12	3,20±0,21	3,50±0,11
Лізис азоальбуміну, E 440/мл/год	3,82±0,16	3,96±0,10	3,91±0,08
Лізис азоколу, E 440/мл/год	0,77±0,06	0,63±0,07	0,70±0,06

Примітка. \* – p<0,05 порівняно з групою з традиційним лікуванням, \*\* – p<0,05 порівняно з групою контролю

рактеризують загальний коагуляційний потенціал у 6-8 тижнів гестації, не встановлено (табл. 1). Натомість, у 12-13 тижнів (табл. 2) протромбіновий час та тромбіновий час у жінок групи корекції були вірогідно довшими, порівняно з групою жінок, які отримували традиційне лікування (p<0,05), і наближались до значень, встановлених у групі контролю. Суттєвої різниці в активності антитромбіну-III не виявлено.

Також здійснено вивчення тромбоцитарно-судинного гемостазу у вагітних обстежених груп (табл. 3 та 4).

У жінок обох груп з ознаками загрози викидня в 6-8 тижнів спостерігається тенденція до активації тромбоцитарно-судинного гемостазу, у першу чергу, адгезивного потенціалу тромбоцитів. У терміні 12-13 тижнів у вагітних, що отримували призначену нами терапію, спостерігалось вірогідне зменшення, порівняно з групою з традиційною корекцією невиношування, кількості тромбоцитів на 1 мл крові, відсотка активних тромбоцитів та індексу спонтанної агрегації тромбоцитів (p<0,05). На нашу думку, це сприяє зменшенню в'язкості крові та покращанню кровопостачання трофобласту.

Показники активності фібринолітичної та протеолітичної систем крові жінок обстежених груп представлені нами в таблицях 5 та 6.

Таким чином, у терміні вагітності 6-8 тижнів, як і у 12-13 тижнів гестації, фібринолітична активність плазми крові в групі корекції була дещо вищою, порівняно з групою з традиційним лікуванням, на тлі певного уповільнення Хагеман-залежного фібринолізу (p<0,05). Протеолітична ж активність плазми крові в жінок різних

груп вірогідно не відрізнялась. Слід зазначити, що в групі жінок, які отримували розроблену нами терапію, середній рівень фібриногену зменшився на 14,24 % (p<0,05), тоді як у групі з традиційним лікуванням він навпаки, зріс на 21,54 % (p<0,05).

#### Висновок

Зміни в системі згортання крові при загрозі переривання вагітності стосуються, в першу чергу, тромбоцитарно-судинного гемостазу, що, у свою чергу, викликає підвищення загального коагуляційного потенціалу крові на тлі певного зниження фібринолітичної активності та активності протизгортальної системи, а також нормальних показників системи протеолізу. Застосування розробленого нами лікувального комплексу з включенням екстракту гінкго білоба та ериніту дозволяє нормалізувати функціональний стан вказаних систем крові, і, як наслідок, покращити кровопостачання трофобласта/плаценти.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у відстеженні впливу розробленого лікувального комплексу на функціональний стан фетоплацентарної системи в II-III триместрах вагітності в жінок, які перенесли загрозу викидня в ранніх термінах гестації.

#### Література

1. Бербець А.М. Перебіг вагітності і пологів у жінок із комплексним лікуванням децидуально-трофобластичних порушень при невиношуванні в ранні терміни гестації / А.М. Бербець // Клініч. та експерим. патол. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 9-15.

2. Гудивок І.І. Комплексна терапія вагітних зі звичними мимовільними викиднями / І.І. Гудивок, І.П. Поліщук // Здоров'я жінки. – 2006. – № 3 (27). – С. 37-38.
3. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я.В. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоров'я України. – 2007. – № 5/1. – С. 3-5.
4. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008. – Офіц.вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2008. – 41 с. (Нормативний документ МОЗ України. Клінічний протокол).
5. Милованов А.П. Патология системы "Мать-плацента-плод" / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 450 с.
6. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Т.Б. Очан [и др.] // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2004. – № 3. – С. 11-15.
7. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности / В.М. Сидельникова // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4. – С. 19-22.
8. Krabbendam I. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias / I. Krabbendam, G.A. Dekker // Obstet. Gynecol. Surv. – 2004. – Vol. 59, № 9. – P. 651-652.

### ЛЕЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ

*А.Н. Бербец, О.В. Бакун, И.Р. Ницович*

**Резюме.** Обследованы 30 женщин с неосложненным течением беременности и 49 женщин с признаками невынашивания в I триместре беременности. Изучались изменения показателей гемостаза и систем фибринолиза и протеолиза. Сделан вывод: у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре происходит увеличение общего потенциала свертывания крови на фоне некоторого снижения активности фибринолитической и противосвертывающей систем крови. Предложено патогенетически обусловленное лечение невынашивания при помощи экстракта гинкго билоба и эринита.

**Ключевые слова:** угроза выкидыша, трофобласт, гемостаз, фибринолиз, протеолиз, экстракт гинкго билоба, эринит.

### TREATMENT OF CHANGES IN THE SYSTEMS OF HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS IN WOMEN WITH A THREAT OF MISCARRIAGE AT EARLY TERMS OF GESTATION

*A.M. Berbets, O.V. Bakun, I.R. Nitsovych*

**Abstract.** 30 women with an uncomplicated course of pregnancy and 49 women with the signs of miscarriage in the 1<sup>st</sup> trimester were examined. Changes of the hemostatic indices and the indices of fibrinolysis and proteolysis of the blood were compared between the groups before and after a proposed treatment. A conclusion has been arrived at: an increase of the general coagulation potential of the blood occurs in women with a threat of miscarriage of the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy against a background of some decrease of the activity of the blood fibrinolytic and anti-coagulation blood systems. A pathogenically substantiated treatment of revealed changes by means of ginkgo biloba extract and erynium has been suggested.

**Key words:** threat of miscarriage, trophoblast, hemostasis, fibrinolysis, proteolysis, ginkgo biloba extract, erynium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 8-12

Надійшла до редакції 12.04.2012 року

УДК 611.441.018.08

Т.М. Бойчук, А.А. Ходоровська, Н.П. Пентелейчук, <sup>1</sup>С.Б. Єрмоленко**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОЛЯРИЗАЦІЙНІ  
ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ  
ІНТАКТНИХ ЩУРІВ**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,  
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича<sup>1</sup>

**Резюме.** У роботі вивчалися морфофункціональні особливості та поляризаційні властивості тканини щитоподібної залози на основі гістологічних зрізів. Дослідження методом лазерної поляриметрії тканини щито-

подібної залози інтактних щурів показали її поляризаційні властивості в нормі.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, морфологія, тиреоїдний гомеостаз, лазерна поляриметрія.

**Вступ.** Цікавими є на сьогоднішній день можливості використання методів лазерної поляриметрії для визначення морфофункціональних особливостей біологічних тканин, а саме тканини щитоподібної залози. Це один із методів, що дозволяє виявити просторово розподілені властивості об'єкта, визначити наявність розподілу ділянок розсіювання, отримати локальну інформацію про залозистий епітелій фолікулів щитоподібної залози. За останнє десятиліття в процесі розвитку методів діагностики встановлено [1], що особливістю будови біологічних тканин є двокомпонентна аморфно-кристалічна структура. Використання лазерів у біомедичній оптиці зумовило розвиток напрямку досліджень – лазерної поляриметрії біологічних тканин, яка заснована на статистичному аналізі поляризаційно-неоднорідних об'єктних полів [3, 7]. Поле випромінювання, розсіяного біологічною тканиною, стає носієм інформації про їх властивості. Така інформація міститься у фотометричних, спектральних, поляризаційних і кореляційних характеристиках світлових коливань [5]. Однак залишаються маловивченими питання використання методів лазерної поляриметрії та інших методів дослідження морфофункціональних особливостей щитоподібної залози, що є актуальним для диференційної діагностики її патологічних процесів [6].

**Мета дослідження.** Вивчити морфофункціональні особливості та поляризаційну властивість тканини щитоподібної залози інтактних щурів оптично тонких зрізів.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на 20 білих статевозрілих щурах-самцях із вихідною масою тіла 100-150 г. Для дослідження морфологічної будови щитоподібної залози її фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну з триразовою зміною фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, після чого заливали у парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм, забарвлювали гематоксилін-еозином та вивчали у світлооптичному мікроскопі БЮЛАМ Р-12. Для вивчення функціональних особливостей щитоподібної залози визначали вміст вільних тиреоїдних гормонів ( $T_3$ ,  $T_4$ ), тиреотропного гормону (ТТГ) у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу з вико-

ристанням наборів реагентів. Поляризаційні зображення тканини щитоподібної залози отримували за допомогою мікрооб'єктива, які проектувалися в площину світлочутливої площадки (800x600 пікселів) ССD-камери, яка забезпечувала діапазон вимірювання структурних елементів біологічних тканин для таких розмірів: 2 мкм – 2000 мкм. Для оцінки діагностичних можливостей статистичного аналізу зображень тканини залозистого епітелію щитоподібної залози досліджувалися незабарвлені гістологічні зрізи (20 препаратів) фізіологічно нормальної залози інтактних тварин.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Виконані дослідження на світлооптичному рівні показали, що в паренхімі щитоподібної залози інтактних тварин спостерігаються характерні для неї структури – фолікули, які являють собою замкнуті структури кулястої форми. Стінка фолікула утворена з одного шару залозистих клітин (тироцитів) кубічної форми, які розташовані на базальній мембрані. Просвіт фолікула заповнений колоїдом – секреторним продуктом тироцитів. Ядра тироцитів округлої форми з рівними контурами. Цитоплазма клітин гомогенна, базофільна з ацидофільним відтінком.

При проведенні імуноферментних досліджень встановлено, що вміст вільного трийодтироніну в плазмі крові інтактних білих щурів становить  $12,76 \pm 1,586$  пмоль/л, вміст вільного тироксину –  $6,143 \pm 0,806$  пмоль/л, вміст тиреотропного гормону –  $0,118 \pm 0,053$  мМО/л, індекс конверсії тиреоїдних гормонів ( $vT_3/vT_4$ ) –  $2,53 \pm 0,72$ , відношення ТТГ/ $vT_4$  –  $2,1198 \pm 0,802$  (табл. 1).

Дослідження поляризаційних зображень залозистого епітелію фолікулів щитоподібної залози представлені оптичною схемою (рис. 1). Освітлення проводилося паралельним ( $\varphi = 10^4$  мкм) пучком He-Ne лазера ( $\lambda = 0.6328$  мкм,  $W = 5.0$  мВт). Поляризаційний освітлювач складається з четвертьхвильових пластинок 3; 5 і поляризатора 4, що забезпечує формування лазерного пучка з довільним азимутом  $0^0 \leq \alpha_0 \leq 180^0$  або еліптичністю  $0^0 \leq \beta_0 \leq 90^0$  поляризації.

Поляризаційні зображення представлені на (рис. 2) оптично тонких гістологічних зрізах тканини щитоподібної залози в нормі (коефіцієнт

Таблиця 1

Гормональні показники тиреоїдного статусу інтактних білих щурів (M±SEM)

Показник	Інтактні тварини, n=20
Вільний тироксин, пмоль/л	6,143±0,8064
Вільний трийодтиронін, пмоль/л	12,76±1,586
Вільний T <sub>3</sub> /вільний T <sub>4</sub>	2,533±0,7162
Тиреотропний гормон, мОД/л	0,1181±0,05283
ТТГ/вільний T <sub>4</sub>	2,1198±0,802

Таблиця 2

Статистичні моменти 1-4 –го порядків координатних розподілів інтенсивності зображень тканини щитоподібної залози

<i>I</i>	<i>I</i> (0 - 0)	<i>I</i> (0 - 90)
<i>M</i>	0,9±5 %	0,6±4 %
$\sigma$	0,23±4 %	0,29±6 %
<i>A</i>	38,6±7 %	26,8±11 %
<i>E</i>	74,2±9 %	132,8±14 %

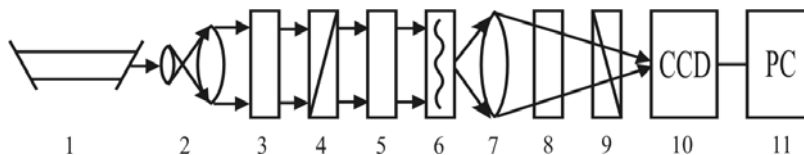
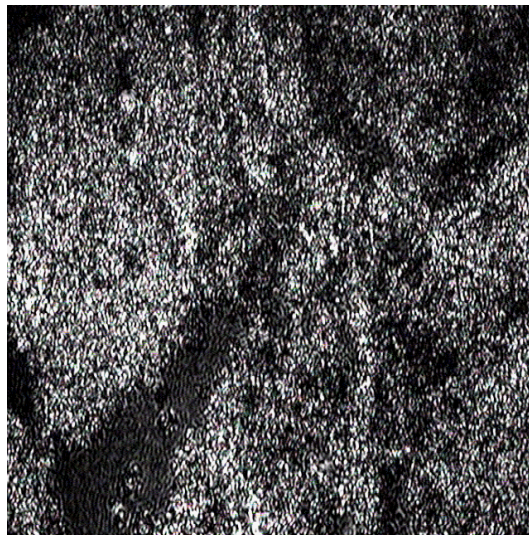


Рис. 1. Оптична схема досліджень поляризаційних зображень гістологічних зрізів тканини щитоподібної залози



0 – 0



0 – 90

Рис. 2. Поляризаційні зображення оптично тонких зрізів тканини щитоподібної залози, одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора і аналізатора

ослаблення  $\tau \leq 0,1$ , геометрична товщина 40  $\mu\text{m}$ ) одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора 4 і аналізатора 9.

Як основний аналітичний інструмент для оцінювання сукупності випадкових величин, що характеризують зображення біологічного об'єкта (інтенсивності) та його оптико-геометричну структуру (напрямки орієнтацій протеїнових фібрил  $\rho$

та показник двопроменезаломлення їх речовини  $\Delta n$ ), використовувалися статистичні моменти першого *M*, другого  $\sigma$ , третього *A* і четвертого *E* порядків їх величин, які обчислювалися шляхом усереднення відліків по кожному пікселю реєструючої CCD – камери.

Отримані дані демонструють тенденцію росту значень статистичних моментів розподілів

орієнтацій тканини щитоподібної залози. Найбільш швидко зростають статистичні моменти третього ( $A_p$ ) і четвертого ( $E_p$ ) порядку (табл. 2).

Необхідно відмітити, що статистичний підхід в аналізі поляризаційних зображень виявив значну діагностичну чутливість моментів вищих порядків розподілів інтенсивності зображення оптично тонких гістологічних зрізів тканини щитоподібної залози [4]. Отже, одержані результати дослідження корелюють з попередніми даними статистичних досліджень поляризаційних властивостей інших біологічних тканин (дерма шкіри, м'язова тканина) [2, 5].

#### Висновок

Виконані світлооптичні, імуноферментні та поляризаційні дослідження в інтактних тварин дозволили встановити параметри норми поляризаційних властивостей тканини щитоподібної залози у щурів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним у даному напрямку є вивчення поляризаційної структурності щитоподібної залози за умов патологічного чинника.

#### Література

1. Поляризаційна корелометрія біологічних тканин людини / О.Г. Ушенко, В.П. Пішак, О.П. Пересулько, Ю.О. Ушенко. – Чернівці: Рута, 2007. – 606 с.

2. Ванчуляк О.Я. Поляризаційно-кореляційний аналіз динаміки зміни мікроструктури м'язової тканини / О.Я. Ванчуляк, О.Г. Ушенко, В.Т. Бачинський // Клін. та експерим. патол. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 69-74.
3. Ушенко О.Г. Лазерна поляриметрія фазово-неоднорідних об'єктів і середовищ / Ушенко О.Г. – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 256 с.
4. Лазерна поляризаційна морфологія біологічних тканин: статистичний і фрактальний підходи: Монографія / О.Г. Ушенко, В.П. Пішак, О.В. Ангельський, Ю.О. Ушенко. – Чернівці: Колір-Друк, 2007. – 314 с.
5. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния / В.В. Тучин // Успехи физ. наук. – 1997. – Т. 167. – С. 517-539.
6. Laser polarimetry tomography of biotissue pathological changes / S. Yermolenko, O. Angelsky, A. Ushenko [et al.] // Proc. SPIE. – 2001. – Vol. 4425. – P. 117-123.
7. Ushenko A.G. Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / A.G. Ushenko, V.P. Pishak. // in Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science, ed. V.Tuchin. – Kluwer Academic Publishers, 2004. – P. 67.

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОЛЯРИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИНТАКТНЫХ КРЫС

*Т.Н. Бойчук, А.А. Ходоровская, Н.П. Пентелейчук, С.Б. Ермоленко*

**Резюме.** В работе изучались морфофункциональные особенности и поляризаационные свойства ткани щитовидной железы на основе гистологических срезов. Исследование методом лазерной поляриметрии ткани щитовидной железы интактных крыс показали ее поляризаационные свойства в норме.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, морфология, тиреоидный гомеостаз, лазерная поляриметрия.

### MORPHOFUNCTIONAL FEATURES AND POLARIZATION PROPERTIES OF THE THYROID TISSUE OF INTACT RATS

*T.M. Boichuk, A.A. Khodorovs'ka, N.P. Penteleichuk, S.B. Yermolenko*

**Abstract.** The morphofunctional characteristics and polarization properties of the tissue of the thyroid gland based on histological sections were studied in the paper. An investigation by means of the method of laser polarimetry of the thyroid tissue demonstrated the polarization properties of the gland of intact rats in health.

**Key words:** thyroid gland, morphology, thyroid homeostasis, laser polarimetry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Yu. Fed'kovych National University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 13-15

Надійшла до редакції 17.04.2012 року

УДК 539.16.07:612.087.1+340.624.411

Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.З. Слободян, В.В. Буждиган, О.В. Гуцул

**БІОФІЗИЧНА ПРИРОДА МАГНІТНОГО ПОЛЯ ЕРИТРОЦИТІВ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Автори роблять підсумок результатів розробки вимірювального комплексу реологічного стану крові, технічне рішення якого базується на реєстрації її електромагнітних параметрів в умовах моделі, що відтворює властивості крові *in vivo*. Вперше публікуються виявлені в дослідженні фізичні величини магнітного потоку та магнітної індукції еритроцитів.

У роботі аргументована біофізична природа магнітного поля еритроцитів, його медичні аспекти.

**Ключові слова:** біоінертизація, реологія крові, магнітне поле еритроцитів.

**Вступ.** Напрямок досліджень біофізики кровообігу в капілярах, який проводиться нами, збігається з ідеями А.Л. Чижевського, що вказав на першочергову умову такого руху – наявність електричного розпору, тобто, однойменного заряду еритроцитів і ендотелію [1]. На основі власних досліджень це поняття сформовано як від'ємний гіперзаряд зони контакту еритроцит – капіляр [2]. Однак лише нещодавно вдалося виміряти заряд еритроцитів в умовах експериментальної моделі, адекватної *in vivo*, остаточно довести його залежність від гормональних регуляторів мікроциркуляції [3], виявити заряд, як фізичну основу зменшення в'язкості крові [3, 4]. Стало очевидним, що всі реологічні параметри крові – електропровідність, в'язкість, заряд еритроцитів та їх магнітна індукція взаємозалежні фізично і математично ідентифіковані. Отже, саме поняття реології крові тут стверджується як концепція динамічної системи електромагнетизму її складових, що задіяні в гемодинаміці. Ми не згадуємо широку полеміку з подібних проблем реології в науковій літературі, оскільки, зважаючи на низку наших попередніх робіт, упевнені, що тепер вони теоретично і експериментально вирішені.

Щодо магнітних властивостей еритроцитів [1], то численні посилання в літературі на їх наявність, як таких, не підтверджені експериментальними дослідженнями, що вказували б чітко на їх фізичну природу, на можливість їх вимірювання, біофізичну роль магнітних властивостей у гемодинаміці тощо. Про виключну актуальність цієї проблеми свідчать відомості про вагомий асигнування на програму її розробки [5].

Створення електронного вимірювального комплексу реологічних параметрів крові, що відповідав би вимогам біоінертизації, є наріжною умовою успіху подібної програми, що аргументовано нами раніше [3]. Принаймні зазначеним комплексом нам вперше вдалося виявити дію магнітного поля еритроцитів і виміряти його показники.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на вищезазначеному електронному вимірювальному комплексі з використанням крові семи донорів. Статистичний аналіз не проводився, оскільки результати досліджень мають повну відтворюваність, тобто, мають зміст закономірності.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Треба зауважити, що визначення магнітного поля еритроцитів було покладено в основу технічного рішення вимірювального комплексу, як фрагмента реєстрації реологічних параметрів крові.

Тут слід деталізувати фізичний та біологічний зміст виявлених ефектів. Ми виходили з того, що у фронті крові, що рухається в капілярі слідом за фізіологічним розчином або плазмою, проводиться спостереження добротності (Q-фактора) шару рухливих іонів крові, що складають дзета-потенціал еритроцитів ( $\xi$ ) за умови дії дифузії. Власне, таким способом ми скануємо добротністю поверхневі шари приеритроцитарних іонів (шари Штерна і Гуї), за взаємодії з некомпенсованими електронами [3]. Нагадуємо, що добротність є параметром, обернено пропорційним до концентрації іонів. Тобто, ми виявили перехід рухливих іонів у приеритроцитарну зону (фронт) крові (рис. 1а, 1б). Тут показана суперпозиція заряду еритроцитів за добротністю і наслідки дії магнітного поля еритроцитів у трьох донорів до і після уведення адреналіну.

Щоб підтвердити цей шонайважливіший експериментальний доказ вздовж капіляра, водночас пропускався струм (порядку 0,5 мкА, при якому в дублікатах проб графіки динаміки добротності з електричною напругою і без неї – ідентичні). Таким способом вдалося довести факт спаду електропровідності в приеритроцитарному шарі плазми (рис. 1а, 1б). Отже, оскільки концентрація катіонів плазми є незмінною, елементарним є висновок про їх перехід із вектора електропровідності соленоїда до вихрового (перпендикулярного до нього) електричного поля еритроцитів, тобто, відбувається захват катіонів вихровим електричним полем магнітного потоку еритроцитів (детальні пояснення див. також на рис. 2).

Другим феноменом, що був виявлений за спостереження магнітного поля еритроцитів, є його залежність від динаміки їх заряду. Як зазначалося, на рис. 1а, 1б наведена суперпозиція заряду еритроцитів крові трьох донорів до і після уведення в кров фармакологічної дози адреналіну. За збільшення роздільної здатності зазначених графіків добротності приеритроцитарного шару катіонів, що рухаються за ізотонічним роз-



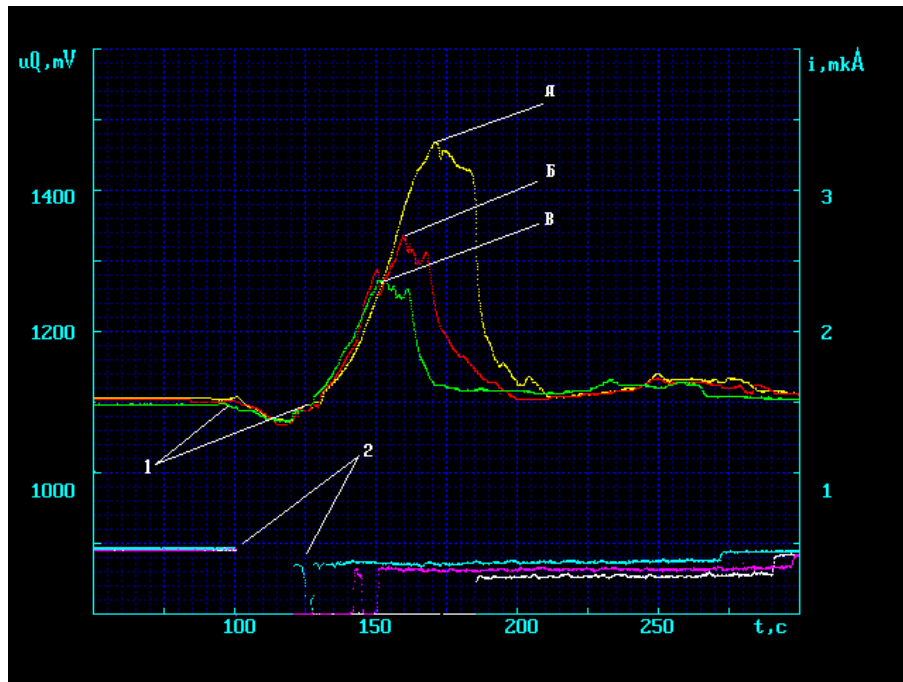


Рис. 1а. Динаміка добротності ( $uQ$ , mV) та струму ( $i$ , mA) в часі ( $t$ , c) за проходження крові донорів у капілярі до уведення адреналіну:

1 - приеритроцитарна зона (зменшення добротності); 2 – спад електропровідності соленоїда (за відсутності магнітного поля еритроцитів електропровідність мала б зрости [3]); А, Б, В - позначення донорів, де зареєстрована добротність потоку з еритроцитами до уведення адреналіну (контроль)

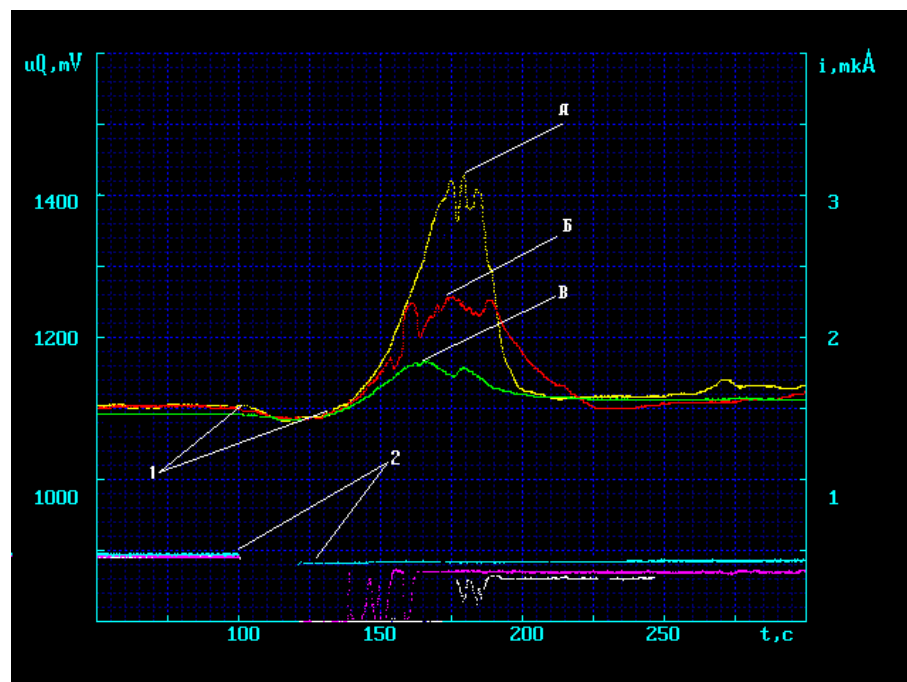


Рис. 1б. Динаміка добротності ( $uQ$ , mV) та струму ( $i$ , mA) в часі ( $t$ , c) за проходження крові донорів у капілярі після уведення адреналіну:

1 – приеритроцитарна зона (зменшення добротності); 2 – спад електропровідності соленоїда (за відсутності магнітного поля еритроцитів електропровідність мала б зрости [3]); А, Б, В – позначення донорів крові, де добротність потоку з еритроцитами знизилася після уведення адреналіну (зріс їх заряд [3]) порівняно з контролем (рис. 1 а)

чином (рис. 3), чітко видно, що дія магнітного поля еритроцитів щодо рухливих іонів збільшується там (зменшення добротності), де зростає заряд еритроцитів. До речі, саме цей ефект дії зовнішнього (по відношенню до соленоїда з ізотонічним розчином) магнітного поля ми спостерігали

раніше [6]. У випадку надходження крові до соленоїда, носієм такого поля виступають еритроцити. Власне, взаємодія оптимального за енергією магнітного поля соленоїда з магнітним полем еритроцитів і лягла в основу компенсаційної схеми програмного розрахунку конкретних параметрів еле-

ктромагнетизму червоних кров'яних тілець. Вони наступні: магнітний потік  $\Phi_{ep} = 124,4 \cdot 10^{-9} \text{ Вб}$ ; магнітна індукція  $B_{ep} = 1,1 \cdot 10^{-3} \text{ Тл}$ .

На рис. 3 чітко зафіксовані три різні за величиною відхилення (А, Б і В) від квазірівноважного стану (результуюча протидія квазіупругих ньютонівських сил електричних та магнітних полів), що зумовлені динамічними умовами формування дзета-потенціалу еритроцитів ( $\xi$ ) на межі кров-ізотонічний розчин, за повільного надходження останньої в зону дії змінного електромагнітного поля коливального контуру. Чим більше відхилення від квазірівноважного стану, тим сильніше проявляється дія адреналіну на еритроцити крові, що зумовлює протилежне за знаком зміщення добротності за такого стану і беззаперечно підтверджується експериментальними даними, наведеними на рис. 3.

Рівень відхилення від квазірівноважного стану еритроцитів крові чутливий до дії адреналіну, зумовлений змінами їх заряду за дії факторів, які впливають на кров задовго до експерименту, що копіює їх поведінку *in vivo*.

При зростанні амплітуди зовнішнього змінного магнітного поля в приеритроцитарній зоні породжуються вихрові електричні поля як вільних додатніх іонів, так і вихрові електричні поля, пов'язані з обертанням еритроцитів, поверхневий заряд яких має фіксований від'ємний знак (рис. 2). Вихрове електричне поле еритроцитів, що обертаються, неминуче породжує магнітне поле еритроцитів. Саме воно у свою чергу взаємодіє зі зростаючим за амплітудою зовнішнім змінним магнітним полем соленоїда.

Власне, зазначені взаємодії і створюють квазірівноважний стан, чутливий до дії зовнішніх щодо еритроцита антагоністичних чинників. Дія адреналіну на кров якраз і дозволила виявити існування квазірівноважного стану і вияснити механізм його зміни. Оскільки його відхилення, як виявилось, залежить від передісторії проб кро-

ві (у різних донорів виявлена різна чутливість до дії ідентичної дози адреналіну [3] – рис. 3), то можна дійти висновку, що тут ми маємо справу з новим пластом фундаментальних досліджень регуляторів електромагнетизму еритроцитів, тобто, чинників фізіологічного, патологічного, фізичного та фармакологічного змісту.

Щодо біофізичних аспектів, то магнітне поле еритроцитів, що виявляється вихровим електричним полем, притаманне їм не випадково. Воно виконує їх орієнтуючу функцію в гемодинаміці з відомими ефектами, зокрема, зумовлює поперечну позицію до вектора руху крові за входження її в капіляр [2]. До речі, саме таке, за дії магнітного поля еритроцитів, «монетне» розташування зумовлює не тільки їх рушійну силу [2], а й неминуче зменшення гемостатичного тиску позаду еритроцитів у дистальному відділі капіляра, що разом із вектором онкотичного тиску плазми, за численних умов електромагнетизму біоінертизації, повертає в кровообіг гідратовані компартменти крові, збагачені продуктами клітинного метаболізму. Якби цей постулат був помилковим, то дистальне анатомічне розширення капіляра [2] призвело б до падіння кінетичної складової і зростання тут гемостатичного тиску крові (правило Бернуллі), що заблокувало б формування венозної крові. Цілком очевидно, саме це і відбувається за зменшення тиску серця на вході в капіляр, зменшення електрокінетичної та магнітної енергії еритроцитів. Про це свідчить і відсутність імпульсу збільшення гемостатичного тиску серця в капілярі за систоли [2].

Отже, наші дослідження підтверджують припущення ряду авторів про фізичний зв'язок біомагнітного поля клітин із динамікою їх поверхневого заряду [7]. Такий зв'язок у еритроцитів, за нашими дослідженнями, вказує на те, що їх магнітний імпульс також регульований гормонами. Іншими словами, фізіологічний синергізм електричного і магнітного полів еритроцитів – очевид-

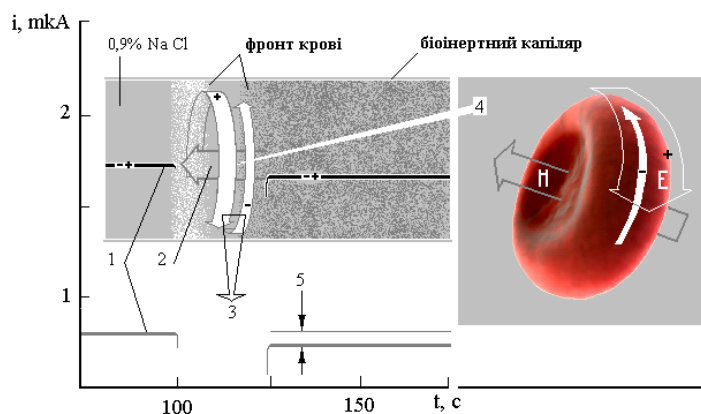


Рис. 2. Теоретичне пояснення дії магнітного поля еритроцитів у фронті крові, що рухається в капілярному соленоїді:

1 – вектор – рівень струму капілярного соленоїда, в якому рухається кров слідом за ізотонічним розчином; 2 – магнітний потік еритроцитів у фронті крові; 3 – вектор вихрового електричного поля еритроцитів (спад електропровідності соленоїда); 4 – магнітоелектричний модуль крові (еритроцит: Н – напруженість магнітного поля, Е – напруженість вихрового електричного поля); 5 – зменшення струму в масиві крові за рахунок малорухливих носіїв зарядів (білки, формені елементи)

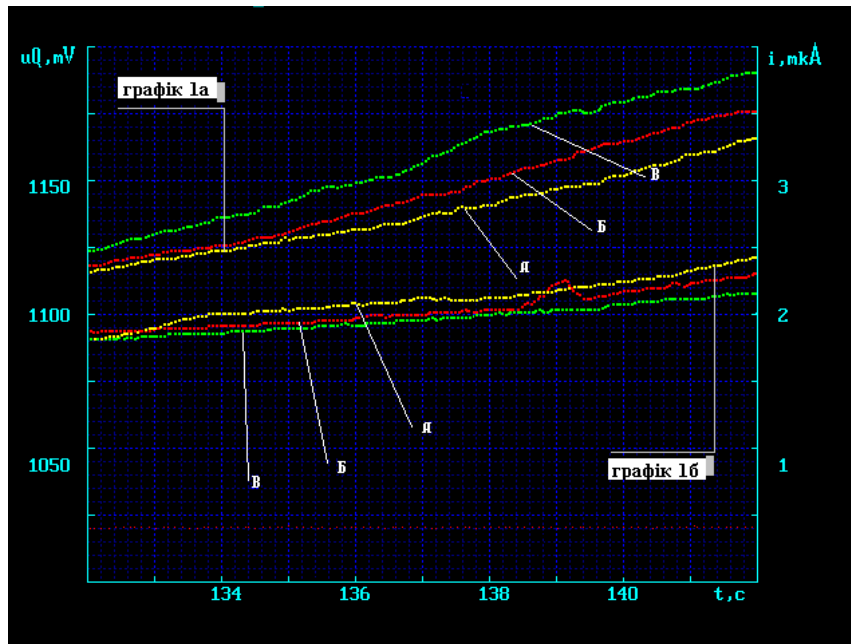


Рис. 3. Збільшена роздільна здатність приеритроцитарної зони графіків 1а, 1б

Примітка. За уведення адреналіну і зростання заряду еритроцитів (графік 1б) відбулося зменшення добротності в приеритроцитарній зоні рухливих іонів, тобто, посилилася дія магнітного поля еритроцитів

ний. Ми привели достатньо доказів, які вказують не те, що динаміка зазначених полів є основою, зокрема, фізіології кровообігу, а не «проявом життєдіяльності клітин» [7].

Підсумовуючи тут гносеологічний зміст численних робіт, присвячених магнітному полю еритроцитів, необхідно підкреслити, що в даному дослідженні визначається схема проблеми, яка полягає в тому, що еритроцити, на відміну від неживої субстанції, можуть бути пара-, діаманетиками за дії зовнішнього магнітного поля [8] і феромагнетиками [9] за течії в моделях судин, далеких від умов біоінертизації. У нашому ж дослідженні з'ясована фізична природа та біоенергетичний зміст магнітного поля еритроцитів, визначено його конкретні параметри.

Зрештою, щодо клінічного аспекту. Еритроцит є збудливою клітиною і втрата його типової форми на вході в капіляр є не що інше, як здійснення потенціалу дії [2]. Легко здогадатися, що для повної перезарядки мембрани треба принаймні нейтралізувати позитивний заряд  $\xi$  – потенціалу еритроцитів, тобто, магнітний імпульс має бути значно більшим за здійснення потенціалу дії, аніж той, що спостерігається у фізіологічних флуктуаціях гормональної дії, наведеної в цій роботі. Тут виникає питання – звідки береться потужний імпульс, здатний, зрештою, деполаризувати мембранний потенціал еритроцитів [2]. Стало відомо, що серце комплексом QRS генерує електромагнітний імпульс (ЕМІ), що значно перевищує рівень, необхідний для здійснення систоли [10]. Виходячи з того, що зона від'ємного гіперзаряду внаслідок високої концентрації незкомпенсованих електронів [3] має бути у фізичному змісті ідеальним провідником, то можна

дійти висновку, що саме електромагнітний імпульс серця разом із тиском в 10 мм рт. ст. породжує потенціал дії еритроцитів, що усуває їх в'язкість на вході в капіляр із подальшим включенням їх рушійної сили [2]. Тобто, пануючі до цих пір механістичні уявлення про так звану деформованість еритроцитів – нонсенс. До речі, одна із найпопулярніших до нині монографій, присвячених, зокрема, мікроциркуляції, так і називається «Механіка кровообігу» [11]. Отже, ми маємо справу не з механікою, а з електромагнетизмом на рівні кровообігу. На противагу цьому, серцю тільки за початку систоли довелось би на вході у капіляр, діаметр якого удвічі менший від еритроцита, долати на відстані механічний опір близько 200 000 000 000 еритроцитів (половина числа капілярів).

Необхідні серійні клінічні дослідження, щоб довести, зрештою, дійсний механізму генезу, наприклад, гіпертонічної хвороби, яка лікувалась би не тимчасовим зниженням ОЦК, тону судин, ослабленням скорочувальної функції серця чи іншими наслідками емпіричної фармакодинаміки, що залишаються поза полем зору медиків.

Ураховуючи вищезазначене, є всі підстави стверджувати наріжну роль зрушень електромагнетизму на кожній із згаданих вище ланок його функціонування в гемодинаміці, зрушень, що чекають клінічного висвітлення і корекції.

Загалом, сучасні досягнення молекулярної біофізики, біохімічної фізики, квантової медицини, прямо вказують на те, що давно визрів стратегічний напрям розвитку біології і медицини, який має розкрити електромагнетизм як основу квантової термодинамічної конструкції, що запрограмована генетично і називається життям.

**Висновки**

1. Електронний вимірювальний комплекс реологічного стану крові забезпечує реєстрацію магнітного поля еритроцитів із визначенням його конкретних параметрів.

2. Магнітне поле еритроцитів фізично спряжене з їх зарядом.

3. Магнітний імпульс еритроцитів зазнає гормональної регуляції.

4. Вимірювальний комплекс дозволяє реєструвати в одній пробі крові (1 мл) всі параметри електромагнетизму цієї тканини (в емпіричному змісті – реологічні показники).

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення механізму мікроциркуляторної динаміки з позицій біоелектромагнетизму в клініці з метою висвітлення патогенезу захворювань, їх ранньої діагностики, прогнозування та корекції. Такі дослідження мають проводитися за спостереження енергообміну еритроцитів та порівняльних дослідницьких схем із засобами емпіричної медицини.

**Література**

1. Чижевский А.Л. Электрические и магнитные свойства эритроцитов / А.Л. Чижевский. – К.: Наукова думка, 1973. – 94 с.
2. Шаплавський М.В. Біоінертизація як біологічна функція / М.В. Шаплавський. – Чернівці: Прут, 1996. – 184 с.
3. Вимірювання добротності в біометрії крові / Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.М. Конов-

чук [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 4 (60). – С. 129 – 132.

4. Буждиган В.В. Апробація безелектродного аналізу в'язкості крові / В.В. Буждиган, О.В. Слободян, М.В. Шаплавський // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 140-142.
5. Tao R. Reducing blood viscosity with magnetic fields / R. Tao, K. Huang // Phys. Rev. – 2011. – E. 84, 011905. – P. 5.
6. Парадокси гемодинаміки у світлі теорії біоінертизації / М.В. Шаплавський, В.П. Пішак, М.Ю. Коломоець [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 148-150.
7. Медицинская электронная библиотека. Магнитные поля биологического происхождения / © rosmedic.ru 2006 – 2011 Rambler's Top 100.
8. Калыгин А.Н. Влияние температуры и pH среды на магнитные свойства эритроцитов человека / А.Н. Калыгин, К.А. Кротов // Биофизика. – 1988. – Т. 33, № 3. – С. 529-530.
9. Kenjeras S. Numerical an analysis of blood flow in realistic arteries subjected to strongnon – uniform magnetic fields / S. Kenjeras // Intern. J. Heart Fluid Flow. – 2008. – Vol. 29. – P. 752-764.
10. Зусманович Ф.Н. Генез артериального давления с позиций биоинформатики / Ф.Н. Зусманович, С.Н. Елизарова // Физиол. человека. – 2002. – Т. 28, № 2. – С. 152.
11. Механика кровообращения / К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид. – Л.: Мир, 1981. – 624 с.

**БИОФИЗИЧЕСКАЯ ПРИРОДА МАГНИТНОГО ПОЛЯ ЭРИТРОЦИТОВ**

*Т.Н. Бойчук, Н.В. Шаплавский, В.З. Слободян, В.В. Буждыган, О.В. Гуцул*

**Резюме.** Авторы подводят итоги результатов разработки измерительного комплекса реологического состояния крови, техническое решение которого основано на регистрации ее электромагнитных параметров в условиях модели, которая воспроизводит свойства крови *in vivo*. Впервые публикуются определенные в исследовании физические величины магнитного потока и магнитной индукции эритроцитов.

В работе аргументирована биофизическая природа магнитного поля эритроцитов, его медицинские аспекты.

**Ключевые слова:** биоинертизация, реология крови, магнитное поле эритроцитов.

**BIOPHYSICAL NATURE OF THE MAGNETIC FIELD OF ERYTHROCYTES**

*T.M. Boichuk, M.V. Shaplav's'kyi, V.Z. Slobodian, V.V. Buzhdygan, O.V. Gutsul*

**Abstract.** The authors summarize the results of developing a blood rheological state measuring complex, whose technical solution is based on registering its electromagnetic parameters under a model condition which reproduces the blood properties *in vivo*. The physical parameters of the magnetic flux and magnetic inductions of erythrocytes are published in the research for the first time.

The biophysical nature of the magnetic field of erythrocytes, its physical aspects are argued in the paper.

**Key words:** bioinertization, blood rheology, erythrocytic magnetic field.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 16-20

Надійшла до редакції 02.07.2012 року

УДК 612.826.4:612.017.2

Р.Є. Булик

## ЕФЕКТИ ЕПІТАЛОНУ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНА „НАДРАННЬОЇ ВІДПОВІДІ” *c-fos* У СУБ’ЯДРАХ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЗА УМОВ ПОСТІЙНОГО ОСВІТЛЕННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Досліджено вплив епіталону на стан гена ранньої функціональної активності *c-fos* у суб’ядрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби (вдень і вночі). Експресія продукту цього гена – білка *c-Fos* – у тварин, котрі утримувалися в нормальних умовах чергування освітлення та темряви, демонструвала досить чіткий циркадіанний характер. Світловий стрес призводить до вираженого десинхронозу. На фоні постійного освітлення синтетичний

тетрапептид епіталон (0,5 мкг/кг) о 14.00 год спричинив вірогідне зниження (на 10,0 %) концентрації імуноспецифічного білка *c-Fos*, а о 02.00 год підвищення (на 10,6 %) щодо тварин, яких піддали дії світлового стресора і корекцію епіталоном не проводили.

**Ключові слова:** ген *c-fos*, імуноспецифічний білок *c-Fos*, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, постійне освітлення, епіталон.

**Вступ.** На даний час дослідження місця і ролі нейроендокринних структур у центральних механізмах циркадіанних ритмів є одним з актуальних питань сучасної хронофізіології [11]. Зміни тривалості основного часозадавача – фотоперіоду, як стресовий чинник, десинхронізують ритми соматичних і вісцеральних функцій, а також координацію і модуляцію механізмів адаптації організму до впливу різних чинників [3-5].

Для вивчення стресових реакцій і дії стреслімітувальних чинників (зокрема, мелатоніну) постає важливим дослідження вказаних субпопуляцій нейронів ПВЯ гіпоталамуса, що синтезують стрес-релізінг гормони, які ініціюють стресорні реакції організму [4,10]. Серед пептидів, що проявляють сумісний ефект у регуляції секреції АКТГ, є кортикотропін-релізінг фактор (КРФ). КРФ-імунореактивна мітка виявлена, здебільшого, у медіальному дрібноклітинному суб’ядрі паравентрикулярних ядер (мдПВЯ) гіпоталамуса. Викликає зацікавленість з’ясування впливу світлового стресора на стан вказаних суб’ядер ПВЯ. При цьому важливо вивчити зміни морфофункціональної активності і рівень експресії гена надранньої відповіді *c-fos* у структурах, а також проаналізувати можливості підвищення адаптації нейросекреторних клітин до пошкоджувальної дії стресового чинника шляхом уведення екзогенно мелатоніну.

Найнадійнішим і найстабільнішим синхронізуювальним чинником для гомойотермних тварин, включаючи людину, є фотоперіод [2, 8]. Порушення світлового режиму (тривале освітлення) пригнічує синтез ендогенного мелатоніну та викликає в ПВЯ негайні зміни експресії гена *c-fos* [6,7,11]. Посилення його експресії інтенсифікує синтез відповідного імуноспецифічного білка *c-Fos* [5, 9]. Згаданий пептид бере участь у механізмах синхронізації даної активності зовнішніми циклічними впливами, зокрема циркадіанними, пов’язаними з чергуванням світла й темряви [1, 4].

Попередні дослідження показали, що синтезований епіфізарний тетрапептид – епіталон воло-

діє онкостатичною, антиоксидантною та геропротекторною дією [6]. Відомості, що віддзеркалюють ефекти епіталону на експресію гена *c-fos* при тривалій експозиції світлом відсутні.

**Мета дослідження.** З’ясувати вплив епіталону на активність гена „надранньої відповіді” *c-fos* у суб’ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса за тривалого освітлення.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 36 статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 150-180 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при сталій температурі і вологості повітря та вільному доступі до води і їжі. Експериментальні щури розподілені на три групи, кожна з яких, у свою чергу, складалася з двох підгруп (по шість тварин).

Тварини першої групи (інтактні) перебували сім діб в умовах звичайного світлового режиму (світло-темрява по 12 год, LD, освітлення з 08.00 до 20.00 за допомогою люмінесцентних ламп, рівень освітленості в клітках із тваринами 500 лк). Щури другої групи перебували протягом семи діб в умовах постійного освітлення аналогічної інтенсивності (LL, індукція епіфізарної гіпофункції). Тварини третьої групи знаходилися за умов експерименту, як і щури другої групи, і вони щоденно о 19.00 год підшкірно отримували ін’єкцію епіталону (Санкт-Петербурзький інститут біорегуляції і геронтології ПЗО РАМН, Росія) у дозі 0,5 мкг/кг, у 0,5 мл фізіологічного розчину.

Після закінчення семиденного періоду наступного дня о 14.00 і 02.00 тварин виводили з експерименту, здійснюючи одномоментну декапітацію під етаміналовим наркозом (40,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Мозок тварин негайно вилучали і вміщували в 10 % розчин формаліну на фосфатному буфері (0.1 М, рН 7.2) на 20 год при кімнатній температурі. Після стандартної процедури зневоднення й просочення хлороформом і парафіном зразки заливали в парафін. Усі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо

гуманного ставлення до тварин (Страсбург, 1986).

Для ідентифікації c-Fos у гістологічних зрізах гіпоталамуса застосовували непрямий імунофлуоресцентний метод. Як первинні антитіла застосовували кролячі антитіла (імуноглобулін – IGG) до c-Fos (“Sigma-Aldrich”, США). Як вторинні антитіла застосовували козячий гаммаглобулін, котрий є антитілом щодо глобулінів кролика, кон’югований із флуоресцеїнізотіоціанатом (FITC; “Sigma-Aldrich”, США).

Ідентифікацію c-Fos у нейронах гіпоталамуса і визначення вмісту цього протеїну здійснювали із застосуванням комп’ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (“Kontron Elektronik”, Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі. Для отримання флуоресцентного зображення використовували високоемісійний фільтр із діапазонами збудження та емісії 370-390 та 420-450 нм відповідно та спеціалізований об’єктив із широкою апертурою. Зображення за допомогою 8-бітової CCD-камери COHU-4922 (“COHU Inc.”, США) вводили в комп’ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386. При цьому унеможлилювали ефект “вигорання” препарату, пов’язаний із поступовим руйнуванням молекул FITC під впливом тривалого ультрафіолетового опромінювання. Уведене імунофлуоресцентне зображення оцифровували за денситометричною шкалою з 256 градаціями сірого кольору. Аналіз зображення проводився в автоматичному режимі за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, Німеччина). Програмно ідентифікувалися ділянки препаратів, у котрих інтенсивність флуоресценції вірогідно перевищувала фонові значення (притаманні так званій неспецифічній флуоресценції). Вимірювали площу таких ділянок та повну площу перерізу ядер нейронів СХЯ, котрі вміщували імунопозитивний матеріал ( $S_i$  та  $S_n$  відповідно,  $\text{мкм}^2$ ). З урахуванням інтенсивності флуоресценції в імунопозитивних ділянках та інтенсивності флуоресценції фону ( $D_i$  та  $D_0$ ) обчислювали показники, які характеризують концентрацію c-Fos та вміст цього протеїну в ядрах імунопозитивних клітин, –  $K_i = \left| \lg(D_i/D_0) \right|$  та  $C_i = K_i \cdot S_i$  (умовні одиниці – у. о.) відповідно. Оскільки дані показники є відносними, а не абсолютними величинами, далі ми іменуватимемо їх індексами концентрації та вмісту c-Fos в імунопозитивних клітинах.

Топографічну приналежність імунопозитивних нейронів до окремих структур гіпоталамуса картували згідно із стереотаксичним атласом мозку шура.

Отримані експериментальні дані обробляли з використанням пакета прикладних і статистичних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, Німеччина) і EXCEL-2003 (“Microsoft Corp.”, США). Для вибірок усіх показників розраховували значення середнього арифметичного, середньоквадратичного відхилення та похибки середнього. Вибіркі імунопозитивних клітин СХЯ, у

котрих вимірювали  $S_i$  та  $S_n$  та розраховували значення  $K_i$  та  $C_i$  у різних групах експериментальних тварин, склалися зі 120–153 одиниць.

Окрім того, ми розраховували щільність локалізації c-Fos-імунопозитивних нейронів у межах досліджених зрізів даного ядра. Для цього попередньо визначали кількість таких клітин у декількох (чотирьох-семи для кожної тварини) випадково вибраних полях зору і розраховували середню кількість подібних нейронів на  $1 \text{ мм}^2$  площі зрізу. Вірогідність відмінностей значень у дослідних і контрольних групах тварин визначали за критерієм Стьюдента ( $t$ ). Вірогідними вважали значення, для яких  $P < 0.05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За стандартного режиму освітлення в медіальних дрібноклітинних суб’ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса (мдПВЯ) інтенсивність флуоресценції матеріалу, імунореактивного до c-Fos, удень менша, ніж уночі. Зокрема, о 14.00 год вона дорівнювала  $26,46 \pm 1,506 \text{ мкм}^2$ , а о 02.00 год –  $27,67 \pm 1,420 \text{ мкм}^2$ . Утримування тварин за зміненого фотоперіоду спонукало до зміщення інтенсивності флуоресценції досліджуваного матеріалу з нічних на денні години (табл.). Моделювання дослідним особинам епіфізарної гіпофункції спричинило о 14.00 год вірогідне зростання (на 17,0 %) площі матеріалу, імунореактивного до c-Fos порівняно з контрольними величинами в аналогічний період та на 22,8 % щодо показників цієї серії тварин, мдПВЯ яких досліджували о 02.00 год (табл.).

У цій серії шляхом кореляційного аналізу встановлено о 14.00 год обернений ( $r = -0,66$ ), а о 02.00 год прямий ( $r = 0,64$ ) зв’язок між площами ядра нейрона і матеріалу, імунореактивного відносно c-Fos.

Моделювання пригніченої функціональної активності шишкоподібної залози (світловий стрес) віддзеркалилося і на концентрації білка c-Fos у суб’ядрах мдПВЯ. Індекс концентрації білка c-Fos в умовах епіфізарної гіпофункції о 14.00 год менший на 27,3 %, а о 02.00 год – на 21,0 % щодо такого в інтактних тварин (табл.).

Отримані зміни визначали і коливання індексу вмісту білка c-Fos у суб’ядрах мдПВЯ гіпоталамуса. В інтактних тварин цей індекс уночі вірогідно менший (на 28,9 %), ніж удень. У стресованих світлом шурів добова динаміка подібна, проте більш виражена: денний показник на 42,4 % перевищував нічний. Порівняно з контрольними величинами о 14.00 год вірогідних змін не виявлено, а о 02.00 год індекс на 28,9 % нижчий (табл.).

Охарактеризовуючи інтегральну щільність матеріалу, імунореактивного до c-Fos, ми отримали наступні дані. Якщо в контрольних шурів більші показники щільності розташування c-Fos-позитивних нейронів у суб’ядрах мдПВЯ реєстрували в нічний проміжок дослідження, то при світловому стресі, навпаки, – щільність вдень вірогідно зростає відносно такої в шурів, які зна-

Таблиця

Характеристика c-Fos-імунорезистивних нейронів у медіальному дрібноклітинному суб'яздрі паравентрикулярного ядра гіпоаламуса щурів за уведення епіталону на фоні світлового стресу ( $\bar{x} \pm S_x$ )

Серії експериментальних тварин	Площа матеріалу, імунореактивного до c-Fos, $\text{мм}^2$	Концентрація білка c-Fos у нейроні, $O_{\text{Ф}}$	Вміст білка c-Fos у нейроні, $O_{\text{Ф}}$	Щільність c-Fos-імунорезистивних нейронів ( $\text{мм}^2$ )	Сумарний вміст білка c-Fos у структурі, $O_{\text{Ф}}/\text{мм}^2$
Інтактні, 14.00 год	26,46±1,506	0,370±0,0064	9,63±0,533	227±15	2185±144
Інтактні, 02.00 год	27,67±1,420 $p_1=0,572$	0,238±0,0035 $p_1<0,001$	6,84±0,402 $p_1=0,002$	236±14 $p_1=0,670$	1614±95 $p_1=0,008$
Постійне освітлення, 14.00 год	30,96±1,372 $p=0,052$	0,269±0,0085 $p<0,001$	8,43±0,537 $p=0,144$	283±20 $p=0,049$	2385±169 $p=0,389$
Постійне освітлення, 02.00 год	25,22±1,413 $p=0,249$ $p_1=0,015$	0,188±0,0025 $p<0,001$ $p_1<0,001$	4,86±0,308 $p=0,003$ $p_1<0,001$	260±13 $p=0,238$ $p_1=0,358$	1263±63 $p=0,012$ $p_1<0,001$
Постійне освітлення + епіталон, 14.00 год	32,42±1,095 $p_2=0,425$	0,242±0,0021 $p_2=0,012$	8,17±0,312 $p_2=0,684$	327±18 $p_2=0,133$	2672±147 $p_2=0,229$
Постійне освітлення + епіталон, 02.00 год	25,51±0,921 $p_2=0,867$ $p_1<0,001$	0,208±0,0029 $p_2<0,001$ $p_1<0,001$	5,46±0,239 $p_2=0,155$ $p_1<0,001$	232±12 $p_2=0,145$ $p_1=0,001$	1267±66 $p_2=0,966$ $p_1<0,001$

Примітка.  $p$  – вірогідні зміни щодо параметрів тварин, які перебували в умовах стандартного фотоперіоду того ж часового інтервалу;  $p_1$  – щодо параметрів тварин попереднього часового інтервалу в межах серії,  $p_2$  – щодо тварин, яких піддали дії постійного освітлення

ходилися за фізіологічних умов. Слід відмітити відсутність міжгрупової різниці в досліджуваних серіях, що, ймовірно, зумовлено значною похибкою цього параметра у випадково відібраних зонах зрізів досліджуваних суб'ядер (табл.).

З метою корекції змін, викликаних перебуванням шурів за умов постійного освітлення, нами застосований синтетичний тетрапептид епіталон (Санкт-Петербурзький інститут біорегуляції і геронтології ПЗВ РАМН, Росія) у дозі 0,5 мкг/кг, у 0,5 мл фізіологічного розчину.

Після уведення епіталону о 14.00 год площа матеріалу, імунореактивного до *c-Fos* у суб'ядрах мдПВЯ гіпоталамуса складала  $32,42 \pm 1,095$  мкм<sup>2</sup>, набуваючи вірогідної різниці 02.00 год, коли вона становила  $25,51 \pm 0,921$  мкм<sup>2</sup> (табл.). Щодо концентрації імуноспецифічного білка, то о 14.00 год показник був вірогідно нижчим (на 10,0 %), а о 02.00 год вищим (на 10,6 %) щодо такого у тварин, яких піддали дії світлового стресора і корекцію не проводили.

При застосуванні епіталону істотної корекції стрес-індукованих світловим чинником змін добової динаміки такого інтегрального показника, як індекс вмісту білка *c-Fos* у суб'ядрах мдПВЯ, не спостерігали. Як при нічному, так і при денному етапах експерименту, індекс вмісту білка в суб'ядрах мдПВЯ залишався подібним до такого у тварин, які зазнали дії світлового стресу без терапії епіталонем. Характеризуючи інтегральну щільність матеріалу, імунореактивного до *c-Fos*, у досліджуваних структурах потрібно вказати, що при корекції епіталонем удень щільність нейронів на 29,1 % вища, ніж уночі ( $p < 0,001$ ), а також на 44,0 % перевищувала значення інтактних тварин в аналогічний проміжок доби ( $p < 0,001$ ) (табл.).

#### Висновки

1. У медіальних дрібноклітинних суб'ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса шурів динаміка експресії продукту активності гена „надранньої відповіді” *c-fos* – білка *c-Fos* – має чітку циркадіанну ритмічність. Визначальними чинниками, які вплинули на індекс інтегральної щільності *c-Fos* у тканині мдПВЯ гіпоталамуса шурів, були зміни концентрації даного білка та індексу вмісту *c-Fos* у суб'ядрах нейронів.

2. На фоні постійного освітлення о 14.00 год епіталон (0,5 мкг/кг маси тіла тварини) спричинив вірогідне зниження (на 10,0 %) концентрації імуноспецифічного білка *c-Fos*, а о 02.00 год – підвищення (на 10,6 %) щодо такої у тварин, яких піддали дії світлового стресора і корекцію не проводили.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується провести ультрамікроскопічні, морфометричні та імуногістохімічні дослідження суб'ядер ПВЯ гіпоталамуса за зміненого фотоперіоду та уведення епіталону з метою

глибшого пізнання властивостей синтетичного тетрапептиду епіталону.

#### Література

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: перспективы применения для профилактики рака и преждевременного старения / В.Н. Анисимов // Вестн. восстановит. мед. – 2007. – № 1 (19). – С. 4-7.
2. Бондаренко Л.А. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов / Л.А. Бондаренко, Г.И. Губина-Вакулик, Н.Н. Сотник // Пробл. эндокринол. патол. – 2005. – № 4. – С. 38-45.
3. Гениатулина М. С. Ультраструктура субпопуляций нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса при стрессе и стресс-лимитирующем действии импульсного электрического тока / М.С. Гениатулина, Ю.Н. Королев // Морфология. – 1996. – Т. 110, № 4. – С. 37-41.
4. Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 37-53.
5. Коррекция иммунно-эндокринных нарушений при экспериментальном сахарном диабете введением гипоталамических нейропептидов / Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, В.А. Жулинский [и др.] // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 120-123.
6. Хавинсон В.Х. Механизмы адаптогенного действия пептидных биорегуляторов при старении / В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 12-14.
7. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol. 60, №3. – P. 97-108.
8. Decker M.J. Paradoxical sleep suppresses immediate early gene expression in the rodent suprachiasmatic nuclei / M.J. Decker, D.B. Rye, S.Y. Lee // Front. Neurol. – 2010. – Vol. 22. – № 1. – P. 122.
9. Golombek D.A. Neurochemistry of mammalian entrainment: Signal transduction pathways in the suprachiasmatic nuclei / D.A. Golombek, G.A. Ferreyra, M.E. Katz // Biol. Rhythm Res. – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 56-70.
10. Reiter R.J. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin / R.J. Reiter, S. Rosales-Corral, A. Coto-Montes // J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 62, № 3. – P. 269-274.
11. Schwartz W.J. Circadian rhythms: a tale of two nuclei / W.J. Schwartz // Curr. Biol. – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 460-462.



**ЭФФЕКТЫ ЭПИТАЛОНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА «СВЕРХРАННЕГО ОТВЕТА»  
C-FOS В СУБЪЯДРАХ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА  
В УСЛОВИЯХ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ**

*R. E. Bulyk*

**Резюме.** Исследовано влияние эпителина на состояние гена ранней функциональной активности *c-fos* в медиальных мелкоклеточных субъядрах паравентрикулярного ядра (ммПВЯ) гипоталамуса крыс в различные промежутки суток (днем и ночью). Экспрессия продукта этого гена – белка *c-Fos* – у животных, которых содержали в нормальных условиях чередования освещения и темноты демонстрировала довольно четкий циркадианный характер. Световой стресс приводит к выраженному десинхронозу. На фоне постоянного освещения синтетический тетрапептид эпителин (0,5 мкг/кг), в 14.00 ч вызывал снижение (на 10,0 %) концентрации иммуноспецифического белка *c-Fos*, а в 02.00 ч повышение (на 10,6 %) показателя относительно крыс, содержащихся в условиях светового стрессора без введения эпителина.

**Ключевые слова:** ген *c-fos*, иммуноспецифический белок *c-Fos*, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, постоянное освещение, эпителин.

**THE EFFECTS OF EPITHALON ON THE EXPRESSION OF THE C-FOS GENE OF  
«EARLY RESPONSE» IN THE SUBNUCLEI OF THE PARAVENTRICULAR  
NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS UNDER THE CONDITIONS  
OF PERMANENT LIGHTING**

*R. Ye. Bulyk*

**Abstract.** The effect of epithalon on the state of the gene of an early immediate functional activity – *c-fos* in the subnuclei of the paraventricular nuclei (PVN) of the rat hypothalamus has been studied during different intervals of the circadian period (in the day-time and at night). The expression of the product of this gene – *c-Fos* protein – in the animals kept under normal conditions of alternating lighting and darkness demonstrated a rather clear – cut circadian pattern. A light stress results in marked desynchronization. Against a background of permanent lighting synthetic tetrapeptide epithalon (0,5 µg/kg) caused a significant decrease (by 10,0 %) of the concentration of the immunospecific protein *c-Fos* at 14.00 hours, and at 02.00 a.m. – an increase (by 10,6 %) in relation to the animals subjected to the action of the light stressor without performing an epithalon correction.

**Key words:** *c-fos* gene, immunospecific *c-Fos* protein, hypothalamic paraventricular nucleus, permanent lighting, epithalon.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 21-25

Надійшла до редакції 07.07.2012 року

© Р.Е. Булик, 2012

УДК 616-018.2-053.2-07-092+616-053.2-084:614.212

*М.М. Васюкова, Т.В. Починок*

**ПРОГНОЗУВАННЯ ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГУ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ  
ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ДИСПАНСЕРНЕ  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ ЦЬОЇ ГРУПИ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** Проведено аналіз анамнестичних, клінічно-лабораторних та інструментальних даних дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) віком 3-14 років. Визначена частота різних фенотипових варіантів та тяжкість перебігу НДСТ у дітей м. Києва. Верифікована провідна патологія вагітних, за наявності якої певною мірою можна прогнозувати народження дітей із НДСТ. Виявлена гранична кількість дисморфогенетичних ознак, що дозволяє прогнозувати наявність малих аномалій внутрішніх орга-

нів, а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального Са у сироватці венозної крові дітей з НДСТ з рівнем лейкоцитів, лімфоцитів, фагоцитарною активністю нейтрофілів та інтенсивністю фагоцитозу, що потребує проведення відповідного додаткового обстеження та диспансерного спостереження.

**Ключові слова:** діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ), прогнозування розвитку та перебігу, диспансерне спостереження.

© М.М. Васюкова, Т.В. Починок, 2012

**Вступ.** За останні роки значну зацікавленість лікарів різного профілю привертають захворювання, що розвинулися на тлі донозологічного фонового стану, яким є недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ). Наявність сполучної тканини в організмі в усіх органах та тканинах, загальне походження, складність морфології та функції визначають активну участь її основних елементів у формуванні та розвитку багатьох видів патології, зумовлюють виникнення диспластичних змін у будь-якому органі та системі. Ця патологія пов'язана як із генетичними змінами, що детермінують синтез компонентів сполучної тканини, так і виникають внаслідок багатофакторного впливу на плід під час вагітності [3]. Внаслідок впливу несприятливих чинників навколишнього середовища в останні два десятиріччя спостерігається зростання кількості дітей з ознаками цієї патології. [4, 5, 7]. Проте необхідно зазначити, що частота діагностування НДСТ значною мірою залежить від методичних підходів до оцінки дисморфогенезу, що їх використовують дослідники [1]. Так, за даними Леженко Г.О. зі співав. [7], Мінькова І.П. [8], діагностичним рівнем вважається наявність 3-4 стигм дисембріогенезу для встановлення діагнозу дисплазії сполучної тканини. На сьогодні також майже відсутні дані щодо частоти та тяжкості проявів різних фенотипових варіантів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (СНДСТ) у дітей.

**Матеріал і методи.** Обстежені діти різних вікових груп м. Києва (350 дітей 3-14 років). Для діагностики НДСТ (на етапі клінічного спостереження) застосовували клінічні критерії за Нью-Йоркською асоціацією кардіологів (1992) та розроблену і запатентовану спеціальну таблицю фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини (Т.В.Починко та співав., 2006). За наявності в дитини шістьох та більше фенотипових ознак виставлявся діагноз НДСТ. Матеріалом для лабораторного дослідження дітей була венозна кров, слина, які забирали вранці натщесерце. Дітей обстежували в спокійному періоді поза респіраторною патологією, не раніше трьох тижнів після перенесеної останньої ГРВІ.

Для оцінки стану імунної системи дітей використано наступні методики: лімфоцитарні субпопуляції свіжо отриманої гепаринізованої периферичної венозної крові визначали з використанням моноклональних антитіл; для оцінки стану фагоцитозу вивчали вміст фагоцитувальних клітин (нейтрофілів), фагоцитарне число, тобто число латекс-часток, які в середньому поглинаються однією клітиною (J.A. Gelfand et al., 1986); функціональну активність нейтрофілів (кисень-залежний метаболізм) у периферичній крові визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію – НСТ- (NBT)- тест (В.М. Park., 1971) у мікромодифікації із застосуванням капілярної крові (С.М. Гордиенко, 1983). Результати оцінювали напівкількісним методом з обчисленням ступеня активності реакції (М.Г. Шуба с соавт., 1978). Для вивчення резервних можливостей фа-

гоцитарної системи крові реакцію ставили у двох варіантах: спонтанному та стимульованому НСТ-тесті з подальшим розрахунком показника фагоцитарного резерву (Е.И.Шмелев с соавт., 1979). Як стимулятор застосовували ліпополісахарид E.coli 0,55, виділений за методом Вестфалія, концентрацією 0,02 мг/мл; рівень імуноглобулінів (Ig) G, A, M у сироватці крові та Ig A в слині визначали за допомогою моноспецифічних сироваток до окремих класів імуноглобулінів виробництва Науково-дослідного інституту епідеміології та мікробіології ім. М.Ф.Гамалеї (Росія) за методом G.Mancini et al., 1965. Для визначення секреторного імуноглобуліну A (sIg A) в слині застосовувалася моноспецифічна сироватка секреторного імуноглобуліну A людини (Науково-дослідний інститут вакцин та сироваток ім. І.І.Мечникова, Росія). Біохімічні методи дослідження включали: вивчення загального кальцію в сироватці та еритроцитах венозної крові за методом (D.W. Barron et al., 1957), із застосуванням біотест – наборів “Лахема” Брно, Чехія); неорганічного фосфору в сироватці та еритроцитах венозної крові за методом (B.C. Duce et al., 1973); активності лужної фосфатази в сироватці венозної крові за методом (K.S. Motsok et al., 1950, з використанням біотест-наборів фірми “Лахема”, Брно, Чехія).

За допомогою комп'ютерної інформаційно-пошукової системи, спеціально розробленої на кафедрі загальної інформатики Національного університету імені Т.Г.Шевченка, проведена математична обробка анамнестичних та клінічно-інструментальних досліджень отриманих даних. Крім того, цифровий матеріал, отриманий при клінічних спостереженнях та лабораторних дослідженнях, оброблено за допомогою методів варіаційного аналізу (Г.Ф. Лакін, 1990). В обробці результатів вираховували середнє арифметичне значення варіаційного ряду, середню похибку середнього арифметичного. За умови нормального розподілу та рівності генеральних дисперсій порівнювальних груп для оцінки різниці при порівнянні середніх значень використовували критерій Стьюдента. Різниці між порівнюваними величинами вважали вірогідними при  $P < 0,05$ . При аналізі варіаційних рядів, відмінних за формою від нормального розподілу, використовували непараметричні критерії:  $\chi^2$  та метод Фішера. Статистичні розрахунки проводили за спеціальною комп'ютерною програмою “MULTIFAC”2/2 з використанням багатофакторного кореляційного та регресійного аналізу. У роботі наведені лише вірогідні корелятивні зв'язки ( $P < 0,05$ ).

**Мета дослідження.** Покращання диспансерного нагляду дітей різного віку з НДСТ шляхом визначення критеріїв ранньої діагностики, тяжкості перебігу, особливостей імунних реакцій та фосфорно-кальцієвого обміну в дітей цієї групи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз пренатального анамнезу обстежених дітей із НДСТ (300 дітей) та контрольної групи (50

дітей без ознак НДСТ) дозволив верифікувати провідну патологію матерів, у яких народжуються діти з НДСТ, і таким чином намагатися прогнозувати народження дітей із такою патологією. За частотою патологія, яка реєструвалася під час вагітності в матерів, розподілилася таким чином: недоношені діти зареєстровані тільки в групі дітей із НДСТ – кожна восьма дитина народилася недоношеною. Загроза викидня спостерігалася у чотири рази частіше в дітей із НДСТ, ніж у контрольній групі; токсикоз першої половини вагітності траплявся в три рази частіше; вегето-судинна дисфункція матері в першій половині вагітності реєструвалася у два рази частіше в матерів дітей із НДСТ; за допомогою кесаревого розтину народилися переважно діти з НДСТ. Інші несприятливі чинники вагітності (токсикоз другої половини, анемія вагітних, гостра інфекційна патологія та загострення хронічної патології в матері) спостерігались у рівній кількості в дітей із НДСТ та в контрольній групі. Діти з НДСТ у середньому мали 1,35 чинника несприятливого перебігу вагітності на одну дитину порівняно зі здоровими дітьми (0,92 на 1 дитину). Таким чином, наявність двох і більше перерахованих значущих несприятливих чинників вагітності з великою вірогідністю дозволяє прогнозувати народження дітей із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

В обстежених дітей MASS - подібний фенотип у дітей спостерігався частіше (38 %), ніж елерсopodobний та марфаноподібний (відповідно 25 % і 23 %). Синдром НДСТ різного ступеня тяжкості визначали залежно від кількості зовнішніх дисморфогенетичних ознак. За наявності 6-7 фенотипових стигм дисембріогенезу ступінь дисплазії розцінювали як легкий, за наявності 8-10 – як середньо-тяжкий. За наявності більше 10 зовнішніх дисембріогенетичних фенотипових ознак стан дисплазії сполучної тканини оцінювали як тяжкий. За нашими даними, тяжкі форми дисплазії частіше траплялися в дітей з елерсopodobним та марфаноподібним фенотипами (відповідно 56 % та 55 %), ніж у дітей з MASS- фенотипом (29 %); у цій групі переважали діти із середньотяжким перебігом дисплазії (40 %). Легкі форми реєструвалися рідше – 16 % дітей в усіх групах, при цьому кількість фенотипових ознак НДСТ у дітей з віком збільшується, що збігається з даними інших дослідників. Так, у дошкільному віці вони реєструвалися в 64,9 % дітей, а в шкільному віці – у 86 % дітей. З обстежених нами дітей із НДСТ – 40 % мали тяжкі зміни сполучної тканини, які, в подальшому, з віком, погіршують стан їх здоров'я та призводять до формування системної патології в дорослому віці [3].

На підставі проведеної математичної обробки даних доведено, що у всіх дітей, що мали 10 і більше дисморфогенетичних стигм, спостерігалася поєднання двох і більше малих аномалій внутрішніх органів. У більшості дітей реєструвалася деформація жовчного міхура (98,3 %), що супро-

воджувалася дискінезією жовчних шляхів, додаткові хорди шлуночків серця або/та пролапси клапанів серця (81,7 %), іноді спостерігалися дисплазія нирок (19,2 %), додаткова частка селезінки (9,2 %).

У дітей, що мають ознаки НДСТ, виявлені певні зміни імунологічних показників порівняно з дітьми контрольної групи. У дітей із НДСТ спостерігалось зниження рівня лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+ клітин), T<sub>H</sub>-лімфоцитів (CD4+CD3+-клітин), NK (CD16+CD56+CD3-клітин), у той час, як показники гуморального імунітету (за даними рівня Ig G, IgA, IgM у сироватці периферичної венозної крові), не відрізнялися від таких дітей контрольної групи. Крім того, у дітей із НДСТ спостерігалися зниження активності фагоцитозу (20,3±1,1 % проти 59,1±0,9 %, p<0,05), показників стимульованого НСТ-тесту (22,1±1,1 % проти 39,6±0,5 %, p<0,05) показників фагоцитарного резерву (10,0±1,1 % проти 23,2±0,8 %, p<0,05), зсув цитокінів у бік антизапальних (IL-4 – 5,04±0,47 пг/мл, проти 1,21±0,07 пг/мл, p<0,05), що може бути наслідком у них частих гострих запальних процесів та призвести, у подальшому, до виникнення алергічного, аутоімунного запалення. У той же час спостерігалось зниження синтезу прозапальних інтерлейкінів (IL-6: 1,45±0,19 пг/мл, проти 2,68±0,29 пг/мл, p<0,05; IL-8: 3,23±0,22 пг/мл проти 8,8 ±0,21 пг/мл, p<0,05), яке може призводити до трансформації гострої соматичної патології у хронічні захворювання в більш старшому віці. Таким чином, виявлений дисбаланс у реакціях клітинної та гуморальної ланок імунітету свідчив про напругу та виснаження адаптаційних процесів організму і наявність відносної імунологічної недостатності.

У дітей із НДСТ також виявлено зниження показників IgA (0,28±0,02 г/л проти 0,85±0,02 г/л p<0,05) та sIgA (0,3 8±0,01 г/л проти 0,94±0,02 г/л p<0,05) у слинні, що свідчило про неповноцінність місцевого імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і пояснювало більш часте виявлення (у 88 % проти 12 % дітей без НДСТ) та в значно вищих титрах *St. aureus* при дослідженні мазків з носоглоткового змиву на патологічну флору.

Вивчення кальцій-фосфорного обміну в дітей із НДСТ показало, що вміст загального кальцію (Ca) (2,1±0,02 ммоль/л) та неорганічного фосфору (Pn) (1,44±0,03 ммоль/л) був істотно знижений порівняно з групою дітей без НДСТ (Ca – 2,59±0,02 ммоль/л; Pn – 1,6±0,01 ммоль/л, P<0,05). У дітей із НДСТ відмічалось підвищення активності лужної фосфатази порівняно з цими показниками у здорових дітей (142,4±4,34 проти 135±0,03 у дітей без НДСТ, P<0,05).

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність вірогідного прямого зв'язку між рівнем загального Ca в сироватці венозної крові дітей із НДСТ з одного боку та рівнем лейкоцитів (r=0,91), лімфоцитів (r=0,93), фагоцитарної активності нейтрофілів (r=0,95) та інтенсивності фагоцитозу (r=0,92) з іншого. Тобто, можна

припустити, що знижений рівень кальцію в організмі дитини сприяє зниженню активності фагоцитозу, знижує продукцію та диференціацію лейкоцитів та лімфоцитів і сприяє формуванню у дітей вторинних імунодефіцитних станів. Крім того, кореляційний аналіз дозволив також встановити наявність вірогідного зворотного зв'язку між показниками активності лужної фосфатази в сироватці венозної крові дітей із НДСТ з одного боку та рівнем CD3+ - клітин ( $r = -0,71$ ), CD4+CD3+ - клітин ( $r = -0,71$ ), CD8+CD3+ - клітин ( $r = -0,72$ ), CD16+CD56+CD3- клітин ( $r = -0,82$ ) з іншого. Отримані дані свідчать про взаємозв'язок між фагоцитарною активністю та інтенсивністю фагоцитів – нейтрофілів, показниками клітинної ланки імунітету та рівнем загального кальцію і активності лужної фосфатази у дітей із НДСТ та дозволяють припустити, що порушення кальцій – фосфорного обміну, в основі якого суттєву роль відіграє гіповітаміноз D<sub>3</sub>, сприяє формуванню в дітей вторинних імунодефіцитних станів. Тому дітям цієї групи з профілактичною метою доцільним є застосовувати препарати, що містять вітамін D<sub>3</sub>, кальцій та фосфор, які покращать стан кальцій-фосфорного обміну та імунітету, а відтак і метаболізм сполучної тканини.

### Висновки

1. Проведене комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження дітей виявило значну частоту недиференційованої дисплазії сполучної тканини серед дітей м. Києва; наявність у цієї групи дітей поєднаних змін у різних органах та системах, у тому числі імунній, порушень метаболізму.

2. Аналіз пренатального анамнезу дозволяє прогнозувати народження дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини, а відтак починати з раннього віку профілактику можливих системних змін та ускладнень.

3. У дітей із проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини відмічається: дисбаланс показників клітинної ланки імунітету при нормальних показниках гуморального імунітету і більш виражених змінах локального імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, активності фагоцитозу та кисень – залежного метаболізму нейтрофілів.

4. У дітей із недиференційованою дисплазією сполучної тканини вміст загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці та в еритроцитах периферичної венозної крові істотно знижений порівняно з групою дітей без дисплазії сполучної тканини.

5. Кореляційний аналіз між показниками фагоцитарної активності та інтенсивністю фагоцитозу, показниками клітинної ланки імунітету та рівнем загального кальцію і активності лужної фосфатази у дітей з НДСТ дозволяють припустити, що порушення кальцій – фосфорного обміну сприяють формуванню у дітей вторинних імунодефіцитних станів і свідчать про доцільність з метою реабілітації цієї категорії дітей застосовувати препарати вітамі-

ну D<sub>3</sub> та кальцію, які покращать стан кальцій-фосфорного обміну та імунітету.

6. Виявлення в дитини 10 і більше фенотипових стигм дизембріогенезу є скринінговим тестом, що дозволяє спрогнозувати можливу наявність малих аномалій внутрішніх органів та проводити подальше ретельне обстеження дітей цієї групи з обов'язковим залученням додаткових інструментальних методів досліджень.

7. Диспансерне спостереження дітей із тяжкими проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини повинно бути комплексним і включати обов'язковий огляд дітей один раз на рік спеціалістами різного профілю (невропатолога, ЛОР-лікаря, кардіолога, гастроентеролога, стоматолога, окуліста та ін.); у подальшому – необхідним є внесенням цього донозологічного стану в лист уточнених діагнозів поліклінічної картки розвитку дитини.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені клінічно-анамнестичні, імунологічні та метаболічні особливості дітей із НДСТ потребують подальших досліджень з метою розробки відповідних реабілітаційних програм.

На наш погляд, у завершенні клінічного огляду дитини доцільним є формулювати діагноз за схемою із занесенням його в лист уточнених діагнозів; ці заходи дозволять у подальшому спланувати необхідне диспансерне спостереження фахівцями різного профілю дітей зі сполучною патологією різних систем та органів:

- основне захворювання, з приводу якого дитина була оглянута фахівцями або госпіталізована до стаціонару;
- фоновий стан: синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини відповідного типу;
- прояви синдромної патології.

1. *Основне захворювання:* первинна, позалікарняна, правобічна нижньо-часткова вогнищева пневмонія середньої тяжкості вірусно-бактеріальної етіології, ускладнена обструктивним синдромом, ДН<sub>2</sub> ступеня, гострий перебіг.

*Фоновий стан:* синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини, марфаноподібний фенотип, тяжкий перебіг.

*Прояви синдромної патології та супутні захворювання:* множинні стигми дисембріогенезу, дисфункція жовчних шляхів на тлі аномалії жовчного міхура, уроджена вада серця (аномальна хорда лівого шлуночка), гіпермобільність суглобів, плоскостопість, міопія, астигматизм, загострення хронічного аденонозиліту.

2. *Основне захворювання:* вегето-судинна дисфункція за гіпотонічним типом.

*Фоновий стан:* синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини, елерсподібний фенотип, тяжкий перебіг.

*Прояви синдромної патології та супутні захворювання:* множинні стигми дисембріогенезу, дисфункція жовчних шляхів на тлі аномалії жовчного міхура, додаткова частка селезінки, пролапс мітрального клапана, гіпереластоз шкі-

ри, плосковальгусна деформація стоп, хронічний тонзиліт, компенсований, поза загостренням, дисбіоз верхніх дихальних шляхів 2-3-го ступеня.

#### Література

1. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей / Ю.Е. Вельтищев // Рос. педиатр. ж. – 1999. – №3. – С. 7-8.
2. Гречанина О.Я. Спектр та частота дисплазії сполучної тканини вимагають впровадження скринуючих програм серед новонароджених / О.Я. Гречанина, О.В. Бугайова, Р.В. Богатирьова // Педіатрія, акушерство та гінекол. – 2001. – № 2. – С. 63.
3. Эпидемиологический анализ фенотипических и висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани у городских жителей / Л.В. Егорова, А.В. Глотов, О.В. Плотнокова [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2007. – Вып. 25. – С. 80-82.
4. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. – СПб.: Ольга, 2007. – 80 с.
5. Качурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Качурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
6. Шиляев Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопр. совр. педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 61-67.
7. Синдром недифференціованої дисплазії сполучної тканини у дітей та підлітків (поширеність, особливості діагностики та лікування) / [Леженко Г.О., Волосовець О.П., Кривоустов С.П. та ін.]. – 3.: Видавництво Запорізького державного медичного університету, 2006. – 134 с.
8. Миньков И.В. Клиническая классификация синдромов врожденной дисплазии соединительной ткани / И.В. Миньков // Врач. практика. – 1999. – № 5. – С. 31-32.
9. Нечаев Г. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. Нечаев, И. Викторова // Врач. – 2006. – № 1. – С. 19-23.
10. Острополец С.С. К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей / С.С. Острополец // Теорет. мед. – 2007. – № 4 (7). – С. 34-38.

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ ЭТОЙ ГРУППЫ

*М.М. Васюкова, Т.В. Починок*

**Резюме.** Проведен анализ анамнестических, клинко-лабораторных и инструментальных данных детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) 3-14 лет. Определена частота фенотипических вариантов и тяжесть течения НДСТ у детей г. Киева. Верифицирована ведущая патология беременных, при наличии которой возможно рождение детей с НДСТ. Определены граничное количество стигм дисморфогенеза, позволяющее предположить наличие малых аномалий внутренних органов, а также прямая корреляционная связь между уровнем общего Са в венозной крови детей с НДСТ и уровнем лейкоцитов, лимфоцитов, фагоцитарной активностью нейтрофилов и интенсивностью фагоцитоза, что требует проведения соответствующего дополнительного обследования и диспансерного наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), прогноз развития и течения, диспансерное наблюдение.

### PROGNOSTICATING THE FORMATION AND COURSE OF UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE AND A CASE FOLLOW-UP OF THE CHILDREN OF THIS GROUP

*M.M. Vasiukova, T.V. Pochynok*

**Abstract.** An analysis of the anamnestic, clinicolaboratory and instrumental findings of children with undifferentiated dysplasia of the connective tissue (UDCT) aged 3-14 years has been made. The incidence of different phenotypic variants and the severity of the UDCT course in children of the City of Kyiv has been determined. The authors have verified the leading pathology of pregnant women in whose presence one can prognosticate the birth of children with UDCT in full measure. They have also detected a critical quantity of dysmorphogenetic signs, making it possible to predict the presence of minor anomalies of the inner organs, as well as a direct correlation between the level of total Ca in the serum of the venous blood of children with UDCT and the level of leukocytes, lymphocytes, the phagocytic activity of neutrophils and the phagocytosis intensity, requiring to carry out a relevant additional examination and a regular medical check-up.

**Key words:** children, undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), prediction of development and course, regular medical check-up.

O.O. Bohomolets National Medical University (Kyiv)

Рецензент – проф. Ю.Д. Годованець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 25-29

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

УДК 612.46:577.121.7

А.Я. Велика, В.П. Пішак, І.В. Мацьопа

## ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТІОБАРБІТУРАТ-РЕАКЦІЙНИХ ПРОДУКТІВ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ТЛІ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Водне навантаження призводить до активації окиснювальних процесів та змін вмісту кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів – тіобарбітурат-реакційних продуктів у крові щурів. У крові щурів відмічено зростання вмісту ТБК-реакційних продуктів

як за умов водного навантаження, так і при токсичному ураженні сулемою в поєднанні з водним навантаженням.

**Ключові слова:** пероксидне окиснення ліпідів, водне навантаження, сулема, ТБК-реакційні продукти, окиснювальні процеси, оксидативний стрес.

**Вступ.** Вода є учасником більшості метаболічних реакцій, зокрема гідролізу. Вона стабілізує структуру багатьох високомолекулярних з'єднань, внутрішньоклітинних утворень, клітин, тканин та органів, забезпечуючи опорні функції тканин та органів, зберігаючи їхній тургор. Вода є носієм метаболітів, гормонів, електролітів. Бере участь у транспорті речовин через клітинні мембрани та судинну стінку в цілому, у регуляції осмолярності рідких середовищ організму, виведенні токсичних продуктів метаболізму [1, 2, 7]. За фізіологічних умов рівень пероксидного окиснення ліпідів підтримується завдяки рівновазі про- і антиоксидантів, а вони у свою чергу, є важливими складовими гомеостазу організму [4].

Активация пероксидного окиснення ліпідів викликає значні зміни в клітинному обміні і функції біомембран, є важливою ланкою патогенезу багатьох захворювань [6]. Тому досить цікаво було дослідити процеси вільнорадикального окиснення ліпідів в крові щурів за умов водного навантаження при сулемовій нефропатії.

**Мета дослідження.** З'ясувати зміни вмісту тіобарбітурат-реакційних продуктів крові щурів за умов водного навантаження на тлі сулемової нефропатії.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях,

масою  $180 \pm 10$  г. Тварини перебували в умовах віварію зі сталим температурним та світловим режимами і розподілені на групи: 1-а група (n=8) – контрольна (тварини, які не отримували водного навантаження і мали постійний доступ до водопровідної води); 2-а група (n=8) – тварини, які отримували 5 % водне навантаження (5 мл води на 100 г маси тіла тварини); 3-я група (n=8) – тварини, яким підшкірно вводили 1 % розчин сулеми в дозі 5 мг/кг маси тіла тварини, і через 72 години після інтоксикації отримували 5 % водне навантаження [5]. Водне навантаження проводили за 2 год до евтаназії, внутрішньошлунково через металевий зонд. Через 2 год після навантаження проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Евтаназію тварин здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609 ЄЕС). Кров збирали в пробірки з гепарином, для одержання гепаринізованої плазми.

У крові визначали вміст ТБК-реакційних продуктів [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Водне навантаження призводить до активації окиснювальних процесів та змін вмісту кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ТБК-РП у крові щурів (рис.).

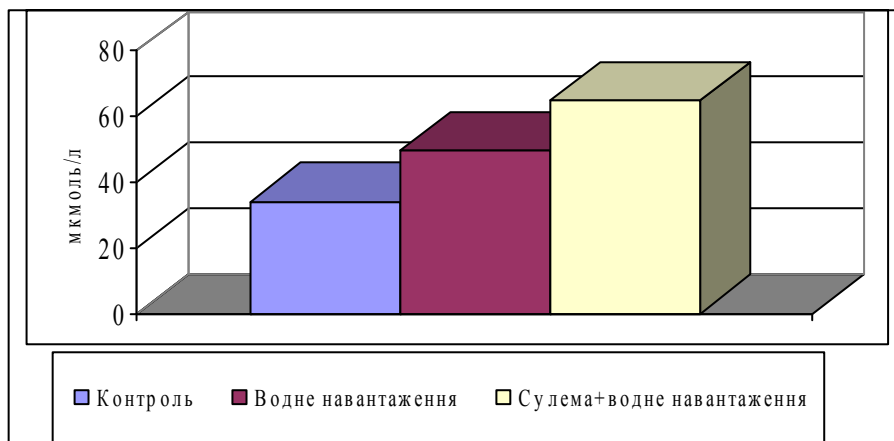


Рис. Вміст ТБК-РП у крові щурів за умов водного навантаження на тлі сулемової нефропатії

Так, при водному навантаженні у крові шурів відмічено зростання вмісту ТБК-РП на 31,4 % порівняно з контролем, який становив –  $33,9 \pm 5,20$  мкмоль/л.

У групі тварини, яким підшкірно вводили 1 % водний розчин меркурію хлориду (II) у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини, а через 72 години після інтоксикації сулемою проводили 5 % водне навантаження, нами відмічено зростання вмісту одного із кінцевих продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів – ТБК-РП на 90 % порівняно з контролем та на 31 % порівняно з показниками групи тварин, яким проводили водне навантаження. Уведення 1 % водного розчину меркурію хлориду (II) у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини та проведення водного навантаження викликало значне підвищення активації процесів окиснення в організмі, що, можливо, є наслідком підсилення стресу.

Активация процесів пероксидного окиснення макромолекул, яке є наслідком дії на організм вільних радикалів кисню і призвело до порушення рівноваги між показниками про-/антиоксидантної системи захисту крові. У результаті отриманих нами даних, водне навантаження, можливо, виступає тим фактором, що веде до оксидативного стресу і посилення вільнорадикального окиснення ліпідів, про що свідчать зміни вмісту ТБК-реакційних продуктів у крові шурів, які є маркерами порушення цілісності ліпідного шару мембран.

#### Висновок

У крові шурів відмічено зростання вмісту тиобарбітурат-реакційних продуктів як за умов водного навантаження, так і при токсичному ура-

женні сулемою в поєднанні з водним навантаженням.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідження впливу сольового навантаження на стан показників системи антиоксидантного захисту в тканинах (нирках).

#### Література

1. Березов Т.Т. Биологическая химия: учебн. [для студ. мед. вузов] / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. (изд. 3-е, перераб. и доп.). – М.: Медицина, 1998. – С. 645-660.
2. Вільям Ф. Ганонг. Фізіологія людини / Вільям Ф. Ганонг. – Львів, 2002. – С. 669-678.
3. Владимиров И.А. Перекисное окисление методов в биологических мембранах / И.А. Владимиров, А.И. Шерстнев. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
4. Гиріна О. Перебіг вільнорадикальних процесів і підбір антиоксидантної терапії при ішемічній хворобі серця / О. Гиріна, А. Глушенко // Ліки України. – 2003. – № 4. – С. 13-19.
5. Гоженко А. І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О.С. Федорук // Одес. мед. ж. – № 5 (67). – С. 16-19.
6. Гончарюк Є.Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власних досліджень) / Є.Г. Гончарюк, М.М. Коршун // Ж. Акад. мед. наук України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131-150.
7. Физиология. Основы и функциональные системы: Курс лекций / Под ред. К.В. Судакова. – М.: Медицина, 2000. – С. 256-264.

### ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИОБАРБИТУРАТ-РЕАГИРУЕМЫХ ПРОДУКТОВ В КРОВИ КРЫС ПРИ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗКЕ НА ФОНЕ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ

*А.Я. Великая, В.П. Пишак, И.В. Мацена*

**Резюме.** Водная нагрузка приводит к активации окислительных процессов и изменению содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов – ТБК-РП в крови крыс. В крови крыс отмечено повышение содержания ТБК-реактивных продуктов как при условиях водной нагрузки, так и при токсическом поражении сулемой.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, водная нагрузка, сулема, ТБК-реактивные продукты, кровь.

### CHANGES OF THE INDICES OF THIOBARBITURATE - REACTIVE PRODUCTS IN THE RAT BLOOD UNDER WATER LOADING CONDITIONS WITH UNDERLYING SUBLIMATE NEPHROPATHY

*A.Ya. Velyka, V.P. Pishak, I.V. Matsiopa*

**Abstract.** Water loading leads to an activation of oxidative processes and changes of the content of end products of lipid peroxidation - TBA-RP in the blood of rats. An elevation of the content of TBA- reactive products is noticed in the rat blood both under water loading and in case of toxic damage with corrosive sublimate combined with water loading.

**Key words:** lipid peroxidation, water loading, corrosive sublimate, TBA-reactive products, oxidation processes, oxidative stress.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 30-31

Надійшла до редакції 09.04.2012 року

УДК 616.517-085.275.2

М.Ю. Гаєвська

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ ІЗ  
ЗАСТОСУВАННЯМ ГЛУТАРГІНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті представлено результати застосування в комплексній терапії хворих на псоріаз лікарського засобу “Глутаргін”, який володіє гепатопротекторною, дезінтоксикаційною та антиоксидантною дія-

ми, що сприяє покращанню клінічних наслідків лікування дерматозу, а також нормалізації показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів.

**Ключові слова:** псоріаз, лікування, Глутаргін.

**Вступ.** Підвищення ефективності лікування псоріазу є однією з найбільш актуальних задач сучасної дерматовенерології у зв'язку з поширеністю дерматозу (питома вага псоріазу в структурі патології шкіри сягає 7-9 %), його хронічним часто рецидивним перебігом, а також зростанням частки хворих із формуванням резистентності до засобів базової терапії, що є причиною зниження дієздатності та соціальної активності пацієнтів [6, 12, 15]. Все це визначає важливу медичну і соціальну значимість псоріазу та обґрунтовує необхідність розробки нових, більш ефективних способів його лікування та профілактики [4, 11, 12].

За даними сучасних досліджень, псоріаз – це дерматоз із складним багатофакторним патогенезом [6, 11, 14]. У розвитку й перебігу псоріазу істотне значення має генетична схильність, розлади нейроендокринної регуляції, зміни клітинної та гуморальної ланок системного імунітету, дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а також порушення різних ланок обмінних процесів, зумовлених, зокрема, супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи, що обґрунтовує призначення в комплексній терапії дерматозу гепатопротекторних та антиоксидантних засобів [1-3, 13].

**Мета дослідження.** Покращити результати лікування хворих на псоріаз шляхом застосування в їх комплексній терапії лікарського засобу “Глутаргін” із гепатопротекторною та антиоксидантною діями.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 47 хворих на псоріаз, з них 29 (61,7 %) чоловіків та 18 (38,3 %) жінок віком від 21 до 74 років з тривалістю дерматозу 3-25 років. Групу контролю склали 18 осіб подібного віку.

Для об'єктивної оцінки виразності клінічних проявів псоріазу та оцінки ефективності різних методів терапії дерматозу в пацієнтів визначали індекс ураження шкіри й тяжкості псоріатичного процесу – PASI за загальноприйнятою методикою [14].

У взятих на облік хворих на псоріаз визначали показники оксидантної системи крові: вміст в еритроцитах малонового альдегіду (МА) – одного з кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та рівень у сироватці крові середньомолекулярних пептидів (молекул середньої маси – МСМ) – маркерів ендогенної інтоксикації, а стан антиоксидантної системи крові оцінювали за рів-

нем відновленого глутатіону (ВГ) в еритроцитах та церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові за відомими методиками [5, 7]. Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Стьюдента (t), за вірогідну вважали різницю середніх при  $p < 0,05$  [8].

З метою оцінки ефективності різних методів лікування псоріазу взяті на облік пацієнти розподілені на дві групи, подібні за статтю, віком, клінічною картиною дерматозу: I (порівняльна) – 25 осіб, які отримали препарати базової терапії, та II (основна) група – 22 пацієнти, які на тлі базової терапії отримали лікарський препарат “Глутаргін” із гепатопротекторною, дезінтоксикаційною та антиоксидантною діями.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед 47 обстежених хворих на псоріаз у більшості (32 – 68,1 %) осіб діагностовано звичайний (вульгарний) псоріаз, проте практично в кожного третього пацієнта (у 15 осіб – 31,9 %) виявлено ускладнені форми дерматозу (ексудативний псоріаз, артропатичний псоріаз, псоріатична еритродермія) з виразними запальними проявами на шкірі. У всіх пацієнтів патологічний процес на шкірі мав поширений характер, у більшості (у 42 – 89,4 %) хворих діагностовано прогресуючу стадію псоріазу, у 5 (10,6 %) осіб – стаціонарну. Середнє значення індексу PASI в обстежених осіб на початку лікування склало  $23,9 \pm 0,731$ .

У більшості (у 36 – 76,6 %) хворих на псоріаз при обстеженні в гастроентеролога виявлено супутні, часто комбіновані, захворювання з боку гепатобіліарної системи чи кишкового тракту (хронічні гепатити змішаної етіології, хронічний холецистит, хронічний гастродуоденіт, хронічний панкреатит).

Результати визначення у хворих на псоріаз показників оксидантної й антиоксидантної системи крові засвідчили істотні зміни оксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Так, в обстежених пацієнтів встановлено вірогідне, порівняно з показниками осіб контрольної групи, збільшення (на 50,9 %;  $p < 0,001$ ) в еритроцитах вмісту МА (у хворих на псоріаз –  $11,5 \pm 0,321$  мкмоль/л ер.; в осіб контрольної групи –  $7,62 \pm 0,496$  мкмоль/л ер.), а в сироватці крові зростання (на 23,6 %;  $p < 0,001$ ) вмісту МСМ (у хворих на псоріаз –  $0,267 \pm 0,005$  о.о.г./мл; в осіб контрольної групи –  $0,216 \pm 0,003$  о.о.г./мл). Водночас в обстежених



хворих на псоріаз виявлено зміни показників антиоксидантної системи: вірогідне порівняно з показниками осіб контрольної групи зменшення (на 28,7 %;  $p < 0,001$ ) у сироватці крові рівня ЦП (у хворих на псоріаз –  $131,5 \pm 5,34$  мг/л; в осіб контрольної групи –  $169,3 \pm 8,92$  мг/л), а в еритроцитах – зниження (на 15,2 %,  $p < 0,05$ ) вмісту ВГ (у хворих на псоріаз –  $1,98 \pm 0,064$  мкмоль/мл ер.; в осіб контрольної групи –  $2,28 \pm 0,136$  мкмоль/мл ер.).

Таким чином, у хворих на псоріаз встановлено зміни як оксидантної, так і антиоксидантної систем крові. Зростання в еритроцитах вмісту МА – одного з кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, свідчить про активацію цих процесів у період загострення псоріатичного процесу на шкірі. Водночас збільшення у сироватці крові вмісту МСМ вказує на формування в пацієнтів стану ендогенної інтоксикації. Вірогідне зменшення в еритроцитах обстежених хворих вмісту ВГ, а в сироватці крові – ЦП, свідчить про зниження активності основних чинників антиоксидантної системи.

З метою оптимізації лікування хворих на псоріаз, зважаючи на наявні в анамнезі захворювання гепатобіліарної системи та виявлені зміни оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, розроблено комплексний метод лікування псоріазу із застосуванням лікарського препарату “Глутаргін” із гепатопротекторною та антиоксидантною діями.

“Глутаргін” – вітчизняний препарат гепатопротекторної дії, який складається з ряду амінокислот і відноситься до ортомолекулярної медицини (засоби якої є складниками людського організму). “Глутаргін” відіграє важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації та виведення високотоксичних метаболітів обміну азотних речовин. Водночас “Глутаргін” позитивно впливає на процеси енергозабезпечення гепатоцитів, нормалізує про- й антиоксидантну системи крові. Таким чином, “Глутаргін” виявляє гепатопротекторну, дезінтоксикаційну та антиоксидантну дії [9].

У процесі лікування хворі на псоріаз були розподілені на дві групи: I (порівняльна) група – 25 пацієнтів, які отримали препарати базової терапії дерматозу (седативні, гіпосенсибілізуювальні, дезінтоксикаційні, антигістамінні, гепатопротектори, вітамінні препарати та засоби зовнішньої терапії залежно від стадії та клінічних проявів дерматозу) згідно із “Протоколом надання медичної допомоги хворим на псоріаз” (Наказ МОЗ України №312 від 08.05.2009 р.) [6], та II (основна) група – 22 пацієнти, яким на тлі базової терапії призначали гепатопротекторний препарат “Глутаргін” по 1 таблетці (0,25 г) 3 рази на добу впродовж 3-4 тижнів.

Ефективність лікування хворих на псоріаз із застосуванням базової та комбінованої (із додатковим застосуванням гепатопротекторного та антиоксидантного препарату “Глутаргін”) терапії оцінювали за динамікою клінічних проявів дерматозу (зменшення та припинення свербіжжю, покращання сну, швидкість регресу еритематозних та інфільтра-

тивних проявів у ділянці висипки), тривалістю лікування, ступенем зменшення індексу PASI.

Як засвідчили дані клінічних спостережень, у хворих на псоріаз основної групи, які на тлі базової терапії отримували гепатопротекторний препарат “Глутаргін”, уже на 3-4-й день зменшилося відчуття свербіжжю, покращився сон, а на 6-7-й день відзначено зменшення ознак гіперемії та інфільтрації в ділянці папул. Також встановлено, що включення в комплексне лікування хворих на псоріаз гепатопротекторного засобу “Глутаргін” із антиоксидантною дією вірогідно скорочує (у середньому на 3,1 ліжко-дня) терміни лікування пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами I порівняльної групи, які отримали лише препарати базової терапії дерматозу (відповідно:  $22,1 \pm 0,62$  та  $25,2 \pm 0,43$  ліжко-дня,  $p < 0,01$ )

Наприкінці лікування відзначено зменшення показника індексу PASI у хворих на псоріаз обох груп, однак найбільш істотне зменшення індексу PASI встановлено в пацієнтів основної групи (на 76,2 %) порівняно з хворими на псоріаз, які отримали лише засоби базової терапії (на 61,4 %), що склало вірогідну ( $p < 0,05$ ) різницю між показниками індексу PASI основної та порівняльної груп.

Аналіз динаміки показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу наприкінці лікування у хворих на псоріаз порівняльної групи вірогідних змін не виявив. Водночас у хворих на псоріаз основної групи, яким додатково призначали гепатопротекторний препарат “Глутаргін”, відзначено вірогідне зменшення показників оксидантної системи крові – МА (на 12,5 %;  $p < 0,01$ ) та МСМ (на 15,8 %;  $p < 0,05$ ), а також зростання активності одного з показників антиоксидантної системи крові – ЦП (на 11,4 %,  $p < 0,05$ ), що свідчить про нормалізуючий вплив гепатопротекторного препарату “Глутаргін” на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз цих пацієнтів

Важливо також відзначити, що всі хворі на псоріаз основної групи перенесли прийом препарату “Глутаргін” добре, без розвитку ускладнень чи побічних реакцій.

### Висновок

Застосування в комплексному ліванні псоріазу гепатопротекторного препарату “Глутаргін” покращує клінічні результати лікування дерматозу, а також сприяє нормалізації показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою є визначення впливу комплексної терапії псоріазу із застосуванням препарату “Глутаргін” на показники функції гепатобіліарної системи пацієнтів, а також віддалені наслідки лікування даного дерматозу.

### Література

1. Галнікіна С.О. Ефективність поєданого застосування Діаформіну та Кверцетину в лікуванні хворих на дисемінований псоріаз з метаболічним синдромом / С.О. Галнікіна,

- М.В. Козлова // Ліки України. – 2011. – № 1. – С. 82-86.
2. Денисенко О.І. Окисна модифікація білків як чинник патогенезу псоріазу / О.І. Денисенко, А.В. Приймак: Тези допов. X Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (26-28 серпня 2004 р.). – Чернівці, 2004. – С. 429.
  3. Калюжна Л.Д. Гепатопротектори в комплексній терапії при хронічних дерматозах / Л.Д. Калюжна, О.О. Ошивалова // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2011. – № 2 (41). – С. 65-67.
  4. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (стелара) у пациентов с тяжелыми клиническими формами псориаза / М. Сура, М. Авксентьева, В. Омеляновский [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. – № 3. – С. 63-69.
  5. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 290 с.
  6. Кутасевич Я.Ф. Современный взгляд на проблему псориаза / Я.Ф. Кутасевич // Дерматол. та венерол. – 2002. – № 2 (16). – С. 3-11.
  7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 149-312.
  8. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
  9. Мавров І.І. Глутаргін – новий український лікарський препарат / І.І. Мавров // Дерматол. та венерол. – 2005. – № 3 (29). – С. 49-51.
  10. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дермато-венерологічні захворювання”.
  11. Притуло О.А. Терапия NB-UVB (311 нм) как современный патогенетически обоснованный метод коррекции системного воспаления у больных псориазом / О.А. Притуло // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2012. – № 1 (44). – С. 19-23.
  12. Федоренко О.Є. Клінічний досвід терапії псоріазу / О.Є. Федоренко // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2012. – № 1 (44). – С. 59-62.
  13. Alsufyani M.A. Psoriasis and the metabolic syndrome / M. A. Alsufyani, A. K. Golant, M. Lebwohl // Dermatol. Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 137-143.
  14. Ashcroft D.M. Trade-offs between the benefits and risks of drug treatment for psoriasis: a discrete choice experiment with U.K. dermatologists / D.M. Ashcroft, E. Seston, C.E. Griffiths // Brit. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155, № 6. – P. 1236-1241.
  15. Naldi L. Epidemiology of comorbidities in psoriasis / L. Naldi, S.R. Mercuri // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 114-118.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЛУТАРГИНА

*М.Ю. Гаевская*

**Резюме.** В статье представлены результаты применения в комплексной терапии больных псориазом лекарственного препарата «Глутаргин», который обладает гепатопротекторным, дезинтоксикационным та антиоксидантным действием, что способствует улучшению клинических результатов лечения дерматоза, а также нормализации показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза пациентов.

**Ключевые слова:** псориаз, лечение, глутаргин.

## OPTIMIZATION OF TREATING PSORIASIS, USING GLUTARGIN

*M. Yu. Haiyev'ska*

**Abstract.** The paper presents the results of using a therapeutic agent “Glutargin», in a course of multimodality treatment in patients with psoriasis which possesses a hepatoprotective, disintoxicating and antioxidant actions, contributing to an improvement of clinical consequences of treating dermatosis, as well as a normalization of the indices of patients' oxidant-antioxidant homeostasis.

**Key words:** psoriasis, treatment, glutargin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 32-34

Надійшла до редакції 03.07.2012 року

УДК 616.33/.342-002.44-085.275:616.15-019

Н.В. Давидова, І.Ф. Мецишен

**ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ВИКЛИКАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Дослідження показників глутатіонової системи в печінці щурів за умов НПЗП-гастропатії показало збільшення вмісту відновленого глутатіону та дисбаланс активності ферментів його обміну (активацію глутатіонпероксидази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, пригнічення активності глутатіон-S-трансферази). Уведення препарату "Віта-мелатонін" на тлі

моделювання НПЗП-гастропатії впродовж 14 діб у дозі 5 мг/кг запобігало зміні досліджуваних показників.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, мелатонін, вільнорадикальне окиснення, глутатіонова система.

**Вступ.** Лікарські ураження печінки, в тому числі й внаслідок прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є однією із серйозних проблем сучасної гепатології. Ушкодження печінки на тлі прийому НПЗП коливаються від безсимптомних форм до фульмінативного гепатиту, який призводить до загибелі хворого [4]. Встановлено, що в основі гепатотоксичності НПЗП лежить активація вільнорадикального окиснення біомолекул [3, 4].

В останні роки вивчення ефектів мелатоніну, нейрогормону шишкоподібної залози, привертає увагу багатьох учених. Одним із провідних механізмів дії мелатоніну є його антиоксидантний ефект [8, 9]. Мелатонін є універсальним антиоксидантом, який здатний проникати через всі біологічні бар'єри та наявний в усіх клітинних структурах [7].

**Мета дослідження.** Дослідити вплив препарату «Віта-мелатонін» у дозі 5 мг/кг маси тіла на показники глутатіонової системи печінки щурів за умов гастропатії, індукованої нестероїдними протизапальними препаратами.

**Матеріал і методи.** Робота проведена на білих нелінійних щурах-самцях масою 150±10 г, які утримувалися за стандартних світлових умов. Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986). Тварин розподілено на три групи: 1-а – інтактні тварини; 2-а – тварини, яким моделювали НПЗП-індуковану гастропатію шляхом перорального введення суміші індометацину (3 мг/кг), ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) та 10 % медичної жовчі (1мл/100г) упродовж 14 діб поряд із дозованим обмеженням харчового раціону; 3-я – тварини, яким на тлі моделювання НПЗП-гастропатії вводили препарат „Віта-мелатонін” (Київський вітамінний завод) щоденно о 20.00 внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг маси тіла. Перша та друга групи тварин у цей час отримували еквіоб'ємну кількість дистильованої води. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-у добу експерименту. У пост'ядерному супернатанті 5 % гомогенату печінки визначали вміст малонового

альдегіду, окисно модифікованих білків, відновленого глутатіону (GSH), активності глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (GST), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) [2]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 7 із використанням стандартних методів варіаційної статистики: розрахунок середніх значень ( $M$ ), похибки середніх значень ( $m$ ),  $t$ -критерію Стьюдента. Вірогідною вважали різницю при  $p \leq 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** НПЗП, які з хімічної точки зору є вкрай неоднорідною групою лікарських препаратів, мають подібний терапевтичний ефект та однотипні побічні дії. Раніше вважалось, що основною ланкою патогенезу гепатотоксичності НПЗП є інгібування синтезу простагландинів, що, у свою чергу, призводить до порушення функціонального стану печінки. Останнім часом встановлено, що в процесі метаболізму НПЗП цитохромом P-450 утворюються похідні, які здатні порушувати процеси окиснювального фосфорилування, що призводить до генерації активних форм кисню та активації вільнорадикального окиснення біомолекул [3, 4]. Результатом цього є дезорганізація мембран та загибель гепатоцитів. Не виключено, що токсичний вплив мають і нативні НПЗП.

Підтвердженням посилення вільнорадикального ушкодження біомолекул є зростання вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків у печінці щурів із НПЗП-гастропатією на 41 та 37 % вище рівня контролю відповідно (табл.).

Глутатіонзалежні ферменти, такі, як глутатіонпероксидаза та глутатіон-S-трансфераза, є ключовими в механізмах захисту клітин від екзогенних та ендогенних токсичних сполук та вільних радикалів [1]. Нами встановлено зростання активності ГП на 35 % вище рівня контролю. Тривала висока активність ГП можлива лише за умови підтримання оптимального рівня внутрішньоклітинного GSH, який виконує роль не лише субстрату реакцій, але й фактора, необхідного для постійного відновлення розміщених у каталітичному центрі ферменту селенольних груп, що окиснюються в реакції [5]. Нами встановлено, що

Таблиця

Показники прооксидантної та глутатіонової систем печінки щурів за умов НПЗП-гастропатії та уведення препарату «Віта-мелатонін» ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Умови дослід-ду	Малоновий альдегід, мкмоль/г тк	ОМБ (370нм), ммоль/г білка	Відновлений глутатіон, мкмоль/г тканини	Глутатіон пероксидаза, нмоль/хв*мг білка	Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв*мг білка	Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа, нмоль/хв*мг білка
Контроль	29,1±2,54	2,09±0,189	6,94±0,419	104,5±11,86	169,8 ±7,87	3,52±0,516
НПЗП-гастропатія	40,9±2,82*	2,80±0,427*	8,08±0,224*	141,4±8,43*	148,5±14,17*	5,67±0,937*
НПЗП-гастропатія+мелатонін	25,9±2,27	2,30±0,389	6,82±0,890	99,6±6,67	158,3± 6,75	4,64±0,324*

Примітка. \* — вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ( $p \leq 0,05$ )

за умов НПЗП-гастропатії вміст GSH у печінці щурів перевищував контроль на 17 %. Активність Г6ФДГ, ключового ферменту пентозофосфатного шляху, який постачає відновлений НАДФН для відновлення глутатіону, у печінці за умов НПЗП-гастропатії різко зростала і була на 61 % вище рівня контролю. Імовірно, за рахунок високої активності цього ферменту підтримувався належний рівень GSH та активності ГП. Активність GST у печінці тварин із НПЗП-гастропатією була на 13 % нижче рівня контролю.

Мелатонін – універсальний ендогенний антиоксидант, який за своїм ефектом не поступається таким потужним антиоксидантам, як глутатіон, манітол та токоферол [8, 9]. Нами встановлено, що уведення «Віта-мелатоніну» на тлі моделювання НПЗП-гастропатії впродовж 14 діб запобігало зростанню вмісту малонового альдегіду та окисно модифікованих білків у печінці щурів. Поряд із цим, уведення мелатоніну сприяло нормалізації вмісту GSH та активностей ГП та GST. Активність Г6ФДГ печінки щурів знизилася порівняно з нелікованими тваринами, проте залишалася на 32 % вище рівня контролю.

Нормалізуючий вплив мелатоніну на показники прооксидантного стану та глутатіонової системи печінки щурів, імовірно, пов'язаний із його здатністю перехоплювати вільні радикали завдяки наявності в складі індольного кільця [7, 8]. Мелатонін здатний зв'язувати іони металів із змінною валентністю, які проявляють прооксидантну дію [8]. Є дані, що окрім прямого антиоксидантного ефекту мелатонін діє як вторинний антиоксидант, стимулюючи експресію генів антиоксидантних ферментів [7].

#### Висновок

Пероральне уведення «Віта-мелатоніну» в дозі 5 мг/кг маси впродовж 14 діб на тлі моделювання гастропатії, викликаної нестероїдними протизапальними препаратами, у щурів викликало виражений антиоксидантний ефект, зменшуючи інтенсивність вільнорадикального окиснення

біомолекул та нормалізуючи показники глутатіонової системи печінки щурів.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення впливу мелатоніну на стан про- та антиоксидантних системи нирок за умов НПЗП-гастропатії.

#### Література

1. Активність глутатіонзалежних ферментів парієтальних клітин та гепатоцитів за умов розвитку експериментального атрофічного гастриту / Л.М. Гайда, О.В. Дробінська, М.О. Тимошенко [та ін.] // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 144-148.
2. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: 03.00.04. – К., 2005. – 181с.
3. Евсеев М.А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные точки пересечения / М.А. Евсеев // Рус. мед. ж. – 2007. – Т. 15, № 26. – С. 75-79.
4. Жолобова Е.С. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии / Е.С. Жолобова, О.Ю. Конопелько, З.В. Гешева // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 154-160.
5. Искра Р.Я. Стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи в різних органах і тканинах щурів за дії наноаквацитрату хрому / Р.Я. Искра // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 2011. – № 3. – С. 28-33.
6. Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: проблемы, особенности и пути решения / И.Г. Пахомова // Consilium medicum. – 2009. – № 2. – С. 71-76.
7. Jaworek J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas / J. Jaworek, T. Brzozowski, S.J. Konturek // J. Pineal Res. – 2005. – Vol. 38, № 2. – P. 73-83.
8. Kiarostami V. Protective effect of melatonin against multistress condition induced lipid peroxidation via measurement of gastric mucosal

lesion and plasma malondialdehyde levels in rats / V. Kiarostami, L. Samini, M. Ghazi-Khansari // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 46, № 12. – P. 7527-7531.

9. Pereira R.S. Regression of an esophageal ulcer using a dietary supplement containing melatonin / R.S. Pereira // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 40. – P. 355-356.

### ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГАСТРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

*Н.В. Давыдова, И.Ф. Мещишен*

**Резюме.** Исследования показателей глутатионовой системы в печени крыс при НПВП-гастропатии показали повышение содержания восстановленного глутатиона и дисбаланс активности ферментов его обмена (активацию глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, и снижение активности глутатион-S-трансферазы). Введение препарата «Вита-мелатонин» на фоне моделирования НПВП-гастропатии в течение 14 дней в дозе 5 мг/кг предотвращало изменения исследуемых показателей.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, мелатонин, свободнорадикальное окисление, глутатионовая система.

### THE INFLUENCE OF «VITA-MELATONIN» ON THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM OF THE RAT LIVER UNDER THE CONDITIONS OF GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

*N.V. Davydova, I. F. Meshchysheh*

**Abstract.** Investigations of the parameters of the glutathione system in the liver of rats under the conditions of gastropathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NAIDs) revealed an increased level of reduced glutathione, an imbalance of the activity enzymes of its metabolism (an activation of glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase, a depression of the glutathione-S-transferase activity). An oral administration of the “Vita-melatonin” agent against a background of NAIDs-gastropathy in a dose 5 mg/kg during 14 diurnal periods prevented changes of the parameters under study

**Key words:** nonsteroidal antiinflammatory drugs, melatonin, free-radical oxidation, glutathione system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 35-37

Надійшла до редакції 24.04.2012 року

© Н.В. Давыдова, И.Ф. Мещишен, 2012

УДК 616.311.4-002-085.246.2

*М.І. Дутка, С.І. Трифаненко, Н.Б. Кузник*

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ СОРБЦІЙНОЇ ДІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ОДОНТОГЕННИХ АДЕНОАБСЦЕСІВ ПІДЩЕЛЕПОВОЇ ДІЛЯНКИ ПОРІВНЯНО З ТРАДИЦІЙНИМ ЛІКУВАННЯМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі наведені дані щодо особливостей перебігу гнійно-запальних ускладнень щелепно-лицьової ділянки. Проведено пошук нових і актуальних методів лікування осіб із одонтогенними аденоабсцесами зокрема. Доведено клінічну ефективність застосу-

вання препаратів на основі сорбентів порівняно з традиційним лікуванням.

**Ключові слова:** аденоабсцес, сорбент, лізетокс, полісорб, дренажування.

**Вступ.** Лікування гострих гнійно-запальних процесів щелепно-лицьової ділянки залишається актуальною проблемою хірургічної стоматології. У переважній більшості (92,8 %) причиною виникнення гострих запальних процесів щелепно-лицьової ділянки є одонтогенна інфекція [4].

Недостатньо розробленим залишається питання ефективної профілактики і лікування локалізованих гнійно-запальних процесів порожнини рота та їх ускладнень, які виникають після видавлення зуба, особливо альвеоліту. В останні десятиліття відмічений ріст частоти та тяжкості ускла-

© М.І. Дутка, С.І. Трифаненко, Н.Б. Кузник, 2012

день гнійно-запальних процесів цієї ділянки. Так, згідно з даними Чернівецької обласної клінічної лікарні відмічений ріст кількості випадків одонтогенних абсцесів та флегмон у 2003, 2004, 2005 рр. відповідно 115, 124, 131 випадків, а за даними Вінницької обласної клінічної лікарні у 2004 та 2006 рр. – відповідно 215 та 270 випадків. Серед них відсоток тяжких форм коливається від 12 до 27 %. Збільшення тяжкості перебігу абсцесів та флегмон в значній мірі залежить від безконтрольного застосування великої кількості антибактеріальних препаратів, що сприяє широкому розповсюдженню назокональної інфекції.

Важливим фактором у зростанні кількості тяжких форм перебігу одонтогенної інфекції в Україні є погіршення екологічної та радіаційної обстановки в останнє десятиліття, що сприяє зниженню загальної імунологічної реактивності. Ці фактори мають важливе значення і в розвитку тяжких форм ускладнень локалізованих та генералізованих форм інфекції щелепно-лицьової ділянки [1].

Тому питання підвищення ефективності лікування альвеоліту та одонтогенних абсцесів залишається актуальним на даний час.

Останнє десятиліття відзначилося значним ростом кількості доступних нових медичних препаратів та методів загальної та місцевої детоксикації організму.

Сучасне лікування осіб із гнійною хірургічною інфекцією повинне містити в собі адекватне хірургічне втручання і комплексне лікування із застосуванням препаратів для місцевого лікування гнійних ран [3]. Існуючі препарати не завжди ефективні, що зумовлено їх недостатньо вираженою антимікробною активністю, повільним очищенням рани від гнійно-некротичних мас. Перебіг гнійного ранового процесу багато в чому залежить від термінів перебігу першої фази [2]. Останнім часом існує необхідність пошуку нових, більш ефективних методів лікування, спрямованих на профілактику ускладнень гнійно-запальних процесів, скорочення термінів непрацездатності. Особливо малорозробленим залишається напрямок лікування гнійної рани щелепно-лицьової ділянки з використанням сорбційних препаратів. Разом з тим успіх лікування одонтогенних абсцесів та флегмон у першу чергу залежить від ефективності дренивання та місцевого лікування рани. У зв'язку з цим застосування нових методик для підвищення ефективності дренивання гнійної рани з використанням препаратів сорбційної дії є важливим і актуальним [5].

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування осіб із одонтогенними аденоабсцесами за рахунок покращення дренивання, місцевої детоксикації, очищення та створення оптимальних умов для регенерації в рані.

**Матеріал і методи.** Метод базується на видаленні токсичних метаболітів мікробних клітин і бактеріальних токсинів із вмісту рани при прямому контакті з сорбентом.

Порошкоподібна композиція Лізетокс включає, як основа, полісорб (стандартизована лікувальна форма дисперсного кремнезему, ТФС 42-2148-92), трипсин кристалічний (ДФ Х ст.703) або хімопсин, етоній (ФС 42-1599-87). Склад композиції: полісорбу – не менше 96 %; трипсину – 1-2 % (залежно від активності ферменту); етонію – 1-2 %.

Лізетокс має детоксикаційну, осмоларну (водопоглинаючу), протимікробну і протеолітичну активність. Досвід показує, що раціонально використовувати даний препарат для місцевого лікування гнійних ран у 1-й фазі ранового процесу.

Хворих на одонтогенні аденоабсцеси підщелепної ділянки розподілили на три групи. У 1-й групі проводили традиційне лікування, у 2-й і в 3-й – додатково із сорбентами, полісорбом і лізетоксом відповідно. Після розкриття абсцесу в рану вводили діалізатор, виготовлений із напівпроникної мембрани, наповненої порошком полісорбу та лізетоксу. Перев'язку рани, під час якої діалізатор замінювали на новий, проводили один раз на добу. У більшості хворих другої та третьої груп не виникало необхідності в призначенні загального лікування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Узагальнюючи клінічні дані слід відмітити, що використання діалізаторів із полісорбом та лізетоксом вірогідно прискорюють лікування гнійної рани. Це видно зі швидшого припинення виділень із рани, зникнення набряку навколо неї, зникнення болючості, появи грануляційної тканини, нормалізації температури тіла хворого, відновлення функції нижньої щелепи та скорочення терміну стаціонарного лікування в обох групах осіб, де застосовувалося дренивання рани з використанням діалізаторів із полісорбом та лізетоксом. Слід відмітити, що місцевий дегідратаційний ефект більш виражений при застосуванні полісорбу, проте грануляційна тканина утворюється швидше при використанні лізетоксу.

Проведений аналіз клінічних та лабораторних показників ефективності лікування встановив, що застосування діалізаторів з полісорбом та лізетоксом для дренивання рани сприяло вірогідно швидшому зниженню показника лейкоцитозу в загальному аналізі крові, зниженню показників загальної інтоксикації – молекул середньої маси, малонового альдегіду та індексу еритроцитарної інтоксикації. Аналіз цитологічного дослідження рани, який проводився на третю добу лікування, показав, що запропонований метод дренивання створює кращі умови перебігу репаративних процесів, що більше виражено при використанні діалізаторів із лізетоксом.

Таблиця

**Порівняльна характеристика клінічної ефективності лікування одонтогенних аденоабсцесів підщелепної ділянки різними методами**

Клінічні показники (доба)	Традиційне лікування n=26	Діалізатор із полісорбом	P	Діалізатор із лизетоксом	P	P
Припинення виділення з рани	3,50±0,20	2,90±0,21	*	2,70±0,18	*	
Зменшення набряку на ½	4,20±0,21	3,30±0,13	*	3,70±0,12	*	**
Зникнення набряку	5,70±1,23	3,90±0,19	*	4,50±0,21	*	**
Зникнення болю в рані	5,50±0,19	3,80±0,20	*	4,10±0,17	*	
Поява грануляційної тканини	4,60±0,15	3,60±0,12	*	3,20±0,10	*	**
Нормалізація температури	3,10±0,13	2,40±0,11	*	2,20±0,10	*	
Тривалість стаціонарного лікування	8,70±0,28	7,60±0,24	*	7,30±0,23	*	

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  при порівнянні груп із полісорбом та лизетоксом

### Висновок

Лікування одонтогенних аденоабсцесів підщелепної ділянки препаратами, іммобілізованими на основі сорбентів, має вірогідну перевагу над традиційним лікуванням і пришвидшує процес одужання хворих.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного дослідження свідчать про актуальність застосування препаратів сорбційної дії в лікуванні підщелепних аденоабсцесів. У ході подальшого дослідження планується вивчити ефективність застосування даних препаратів при лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицьової ділянки.

### Література

1. Рожко М.М. Стоматологія: Том 2. Навчальне видання / Рожко М.М., Кириленко І.І., Денисенко О.Г.; за ред. проф. Рожко М.М. – К.: Книга плюс, 2010. – 545 с.
2. Кулаков А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное

руководство / Кулаков А.А., Робустова Т.Г., Неробеев А.И. – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2010. – 928 с.

3. Барило А.С. Комплексное лечение больных с острой гнойной инфекцией мягких тканей лица и шеи с использованием озонированных растворов и композиций сорбентов / А.С. Барило // Современная стоматол. – 2005. – № 3. – С. 97-99.
4. Возбудители гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и их чувствительность к антибиотикам / В.Г. Палий, А.С. Барило, А.А. Чеснокова [и др.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – № 6. – Р. 84-88.
5. Барило О.С. Экспериментальне обґрунтування складу та дослідження властивостей гідрофільно-гідрофобної сорбуючої композиції / О.С. Барило, І.І. Геращенко // Вісн. стоматол. – 2007. – № 5. – С. 35-38.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ СОРБЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННЫХ АДЕНОАБСЦЕССОВ ПОДЧЕЛЮСТНОЙ ОБЛАСТИ В СРАВНЕНИИ С ТРАДИЦИОННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ

*М.И. Дутка, С.И. Трифаненко, Н.Б. Кузьяк*

**Резюме.** В работе приведены данные об особенностях течения гнойно-воспалительных осложнений челюстно-лицевой области. Проведен поиск новых и актуальных методов лечения больных с одонтогенными аденоабсцессами. Доказана клиническая эффективность применения препаратов на основе сорбентов в сравнении с традиционным лечением.

**Ключевые слова:** аденоабсцесс, сорбент, лизетокс, полисорб, дренирование.

**EFFICACY OF USING AGENTS OF A SORBENT ACTION FOR THE TREATMENT OF ODONTOGENIC ADENOABSCESSSES OF THE SUBMAXILLARY AREA IN COMPARISON WITH TRADITIONAL TREATMENT***M.I. Dutka, S.I. Tryfanenko, N.B. Kuzniak*

**Abstract.** The research presents the data concerning the peculiarities of the course of pyoinflammatory complications of the maxillary-facial area. A search for new and topical methods of treatment of patients with odontogenic adenoabscesses in particular, has been carried out. Clinical efficacy of the administration of medications on the basis of sorbents as compared with traditional treatment has been proved.

**Key words:** adenoabscess, sorbent, lysetox, polysorb, drainage.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 37-40

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© М.І. Дутка, С.І. Трифаненко, Н.Б. Кузняк, 2012

УДК 616.314-76-008.87

*О.Є. Запровальна, Д.В. Ємельянов***ОСОБЛИВОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА НА ТЛІ ПРИЙОМУ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ**Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України,  
Харківська медична академія післядипломної освіти

**Резюме.** У статті представлена порівняльна характеристика стоматологічного статусу пацієнтів з різною тривалістю прийому ацетилсаліцилової кислоти (АСК), які перенесли інфаркт міокарда. Показано, що більш виражені запальні зміни в тканинах пародонта спостерігаються в пацієнтів, які приймають АСК менш ніж

один рік. Тоді як у хворих, які тривалий час приймають АСК, зміни в тканинах пародонта переважно носять дистрофічний характер.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, ацетилсаліцилова кислота, пародонт.

**Вступ.** В останні роки велику кількість стоматологічних досліджень присвячено вивченню патогенетичних механізмів уражень пародонтального комплексу при захворюваннях серцево-судинної системи [2, 11, 12]. За результатами досліджень встановлено, що існує значна схожість у патогенезі хронічного пародонтиту та ішемічної хвороби серця (ІХС) [6-7, 9]. Препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у пацієнтів із серцево-судинною патологією застосовуються як дезагреганти та можуть викликати ураження як слизової оболонки порожнини рота, так і твердих тканин ротової порожнини [1, 4, 8]. За даними проведених досліджень, АСК інгібує циклооксигеназу (ЦОГ). Основний механізм дії АСК – незворотне інгібування ферменту ЦОГ-1 тромбоцитів та судинного ендотелію, що призводить до зменшення синтезу попередників тромбоксану А<sub>2</sub> (індуктора агрегації тромбоцитів та потужного вазоконстриктора). Окрім зниження синтезу тромбоксану А<sub>2</sub>, АСК зменшує утворення вазодилататора з дезагрегаційними властивостями – простагландину [3]. Проте саме інгібування ЦОГ-1 тромбоцитів зумовлює її антиагрегаційний ефект,

оскільки в разі без'ядерної структури тромбоцитів не можливий її ресинтез. АСК призводить до втрати здатності тромбоцитів до агрегації протягом усього періоду їх життя (7-10 діб) [3].

Окрім зниження агрегації тромбоцитів, АСК опосередковано, поза інгібування ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2, пригнічує синтез простагландинів. Відомо, що ЦОГ-1 зумовлює синтез простагландинів у здорових тканинах. Ці простагландини відповідають за фізіологічну цитопротекцію в травному каналі, у тому числі й у порожнині рота. Простагландини стимулюють синтез та секрецію слизу й бікарбонату натрію в слизових оболонках, а також проліферацію ендотелію. Зменшення синтезу простагландинів знижує цитопротективні властивості слизових оболонок верхніх відділів травного каналу, що може призводити до розвитку побічних дій: АСК-індукованих запально-деструктивних уражень слизових оболонок та геморагічних ускладнень, зокрема органів та тканин порожнини рота. За допомогою ЦОГ-2, який активується в запалених тканинах, синтезуються простагландини, що беруть участь у запаленні [5, 10]. У зв'язку з цим,

© О.Є. Запровальна, Д.В. Ємельянов, 2012



протизапальна, знеболювальна та жарознижуюча дія АСК зумовлена інгібуванням ЦОГ-2. Хоча АСК інгібує насамперед ЦОГ-1, це не виключає часткового впливу і на ЦОГ-2.

**Мета дослідження.** Визначити частоту порушень та особливості стоматологічного статусу хворих, які за існуючим стандартом тривало приймають АСК з приводу ІХС після перенесеного інфаркту міокарда.

**Матеріал і методи.** Визначено стоматологічний статус 65 пацієнтів від 35 до 60 років, які приймають АСК (кардіомагніл, 75 мг на добу). Залежно від терміну прийому АСК, всі пацієнти розподілені на групи: 35 пацієнтів, що приймали АСК понад 2 роки (1-а група – основна), та 30 пацієнтів, що застосовували АСК терміном менш ніж 2 роки (2-а група – порівняння), які перебували під наглядом у відділенні ішемічної хвороби серця клініки ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» за 2011-2012 роки. На момент стоматологічного обстеження досліджувані хворі мали верифікований діагноз «ішемічна хвороба серця» та перенесений в анамнезі інфаркт міокарда й приймали антиагрегаційну терапію – АСК та статини, що призначалася лікарем-кардіологом на підставі міжнародних критеріїв і стандартів діагностики та лікування МОЗ України.

Групу контролю склали 20 соматично здорових пацієнтів, які були репрезентативні за статтю та віком.

У дослідження не включали пацієнтів, що курять, а також пацієнтів з активними запальними процесами в порожнині рота, з ендокринними порушеннями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту та жінок у постклімактеричному періоді. Усі виключення були зумовлені тим, що вищеназвані патологічні стани безпосереднім чином відображаються на стані тканин пародонта, а також тим, що такі хворі, як правило, отримують терапію з приводу супутньої патології, що також може впливати на клінічну картину при проведенні дослідження. Жоден із пацієнтів не мав у анамнезі даних щодо оперативного втручання на серці. Також слід додати, що в дослідження не залучалися хворі з доведеною аспірин-резистентністю.

З метою клінічного обстеження у пацієнтів з'ясовували скарги, анамнез життя та захворювання, здійснювали об'єктивне обстеження. Результати клінічних спостережень вносили до спеціальних стоматологічних карт.

При опитуванні осіб стоматологом з'ясовували скарги, що турбують, насамперед, початок стоматологічних проявів у порожнині рота, попередні звертання до лікаря-стоматолога та проведене лікування. Аналізували умови життя та шкідливі звички.

У процесі огляду звертали увагу на тип дихання, шкіру та видимі слизові оболонки. Об'єктивне обстеження порожнини рота починали з оцінки стану слизової оболонки, а саме її забарвлення, рельєфу, консистенції, детально вивчали стан тканин

пародонта, прикусу, зубних рядів, тканин зубів (каріозні та некарієсні ураження, ступінь патологічної рухомості зубів). Концентрували увагу на можливі місцеві подразники, які можуть викликати запальні процеси в тканинах пародонта (неякісні пломби на контактних поверхнях зубів, каріозні порожнини, гострі краї зубів, аномалії прикусу та інші). Дефекти некаріозного походження (клиноподібні дефекти, патологічну стертість зубів та ін.) діагностували за існуючими класифікаціями. Зміни тканин пародонта діагностували на основі систематики М.Ф. Данилевського (1994).

Для оцінки гігієни порожнини рота використовували спрощений індекс Гріна-Вермільона, який дозволяє індивідуально охарактеризувати стан гігієни та оцінити ураженість процесів нальото- та каменеутворення. Інтенсивність каріозного процесу розраховували за індексом каріозних, пломбованих, видалених постійних зубів (КПВ).

Індекс кровоточивості розраховували за даними анамнезу та об'єктивно за Muhlemann, оскільки кровоточивість при зондуванні зубоясенної борозни – найбільш рання ознака запалення, що передує візуальним клінічним змінам.

Для деталізації запалення в різних зонах ясен (міжзубних сосочках (Р), маргінальної (М) та альвеолярної (А) зон, застосовували папілярно-маргінально-альвеолярний (РМА) індекс за методом Парма (%). Також для оцінки стану тканин пародонта розраховували комплексний пародонтальний індекс (КПІ) за методом Леуса та якісну пробу Шиллера-Писарева з її числовим вираженням за методом Свракова.

Для об'єктивізації стану кісткової тканини пародонта хворим проводилася панорамна або контактна рентгенографія. Оцінювали кісткову тканину щелеп, ступінь її деструктивних змін за чіткістю контурів зон резорбції, наявність або відсутність остеопорозу, виразність даних процесів у ділянці кортикальної пластинки, зміну розміру пародонтальної щілини.

Статистичне опрацювання отриманих результатів клінічних досліджень здійснювалася на ПК за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003. Для обробки даних проводили аналіз відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин (Гауссів розподіл). Результати подано у вигляді  $M \pm m$  ( $M$  – середнє арифметичне,  $m$  – похибка середнього арифметичного). Порівняння середніх значень проводили за допомогою  $t$  критерію Стьюдента. Статистичний аналіз даних проводили при заданій вірогідності (0,95), отримані результати вважали вірогідними за умови, якщо рівень значущості  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

При первинному огляді 15 (43,0 $\pm$ 1,11 %) пацієнтів основної групи та 23 (77,0 $\pm$ 1,60 %) пацієнтів групи порівняння скаргилися на кровоточивість ясен, набряк та періодичний свербіж у яснах, рухомість зубів та швидко появу зубних нашару-

вань. Слід відмітити, що найбільш інтенсивні скарги були притаманні саме пацієнтам із групи порівняння, які приймали терапію АСК менш ніж один рік. Серед групи соматично здорових лише 2 (10,0±0,71 %) пацієнти скаржилися на кровоточивість ясен та наявність назубних нашарувань.

При об'єктивному дослідженні порожнини рота пацієнтів обох груп показник КПВ вірогідно відрізнявся не тільки від групи контролю (практично здорових), а й між основною групою та групою порівняння. Найбільш високий показник зареєстрований у пацієнтів основної групи (КПУ-10,4) за рахунок збільшеної кількості приясенних каріозних уражень та клиноподібних дефектів. Середні значення індексу КПВ та наявності дефектів некаріозного походження представлено в таблиці 1.

При детальному дослідженні тканин пародонта відмічалось, що найбільш виражені зміни спостерігались у пацієнтів групи порівняння, та були представлені хронічними генералізованими пародонтитами різних ступенів тяжкості (гіперемія та набряк ясен, кровоточивість при зондуванні, наявність пародонтальних кишень, рухомість зубів). У пацієнтів даної групи зміни пародонтального статусу спостерігалися в

77±1,60 % пацієнтів, з них I ступінь пародонтиту спостерігався в 7 (30,4±1,01 %) пацієнтів, II ступінь – у 12 (52,2±1,32 %), а III – у 4 (17,4±0,76 %) пацієнтів. Всі клінічні зміни підтверджувалися індексними показниками. Так, індекс ПМА дорівнював 30,7, а КПП – 1,54.

В основній групі запальні зміни тканин пародонта спостерігалися лише у 30±0,92 % пацієнтів. В інших осіб цієї групи ясна були блідою забарвлення, кровоточивість не спостерігалася, відсутні пародонтальні кишень та рухомість зубів. Також у 97±1,66 % випадків мала місце виражена рецесія ясен, що відповідало клініці дистрофічних змін пародонта. Індекс ПМА був значно нижчий, ніж у попередній групі та дорівнював 15,5.

У 4 (20±1,0 %) пацієнтів групи контролю також спостерігалися патологічні зміни тканин пародонта, але вони були представлені хронічними генералізованими катаральними гінгівітами. Лише в одного пацієнта з цієї групи діагностовано хронічний локалізований пародонтит у результаті нависаючого краю неякісної пломби на контактній поверхні зуба. Усі дані за обстеженням тканин пародонта за групами представлено в таблиці 2.

Таблиця 1

## Розповсюдженість та інтенсивність уражень твердих тканин зубів

Ознака	Основна група	Група порівняння	Група контролю
	%	%	%
КПВ	10,4**	6,9*	3,8
Клиноподібні дефекти	34,3±0,99	23,3±0,88	-

Примітка. \* p<0,05 порівняно з групою контролю; \*\* p<0,01 порівняно з групою контролю

Таблиця 2

## Клінічна характеристика стану тканин пародонта

Ознака	Основна група, %	Група порівняння, %	Група контролю, %
Гінгівіт	23±%	60±%*	20±%
Локалізований пародонтит	-	-	5±%
Генералізований пародонтит	29±%^	77±%	-
Пародонтит -I ступінь	20±% від кількості пародонтитів	30,4±%	-
-II ступінь	70±% від кількості пародонтитів	52,2±%	-
-III ступінь	10±% ^ від кількості пародонтитів	17,4±%	-

Примітка. \* p<0,05 порівняно з групою контролю; ^ <0,05 між основною групою та порівняння

Відомо, що при ІХС спостерігаються зміни не тільки в судинах серця, а й у мікроциркуляторному руслі тканин пародонта. АСК впливає на синтез ЦОГ-1 та ЦОГ-2, спочатку знижуючи синтез фізіологічного простагландину  $E_2$ , а потім і запального простагландину. При постійному тривалому прийомі АСК відбувається лише часткове відновлення мікроциркуляторного русла пародонта, а частина судин атрофується, що в подальшому, ймовірно, призводить до дистрофічних змін у цих тканинах.

#### Висновки

1. Більш ніж 70 % хворих на ішемічну хворобу серця, які приймають ацетилсаліцилову кислоту, мають патологічні зміни твердих тканин зубів та тканин пародонта.

2. Переважна більшість пацієнтів ( $77 \pm 1,6$  %), що приймають ацетилсаліцилову кислоту менш ніж два роки, мають більш наявні клінічні зміни в тканинах пародонта запального характеру на відміну від тих, що приймають ацетилсаліцилову кислоту довший термін.

3. Очевидно, що тривале застосування ацетилсаліцилової кислоти у більшості випадків пов'язане зі змінами тканин пародонта із дистрофічними проявами, а також збільшенням індексів каріозних, пломбованих, видалених постійних зубів за рахунок каріозних уражень пришийкових ділянок зубів.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати свідчать про необхідність подальшого вивчення патологічних змін у тканинах пародонта в даній категорії осіб з метою ранньої діагностики виявлених порушень, а також розробки алгоритму їх лікування та профілактики.

#### Література

1. Нетяженко В.З. «Аспірин» як доказ ефективності антитромбоцитарної стратегії в первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань / В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 19-26.
2. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008) // Medicin Rewiew. – 2009. – № 1 (06). – Р. 6-12.

3. Брин В.Б. Сравнительная характеристика состояния микроциркуляции в пародонте у пациентов с системными нарушениями гемодинамики / В.Б. Брин, М.Г. Дзгоева, К.М. Дзихова // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2007. – № 3 (7). – С. 34-37.
4. Шумаков В.А. Ацетилсалициловая кислота: низкая доза – высокий эффект / В.А. Шумаков // Здоров'я України. – 2011. – № 6. – С. 63-64.
5. Энтероколит, гастрит, стоматит, гингивит и кариес вызывают таблетки ацетилсалициловой кислоты / А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, А.П. Решетников [и др.] // Мед. альманах. – 2008. – № 2. – С. 45-47.
6. Cronin A. Periodontal disease is a risk marker for coronary heart disease? / A. Cronin // Evid. Based Dent. – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 22.
7. Correlation between periodontal disease and coronary atherosclerotic heart disease / P. Liu, Y. Zhang, S.J. Wang [et al.] // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2006. – Vol. 28, № 2. – P. 169-172.
8. Duan J.Y. Effect of periodontal initial therapy on the serum level of lipid in the patients with both periodontitis and hyperlipidemia. / J.Y. Duan, X.Y. Ou-Yang, Y.X. Zhou // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2009. – Vol. 18, № 41(Suppl. 1). – P. 36-39.
9. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis / A.A. Bahekar, S. Singh, S. Saha, J. Saha // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 154. – P. 830-837.
10. Holmlund A. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. / A. Holmlund, G. Holm, L. Lind // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 77, № 7. – P. 1173-1178.
11. Persson G.R. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk / G.R. Persson, R.E. Persson // J. Clin. Periodontol. – 2008. – Vol. 35. – P. 362-79.
12. Ryan T. Demmer and Moise Desvarieux The heart of the matter Periodontal infections and cardiovascular disease / T. Ryan // J. Am. Dent. Assoc. – 2006. – Vol. 137. – P. 14-20.

### ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ПРИЕМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

*О.Е. Запровальна, Д.В. Емельянов*

**Резюме.** В статье представлена сравнительная характеристика стоматологического статуса пациентов с разной длительностью приема ацетилсалициловой кислоты (АСК), которые перенесли инфаркт миокарда. Показано, что более выраженные воспалительные изменения в тканях пародонта наблюдаются у пациентов, которые принимают АСК менее одного года. Тогда как у больных, длительное время принимающих АСК, изменения в тканях пародонта преимущественно носят дистрофический характер.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ацетилсалициловая кислота, пародонт.

## FEATURES OF THE DENTAL STATUS IN POST MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS AGAINST A BACKGROUND OF THE INTAKE OF THE ACETYLSALICYLIC ACID

*O.Ye. Zaprovalna, D.V. Yemelianov*

**Abstract.** This paper presents a comparative characteristic of the stomatological status of patients with a varying duration of the intake of the acetylsalicylic acid (ASA) who underwent myocardial infarction. It has been demonstrated that more evident inflammatory changes in the tissues of the periodontium are observed in patients taking ASA less than during a year. Whereas, changes in the tissues of the periodontium are largely of a dystrophic nature in patients who have been taking ASA for a long time.

**Key words:** myocardial infarction, acetylsalicylic acid, periodontium.

Institute of Therapy Named after L.T.Malaia, Ukraine's AMS (Kharkiv)  
Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 40-44

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© О.С. Запровальна, Д.В. Ємельянов, 2012

УДК 616.8-007:616-053.31]:313.13

*Н.В. Зборовська, Н.С. Лук'яненко, Н.І. Кіцера,  
Н.А. Грузинцева, С.О. Генік-Березовська*

## ЧАСТОТА ТА СПЕКТР ВАД ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ СЕРЕД НОВОНАРОДЖЕНИХ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ У 2005-2011 рр.

Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

**Резюме.** Проведений ретроспективний аналіз клінічно-епідеміологічних і медико-статистичних даних первинної медичної документації, а саме – реєстраційних карт розвитку новонароджених, які народились у Львівській області та м.Львові за період 2005 – 2011рр. із природженими вадами розвитку (ПВР) центральної нервової системи (ЦНС), та здорових, підібраних методом “випадок-контроль”. Серед 650 дітей із модельними ПВР, природжені вади розвитку центральної нервової системи траплялися в 41 дитини, що становить 2,1 на 10 000 новонароджених. Частота ПВР ЦНС серед новонароджених у Львівській області та м. Львові в різні роки мала хвилеподібний характер. Найвища частота ПВР ЦНС у новонароджених спостерігалася у 2005 році – 4,6 на 10 000 новонароджених, найнижча частота – у 2006 і 2008 роках – 0,7 на 10 000 новонаро-

джених. Найбільшу кількість випадків (12) діагностовано у 2005 році, найменшу кількість – (2), у 2006 та 2008 роках. Співвідношення жіночої та чоловічої статі становило 1,2:1. Порівнюючи дані репродуктивного анамнезу, встановлено, що в жінок, які народили дітей з ПВР ЦНС, відмічався більший відсоток випадків гострих інфекційних хвороб протягом трьох місяців до та під час вагітності (23,8 %), випадків артифіціального абортів (12,2 %), мимовільного викидня першого триместру (41,5 %), померлих дітей (4,9 %), патологічних пологів (17,5 %), ніж у матерів контрольної групи (9,5, 5,8, 0,8, 4,7 % випадків відповідно).

**Ключові слова:** природжені вади розвитку центральної нервової системи, новонароджені, Львівська область.

**Вступ.** Протягом останніх років генетична патологія та спадкові хвороби посідають одне з чільних місць у дитячій захворюваності, інвалідності та смертності [1]. Впровадження моніторингу ПВР дозволяє вивчити базовий рівень поширеності природженої патології серед новонароджених та встановити ймовірні фактори ризику їх виникнення [14, 15]. Отримані щорічні дані про динаміку ПВР дають можливість проводити аналіз ефективності пренатальної діагностики і коректувати основні напрямки профілактики ПВР [2, 3].

У загальній кількості природженої патології привертають увагу природжені вади розвитку центральної нервової системи у зв'язку з їх медичною та соціальною значимістю (Q00-Q07 – за

Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду – МКХ-10) [3].

У світі щороку народжується близько 500 тисяч дітей із природженими дефектами невральної трубки та аненцефалією – двома найпоширенішими природженими дефектами розвитку ЦНС [5].

В Україні частота ПВР ЦНС становить 21,1 на 10 000 пологів, що в середньому складає 500-700 дітей на рік. З кожним роком зростає кількість хворих на ПВР ЦНС, що, з одного боку, може бути пов'язано з удосконаленням методів постнатальної нейровізуалізації, а з іншого – суттєвим збільшенням впливу на ембріон несприятливих факторів довкілля в антенатальному періоді життя. Тому

епідеміологічне дослідження має велике значення для вивчення частоти та спектра спадкової та придобаної патології, зокрема аномалій ЦНС [4].

У той же час у США, Канаді, Чилі, деяких країнах Центральної Америки [5], Казахстані, Киргизстані, Узбекистані, Таджикистані, Ірані [6] на державному рівні запроваджена програма фортифікації (збагачення) харчових продуктів фолієвою кислотою та іншими вітамінами з метою упередження патології вагітних і плода. У листопаді 2006 року в Стамбулі (Туреччина) відбулась Євроазійська зустріч групи регіональних лідерів та створена організація «Flour Fortification Initiative» (Ініціатива з фортифікації муки), що поставила за мету довести фортифікацію борошна принаймні на 85,0 % від світового виробництва до 2015р. Щоправда, засновниками цієї організації стали представники США та найбільші виробники й експортери зерна та борошна в Середній Азії [7]. У Російській Федерації також перебуває на розгляді законопроект щодо збагачення борошна фолієвою кислотою. Періодично питання фортифікації піднімається і в Україні [8].

За період 2003-2005 рр. у США поширеність вад нервової системи становила 20,2 на 10 000 новонароджених для латиноамериканського населення, 19,6 на 10 000 новонароджених для білого населення, та 17,4 для іспаномовного та чорношкірого населення. [9]. У той же час в Африці, на південь від Сахари, де відсутня фортифікація фолієвою кислотою, поширеність природжених вад розвитку центральної нервової системи становить 19,9 на 10 000 новонароджених серед чорношкірого населення [10].

У корінних жителів Об'єднаних Арабських Еміратів традиційно шлюби є близькородні. У результаті, існує висока частота генетичних порушень та природжених вад розвитку центральної нервової системи [11].

У той же час у Туреччині протягом 2000-2004 рр. народилося 63159 дітей. У них виявлено 183 випадки природжених вад розвитку ЦНС, що становить 29,1 на 10 000 новонароджених. Аномалії центральної нервової системи були найбільш поширеним дефектом – 25,8 % у 2000 році та 46,7 % у 2004 році [13].

Враховуючи вищезазначене, завдання проведеного дослідження полягало у визначенні частоти ПВР ЦНС серед новонароджених Львівської області та м. Львова за період 2005-2011 рр., шляхом створення реєстру та щорічного доповнення його даних і проведення порівняльної характеристики частоти ПВР ЦНС серед новонароджених щодо статі, репродуктивного анамнезу матерів та по роках.

**Мета дослідження.** Проаналізувати частоту та спектр ПВР ЦНС серед новонароджених методом «випадок – контроль» за період 2005-2011 рр. та оцінити роль факторів ризику виникнення ПВР ЦНС у новонароджених при порівнянні репродуктивного, соматичного та генетичного анамнезу, особливостей перебігу вагітності в жінок,

які народили дітей із ПВР, та в жінок контрольної групи за 2005-2011 рр.

**Матеріал і методи.** Для реалізації зазначеної мети проведено збір та аналіз клінічно-епідеміологічних і медико-статистичних даних первинної документації (історії пологів (форма 096/о) і розвитку новонароджених (форма 097/о) про дітей, які народились у Львівській області та м. Львові за період 2005-2011 рр. із ПВР методом “випадок-контроль” шляхом заповнення реєстраційних карт згідно з Наказом ГУОЗ ЛОДА №707 від 29.12.2004 р. “Про впровадження Програми моніторингу природжених вад розвитку у Львівській області” щодо заповнення реєстраційної форми дитини з ПВР та проведених лікувальних заходів (згідно з додатками 1 та 2) та Наказу № 501 від 01.08.2006 р. “Про внесення доповнень до Програми Моніторингу природжених вад розвитку у Львівській області”.

На кожен випадок ПВР заповнено “Карту реєстрації дитини з природженою аномалією” та як контроль 1 – “Карту реєстрації здорової доношеної дитини” на здорову доношену дитину цієї ж статі, народжену в найкоротший проміжок часу, від дитини з вадою розвитку (згідно з методичними рекомендаціями “Організація генетичного моніторингу”) [16].

Заповнено 650 карт на дітей із ПВР та 650 карт на здорових дітей за період 2005-2011 рр.

Отримані дані стандартизовані згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10) та оброблено методами варіаційної статистики за допомогою пакета програм “Statistika 5” та Microsoft Excel-2000 [17].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед 650 дітей із модельними ПВР, які народились у Львівській області та м. Львові за період 2005-2011 рр., природжені вади розвитку центральної нервової системи траплялися в 41 дитини, що становило 2,1 на 10 000 новонароджених.

Серед 41 випадку вад ЦНС діагностовано 20 випадків *spina bifida* (49,0 %), 11 випадків гідроцефалії (26,8 %), 4 випадки мікроцефалії (9,8 %), 3 випадки синдрому Арнольда – Кіарі (*spina bifida* і внутрішня гідроцефалія) (7,3 %), 1 випадок синдрому Денді-Уокера (2,4 %), 1 випадок менингоцеле (2,4 %) та 1 випадок аненцефалії (2,4 %).

У таблиці 1 подано дані частоти ПВР ЦНС серед новонароджених у Львівській області у 2005-2011 рр. За цей період частота даної патології у Львівській області становила 2,0 на 10 000 новонароджених.

Найвища частота ПВР ЦНС спостерігалася у 2005 році – 4,6 на 10 000 новонароджених, найнижча частота – у 2006 і 2008 роках – 0,7 на 10 000 новонароджених. Найбільшу кількість випадків (12) діагностовано у 2005 році, найменшу кількість (2) – у 2006 та 2008 роках.

У таблиці 2 подано дані, які стосуються розподілу ПВР ЦНС стосовно статі.

Серед усіх ПВР ЦНС переважали особи жіночої статі, зокрема найбільший відсоток становила

Таблиця 1

**Частота природжених вад розвитку центральної нервової системи серед новонароджених Львівської області у 2005-2011 рр.**

Роки	Кількість випадків ПВР ЦНС	Кількість новонароджених	Частота на 10 000 новонароджених
2005	12	26082	4,6
2006	2	27272	0,7
2007	4	27454	1,4
2008	2	29007	0,7
2009	8	30079	2,6
2010	9	28651	3,1
2011	3	28904	1,0
Всього	41	197449	2,0

Таблиця 2

**Розподіл новонароджених з природженими вадами розвитку центральної нервової системи за статтю у Львівській області за період з 2005 по 2011 рр.**

ПВР ЦНС	Стать				Всього
	Чоловіча		Жіноча		
	n	%	n	%	
Spina bifida	7	17,1	13	31,7	20
Гідроцефалія	6	14,6	5	12,1	11
Мікроцефалія	2	4,9	2	4,9	4
Синдром Денді-Уокера	1	2,4	0	0	1
Синдром Арнольда - Кіарі	0	0	3	7,3	3
Менінгоцеле	1	2,4	0	0	1
Аненцефалія	0	0	1	2,4	1

Таблиця 3

**Репродуктивний анамнез матерів, що народили дітей із природженими вадами розвитку центральної нервової системи та жінок контрольної групи у Львівській області у 2005-2011 рр.**

Анамнез	Групи жінок, які народили дітей				P
	із ПВР ЦНС		Контроль		
	n=41	%	n=120	%	
Артифіціальний аборт	5	12,2	7	5,8	<0,05
Мимовільний викидень	17	41,5	7	5,8	<0,05
Померлі діти	2	4,9	1	0,8	<0,05
Мертвонароджені	0	0	0	0	

Spina bifida – 31,7 % та гідроцефалія – 12,1 %. Перше місце посідала Spina bifida, друге – гідроцефалія, третє – мікроцефалія. У той же час серед новонароджених аненцефалія виявлена в одному випадку, який діагностований при ультразвуковому дослідженні. Синдром Арнольда – Кіарі виявлений у трьох випадках осіб жіночої статі серед 197449 новонароджених, частота становила 0,15

на 10 000 новонароджених. При цьому синдромі відбувається підвищення внутрішньочерепного тиску в результаті інтракраніальної пухлини, оклюзійних форм гідроцефалії, запального процесу, що в деяких випадках призводить до того, що відбувається вклинення мозочка і довгастого мозку у великий потиличний отвір. Частота цього захворювання у світі складає від 0,33 до 0,82 спо-

стережень на 10 000 населення. Наші дані збігаються з даними літератури, де в більшості випадків дефект поєднується з гідроцефалією і аномаліями розвитку спинного мозку [18].

Народжені діти з ПВР ЦНС від першої вагітності становили 37,9 %, від другої – 31,6 %, від третьої вагітності – 25,3 %, від четвертої – 3,8 %, від п'ятої – 1,3 %; у контрольній групі: від першої вагітності народжено 48,1 % дітей, від другої – 29,1 %, від третьої вагітності – 12,6 %, від четвертої – 5,1 %, від одинадцятої – 1,5 %. Бажаною вагітністю була майже в усіх матерів – 97,0 % в обох групах, небажаною: 1,2 % – у матерів, які народили дітей із ПВР ЦНС, та в 0,3 % випадків – у контрольній групі. Інтервал між останніми вагітностями складав (4,5±2,5) років, у трьох випадках (17,4±2,2) років матерів, які народили дітей з ПВР ЦНС, та (3,8±2,7) років у контрольній групі.

Гострі інфекційні хвороби протягом трьох місяців до вагітності та під час вагітності спостерігалися у 23,8 % жінок, що народили дитину з ПВР ЦНС, та у 9,5 % жінок контрольної групи, що становило 2,1 % ( $p < 0,05$ ).

У таблиці 3 подано дані репродуктивного анамнезу матерів, що народили дітей із ПВР ЦНС та здорових дітей контрольної групи у Львівській області у 2005-2011 рр.

У жінок, які народили дітей із ПВР ЦНС, перша вагітність закінчилася артифіціальним абортom у 12,2 % випадків, у контрольній групі – у 5,8 % ( $p < 0,05$ ). Попередня вагітність у матерів, які народили дітей із ПВР ЦНС, мимовільним викиднем першого триместру закінчилася в 17 жінок, що становило 41,5 % випадків, у контрольній групі мимовільний викидень першого триместру був у 7 жінок (5,8 %), ( $p < 0,05$ ). Серед матерів, які народили дітей із ПВР ЦНС, у двох випадках діти померли, що становило 4,9 % та в контрольній групі в одному випадку – 0,8 % ( $p < 0,05$ ). Мертвонароджених не виявлено в жодному випадку в жінок, які народили дітей із ПВР ЦНС та в жодному випадку матерів контрольної групи.

Середнє значення віку початку менструації в матерів, які народили дітей із ПВР ЦНС складало (13,8±0,9) років і не мало статистично значимої різниці ( $p > 0,05$ ) з контрольною групою, де цей показник становив 13,5±0,9. Менструальний цикл матерів обох груп становив 20-35 днів, у п'яти випадках – 40-45 днів, менструації тривали 3-8 днів. Регулярне вживання гормональних контрацептивів спостерігалося в 0,5 % жінок, які народили дітей із ПВР ЦНС та у 0,8 % жінок контрольної групи.

Протягом вагітності анемія діагностована в 47,6 % жінок досліджуваної групи, що не мало статистично значимої різниці ( $p > 0,05$ ) з контрольною групою, де цей показник становив 44,4 %.

Гестоз першої половини вагітності в матерів, які народили дітей із ПВР ЦНС, був у 34,7 % випадків та в 33,3 % – контрольної групи, статистично значимої різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ). Гестоз другої половини вагітності в матерів був у 23,8 % жінок, які народили дітей із ПВР ЦНС та в 14,3 % – контрольної групи, що статистично не відрізнялось ( $p > 0,05$ ).

Перший строк проведення УЗД при вагітності в матерів, які народили дітей із ПВР ЦНС, становив – (10,8±7,7), у контрольній – (8,9±4,5) тижнів. Друге ультразвукове дослідження проведено в середньому – у (27,5±5,4) тижнів, у контрольній групі жінок – у (24,7±5,8) тижнів. Отже, при проведенні ультразвукового обстеження матерів, які народили дитину з ПВР ЦНС, не виявлено статистично значимої різниці ( $p > 0,05$ ) з контрольною групою. Двічі до 28 тижнів вагітності УЗ дослідження проведено в 45,2 % жінок, які народили дітей із ПВР ЦНС та в 48,9 % породіль – контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Природжені аномалії при проведенні УЗД виявлено у 25 плодів, що становило 60,9 %.

Ускладненими пологами були в 50,8 % жінок, які народили дітей із ПВР ЦНС, та в 31,7 % – у контрольній групі ( $p > 0,05$ ). Патологічні пологи (кесарів розтин) спостерігалися в 11 жінок досліджуваної групи, що становило 17,5 %, у контрольній групі – у трьох випадках (4,7 %). Отже, кількість патологічних пологів у матерів основної групи статистично значимо відрізнялася від даних контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні генетичного анамнезу не спостерігалося жодного випадку природжених вад розвитку в родичів жінок, які народили дітей із ПВР ЦНС та в контрольній групі.

На обліку в жіночій консультації за місцем проживання перебували всі жінки, за винятком трьох матерів у досліджуваній групі та двох – у контрольній.

Порівнюючи інші дані гінекологічного анамнезу (порядковий номер вагітності та пологів, інтервал між останніми вагітностями, вік початку менструації, тривалість менструального циклу, регулярне вживання гормональних контрацептивів), перебігу даної вагітності (анемія, гестоз першої половини вагітності, наявність імуного конфлікту, проведення рентгенологічного обстеження, УЗД), ускладнених пологів та генетичного анамнезу нами не встановлено статистично значимої різниці між даними в матерів, які народили дітей із ПВР ЦНС, та контрольною групою.

Також не виявлено вірогідної різниці наявності та частоти професійних шкідливостей під час вагітності в матерів обох груп ( $p > 0,05$ ).

### Висновки

1. Серед 650 дітей з модельними природженими вадами розвитку, які народились у Львівській області та м. Львові за період 2005-2011 рр., природжені вади розвитку центральної нервової системи траплялися в 41 дитини, що становило 2,1 на 10 000 новонароджених.

2. Частота природжених вад розвитку центральної нервової системи серед новонароджених у Львівській області та м. Львові в різні роки мала хвилеподібний характер. Найвища частота природжених вад розвитку центральної нервової системи спостерігалася у 2005 році – 4,6 на 10 000 новонароджених, найнижча частота – у 2008 році – 0,7 на 10 000 новонароджених. Найбі-

льшу кількість випадків (12) було діагностовано у 2005 році, найменшу кількість (2) – у 2006 та 2008 роках.

3. Співвідношення жіночої та чоловічої статі становило 1,2:1.

4. Серед усіх дітей з природженими вадами розвитку центральної нервової системи, переважали особи жіночої статі, зокрема найбільший відсоток становила Spina bifida – 17,1 % та гідроцефалія – 12,1 %. Найчастіше траплялася Spina bifida, на другому місці – гідроцефалія, на третьому – мікроцефалія.

5. При порівнянні даних репродуктивного анамнезу відмічено більший відсоток випадків гострих інфекційних хвороб протягом трьох місяців до та під час вагітності (23,8 %), випадків артіфіціального абортів (12,2 %), мимовільного викидня першого триместру (41,5 %), померлих дітей (4,9 %), патологічних пологів (17,5 %) у жінок, які народили дітей із природженими вадами розвитку центральної нервової системи, ніж у матерів контрольної групи (9,5, 5,8, 0,8, 4,7% випадків відповідно).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у необхідності подальшого вивчення особливостей соматичного і репродуктивного статусу в жінок, що народили дитину з ПВР ЦНС із використанням методу “випадок-контроль”, моніторингу природжених вад розвитку серед новонароджених та дитячого населення з метою оцінки та запобігання факторам ризику виникнення ПВР ЦНС та збільшенню вибірки дітей із ПВР ЦНС, що дасть можливість більш детально проаналізувати отримані дані в контексті можливого їх впливу на виникнення вад у плода, виявити ті, на які можна вплинути.

#### Література

- Оцінка медико-біологічних факторів ризику виникнення уроджених вад серцево-судинної системи у дітей / Т.В. Сорочман, Н.І. Підвисоцька, І.В. Ластівка [та ін.] // *Здоров'я ребенка*. – 2010. – № 2. – С. 15-18.
- Запорожан В.М. Природжені вади розвитку з позицій епігенетики / В.М. Запорожан, І.С. Руденко // *Педіатрія, акушерство та гінекол.* – 2009. – № 1. – С. 92-95.
- Природжена патологія нервової системи: поширеність вад нервової трубки та можливості фолієвої кислоти у профілактиці їх виникнення / О.І. Тимченко, О.В. Линчак, Д.О. Микитенко [та ін.] // *Педіатрія, акушерство та гінекол.* – 2010. – Т. 72, № 1. – С. 18-24.
- Кирилова Л.Г. Вроджені вади розвитку центральної нервової системи – нагальна медико-соціальна проблема державного значення / Л.Г. Кирилова, В.В. Лисиця // *Укр. мед. часопис*. – 2010. – № 6 (80). – С. 35-38.
- Mills J.L. Invited Commentary: Preventing Neural Tube Defects and More via Food Fortification? / James Mills, Tonia Carter // *Am. J. of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 169, № 1. – P. 18-21.
- Сулейманова С.Д. Современные аспекты борьбы с железодефицитной анемией в республике Узбекистан / С.Д. Сулейманова // *Здравоохранение Узбекистана*. – 2009. – № 20. – С. 3-4.
- Hahn E.A. Win Inaugural FFI Leadership Award: Industry Leaders from Kazakhstan, Kyrgyzstan, Iran Recognized at Eurasia Meeting / E.A. Hahn, A.M. Sheffner, M. Jamshidi. – Istanbul. – Flour Fortification Initiative. – 12 Nov 2006.
- Демикова Н.С. Описательная эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы / Н.С. Демикова, А.С. Лапина // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. – 2009. – № 2. – С. 66-71.
- Fletcher J. Introduction: Spina Bifida – A multidisciplinary Perspective / Jack Fletcher, Timothy Brei // *Development Disabilities Research Reviews*. – 2010. – Vol. 16 (1). – P.1-5.
- Njamnshi A.K. Neural tube defects are rare among black Americans but not in sub-Saharan black Africans: the case of Yaounde – Cameroon / A.K. Njamnshi, V. de P. Djientcheu, A. Lekoubou // *J. of Neurological Sciences*. – 2009. – Vol. 280 (1-2). – P. 135.
- Al-Gazali L.I. United Arab Emirates: Communities and community genetics / L.I. Al-Gazali, R. Alwash, Y.M. Abdulrazzaq // *Community Genetics* 8. – 2009. – P. 186-196.
- Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey / A.G. Tomatir, H. Demirhan, H.C. Sorkun [et al.] // *Genetics Molecular Research*. – 2009. – Vol. 8 (1). – P. 19-27.
- Annual Report 2003 with data for 2001 // International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System. Published by the International Centre for Birth Defects. Director P. Mastroiacovo. – Roma – Italy. – 2004. – P. 112.
- National Birth Defects Prevention Study. Reduced risks of neural tube defects and orofacial clefts with higher diet quality / S.L. Carmichael, W. Yang, M.L. Feldkamp [et al.] // *Archives of Pediatrics and adolescent medicine*. – 2012. – Vol. 166 (2). – P. 121-126.
- Hill S.M. Closure of meningocele defects using acellular dermal matrix [Case Reports, Journal Article] / S.M. Hill, E.T. Elwood, J. Lin // *J. of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2012. – Vol. 9 (2). – P. 156-160.
- Тимченко О.І. Законодавче і методологічне забезпечення генетичного моніторингу населення України / О.І. Тимченко, О.І. Турос // *ПАГ*. – 1999. – № 4. – С. 147.
- Пилипенко М.І. Елементи медичної статистики. Лекція 4. Аналіз якісної варіації / М.І. Пилипенко, В.Г. Книгавко, Є.Б. Радзішевська // *Укр. реферат. ж.* – 2000. – Т.8, № 4. – С. 387-391.
- Resolution of syndromic craniosynostosis-associated Chiari malformation Type I without suboccipital decompression after posterior cranial vault release. [Case Reports, Journal Article] / M.R. Levitt, T.N. Niazi, R.A. Hopper [et al.] // *J. of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2012. – Vol. 9 (2). – P. 111-115.



**ЧАСТОТА И СПЕКТР ПОРОКОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2005-2011 ГГ.***Н.В. Зборовская, Н.С. Лукьяненко, Н.И. Кицера, Н.А. Грузинцева, С.О. Генник-Березовская*

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических и медико-статистических данных первичной медицинской документации, а именно регистрационных карт развития новорожденных, которые родились во Львовской области и г. Львове за период 2005-2011 гг. с врожденными пороками развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) и здоровых, подобранных методом «случай-контроль». Среди 650 детей с модельными ВПР, врожденные пороки развития центральной нервной системы встречались у 41 ребенка, что составило 2,1 на 10 000 новорожденных. Частота ВПР ЦНС у новорожденных во Львовской области и г. Львове в разные годы имела волнообразный характер. Наибольшая частота ВПР ЦНС у новорожденных наблюдалась в 2005 году – 4,6 на 10 000 новорожденных, низкая частота – в 2006 и 2008 году – 0,7 на 10 000 новорожденных. Наибольшее количество случаев (12) диагностировано в 2005 году, наименьшее количество (2) – в 2006 и 2008 годах. Соотношение женского и мужского пола составило 1,2:1. Сравнивая данные репродуктивного анамнеза установлено, что у женщин, родивших детей с ВПР ЦНС, отмечался больший процент случаев острых инфекционных болезней в течение трех месяцев до и во время беременности – 23,8 %, случаев искусственного аборта – 12,2 %, самопроизвольного выкидыша первого триместра – 41,5 %, умерших детей – 4,9 %, патологических родов – 17,5 %, чем у матерей контрольной группы – 9,5; 5,8; 0,8; 4,7 % случаев соответственно).

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития центральной нервной системы, новорожденные, Львовская область.

**THE FREQUENCY AND SPECTRUM OF DEFECTS OF THE CENTRAL NERVOUS  
SYSTEM AMONG NEWBORNS IN THE LVIV REGION FROM 2005 TILL 2011***N.V. Zborovska, N.S. Lukianenko, N.I. Kitsera, N.A. Hruzyntseva, S.O. Henyk-Berezovska*

**Abstract.** The author have conducted a retrospective analysis of the clinico-epidemiological and medicostatistical findings of the primary medical documentation, namely, registration cards of the development of newborns who were born in Lviv or in the Lviv region during the period from 2005 to 2011 with congenital malformations (CMFs) of the central nervous system (CNS) and healthy subjects selected on the basis of the "case-control" method. Among 650 children with simulated CMFs the congenital defects of the CNS occurred in 41 infants, constituting 2,1 per 10 000 newborns. The frequency of the CNS congenital defects in the Lviv region and Lviv City in different periods had an undulating character. The highest frequency of the CMFs of the CNS was observed in 2005 – 4,6 per 10 000 newborns, the lowest incidence of malformations of the central nervous system – in 2006 and 2008 – 0,7 per 10 000 newborns. The greatest number of cases – 12, was diagnosed in 2005, the lowest number – 2, in 2006 and 2008. The ratio of the female and male gender was 1,2:1. Comparing the parameters of the reproductive history, it is seen that a higher percentage of cases of acute infectious diseases during three months before and during pregnancy (23,8 %), cases of artificial abortion (12,2 %), spontaneous first-trimester miscarriage (41,5 %), dead children (4,9 %), abnormal childbirth (17,5 %) were observed in women who gave birth to children with congenital malformations of the CNS than in the control group of mothers (9,5; 5,8; 0,8; 4,7 % of cases respectively).

**Key words:** congenital malformations of central nervous system, newborns, Lviv region.

Institute of Hereditary Pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine (Lviv)

Рецензент – доц. І.В. Ластівка

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 44-49

Надійшла до редакції 12.07.2012 року

УДК 577.152.3

О.В. Мельник, Н.Є. Личковська\*, О.П. Корнійчук, З.Д. Воробець

## АТФ-ГІДРОЛАЗНІ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕАКТИВНИЙ АРТРИТ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
\*Львівська обласна клінічна лікарня

**Резюме.** Вивчені зміни активності ферментів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази і  $\text{H}^+$ -АТФази лімфоцитів периферичної крові у хворих на реактивний артрит. Виявлено вірогідне зниження оубайнчутливої  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної активності (на 48,7 %) і  $\text{H}^+$ -АТФазної активності мітохондрій (на 42,7 %) у лімфоцитах периферичної крові хво-

рих реактивним артритом порівняно з практично здоровими донорами. Показано, що в результаті лікування відбувається зростання активності обох ферментів і наближення їх до контрольних значень.

**Ключові слова:**  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза,  $\text{H}^+$ -АТФаза, лімфоцити, реактивний артрит.

**Вступ.** Патогенез багатьох захворювань пов'язаний зі змінами структури і функцій біомембран, у формуванні яких значна роль належить інтегральним АТФ-залежним транспортувальним системам іонів.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза (ЕС 3.6.1.37) – маркерний фермент плазматичної мембрани, селективно інгібується оубаном, є  $\text{Ca}^{2+}$ -незалежною,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -активованою,  $\text{Mg}^{2+}$ , АТФ-залежною транспортувальною системою, що здійснює активне трансмембранне перенесення іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  і тим самим підтримує їх електрохімічні градієнти, необхідні для нормального функціонування клітини [1]. Іони  $\text{Na}^+$  залучені також в інші транспортувальні механізми, зокрема, в підтримання гомеостазу  $\text{Ca}^{2+}$ , регулюють внутрішньоклітинне рН, а звідси, і роботу  $\text{H}^+$ -АТФази мітохондрій. Припускається, що іони  $\text{Na}^+$ , їх градієнт через плазматичну мембрану можуть бути інтегральним показником життєздатності клітини [10, 11]. Показано, що активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, яка відіграє ключову роль у підтриманні внутрішньоклітинного іонного гомеостазу, осмотичного балансу клітини і трансмембранного потенціалу клітин, змінюється під впливом гормонів, факторів росту і стресу [1]. Більше того, зараз  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - АТФазу розглядають і як систему рецепції та передачі сигналів у клітину.

На сьогодні залишаються недостатньо з'ясованими біохімічні механізми розвитку реактивного артрити (РеА) і роль порушення функціональної активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - та  $\text{H}^+$ -АТФаз у цьому процесі. Слід відмітити, що реактивні артрити – це група захворювань суглобів, пов'язаних з інфекцією. При цьому інфекція є тільки пусковим фактором, сам інфекційний збудник в суглобах не виявляється [5].

Вивчення активності та ролі  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - та  $\text{H}^+$ -помп лімфоцитів периферичної крові, як систем енергозалежного транспортування іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та  $\text{H}^+$  у регуляції функціональної відповіді клітини дасть можливість сформулювати цілісне уявлення щодо участі цих систем у підтриманні іонного гомеостазу клітини. З іншого боку, підвищена цікавість до лімфоцитів зумовлена їх участю в процесах, пов'язаних із підтримкою гомеостазу на рівні цілого організму. Лімфоцити задіюються

в патологічний процес при хворобах різного генезу [2, 20].

**Мета дослідження.** Вивчити АТФ-гідролазні реакції за участі  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - та  $\text{H}^+$ -АТФаз у сапонін-перфорованих лімфоцитах периферичної крові хворих на реактивний артрит.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили на лімфоцитах периферичної крові клінічно здорових донорів, віком 20-40 років ( $n=15$ ) і хворих на РеА, віком 20-40 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні ( $n=14$ ). Моноядерні лімфоцити периферичної крові людини виділяли з гепаринізованої свіжоотриманої крові хворих і донорів у градієнті концентрації фікол-тріумбразу ( $\rho=1,08 \text{ г/см}^3$ ) [9]. Цілісність і життєздатність лімфоцитів, яка в усіх дослідах становила не менше 95 %, оцінювали за забарвленням трипановим синім.

Для пермеабілізації мембран лімфоцитів периферичної крові та розкриття латентних  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної та  $\text{H}^+$ -АТФазної активностей до суспензії лімфоцитів додавали 0,2 % сапонін. Ця методика ґрунтується на роботах, виконаних на лімфоцитах раніше [3, 4]. Сапонін належить до групи речовин амфифільної природи, що здатні зв'язуватися з мембранними білками гідрофобними зв'язками, одночасно взаємодіючи полярними групами з водою. Це дає змогу молекулам детергенту розпушувати мембрану, водночас не порушуючи структури і функцій транспортувальних систем. Вміст білка в лімфоцитарній суміші визначали методом Лоурі.

Визначення загальної АТФазної ензиматичної активності лімфоцитів проводили при 37° С у середовищі інкубації (об'ємом 1 мл) наступного складу (мМ): 30 NaCl, 120 KCl, 5 MgCl<sub>2</sub>, 1,5 АТФ, 1 ЕГТА, 1 NaN<sub>3</sub> (інгібітор мітохондріальної АТФази) [7], 20 Hepes-Tris-буфер 7,4), 0,1 мкМ тапсигаргін (селективний інгібітор  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФази ЕПР) [8]. Наявність  $\text{Ca}^{2+}$ -хелатора ЕГТА в середовищі інкубації забезпечувало зв'язування в ньому ендогенних іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Ензиматичну реакцію ініціювали внесенням до інкубаційного середовища аліквоти лімфоцитарної суміші (100 мкл); кількість білка у пробі не перевищува-

ла 50-100 мкг/мл. Тривалість інкубації – 1-15 хв. Ензиматичну реакцію зупиняли додаванням 1 мл охолодженого стоп-розчину наступного складу: 1,5 М натрій ацетат, 3,7 % формальдегід, 14 % етанол, 5 % ТХО (рН = 4,3). Базальну  $Mg^{2+}$ -АТФазну активність лімфоцитів тестували в аналогічному середовищі інкубації, але за наявності 1 мМ оубаїну – селективного інгібітора  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази. Оубаїнчутливу  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазну активність обчислювали за різницею між величиною загальної АТФазної і базальної  $Mg^{2+}$  активності.  $H^+$ -АТФазну активність мітохондрій визначали за величиною компоненти, яка інгібується специфічним блокатором 1 мМ  $NaN_3$ .

У дослідах контролем на неензиматичний гідроліз АТФ було стандартне середовище інкубації, яке не містило досліджуваної проби. Як контроль на кількість ендogenous неорганічного фосфору ( $P_i$ ) в лімфоцитарній суміші використовували суспензію лімфоцитів у фізіологічному розчині. Кількість продукту реакції  $P_i$  визначали за методом W. Rathbun, V. Betlach [12] і виражали у мкмоль  $P_i$ /хв×мг білка.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Оскільки зміни концентрації іонів  $Na^+$  в клітинах можуть характеризувати їх фізіологічний чи патологічний стан [1, 6, 20, 21], ми досліджували активність та деякі кінетичні параметри  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази в лімфоцитах периферичної крові клінічно здорових людей і хворих на реактивний артрит.

Для встановлення оптимальних умов  $Mg^{2+}$ -залежного гідролізу АТФ, який каталізується  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазою лімфоцитів, досліджували динаміку накопичення продукту АТФ-гідролізу реакції. Для цього суспензію лімфоцитів інкубували в стандартному середовищі інкубації протягом різних проміжків часу (1-15 хв). Дані експериментів показали, що кінетику  $Na^+$ ,  $K^+$ -активованого,  $Mg^{2+}$ -залежного гідролізу АТФ сапонін-перфорованими лімфоцитами відзеркалюють криві, які мають тенденцію до насичення.

Аналіз отриманих результатів дозволяє дійти висновку, що кінетика  $Na^+$ ,  $K^+$ -активованого,  $Mg^{2+}$ -залежного гідролізу АТФ, каталізованого сапонін-перфорованими лімфоцитами, узгоджується із закономірностями реакції нульового порядку в діапазоні 0-5 хв: у цьому інтервалі часу графік залежності  $P_i$  від періоду інкубації є практично лінійним. Тому в подальших експериментах тривалість інкубації лімфоцитів і, відповідно, реакції гідролізу АТФ становила 5 хв. У всьому діапазоні фактора часу кількість вивільненого неорганічного фосфору  $P_i$  оубаїнчутливою  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазою лімфоцитів хворих на РеА була значно нижча порівняно з величиною в донорів.

Оскільки протягом 5 хв залежність активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази від часу інкубації практично лінійна, можна розрахувати, що в контрольній групі (клінічно здорові чоловіки) в пермеабілізованих сапоніном лімфоцитах периферичної крові активність ферменту складає  $6,32 \pm 0,24$  мкмоль  $P_i$ /хв×мг білка (рис. 1).

У пацієнтів з РеА ця величина значно менша та складає  $3,24 \pm 0,14$  мкмоль  $P_i$ /хв×мг білка. Можна стверджувати, що має місце вірогідне зниження  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазна активність лімфоцитів периферичної крові у хворих на РеА, яке становить 48,7 %.

Порушення  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазної активності лімфоцитів свідчать про зміни функціональної активності в імункомпетентних клітинах, що може бути зумовлено певними впливами на мембранозв'язаний ензим з боку інших патологічних змін і процесів у цих клітинах, а також може опосередковуватися через інші регуляторні механізми клітини (іони  $Ca^{2+}$ , NO).

$Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазну активність лімфоцитів периферичної крові хворих на РеА визначали також повторно після проведення лікування у стаціонарі. Спостерігається зростання ензиматичної активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази лімфоцитів периферичної крові хворих. Так, значення  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази у хворих на РеА після проведеного стаціонарного лікування становить  $4,87 \pm 0,25$  мкмоль  $P_i$ /хв×мг білка (n=11), що становить 77 % від контрольних значень. Таким чином, можна зробити припущення, що зростання  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазної ензиматичної активності свідчить про незначне відновлення у функціонуванні лімфоцитів, як імункомпетентних клітин після проведеного лікування хворих у стаціонарі.

$H^+$ -АТФазна активність мітохондрій пермеабілізованих лімфоцитів периферичної крові контрольної групи складала  $3,63 \pm 0,28$ , а дослідної –  $2,08 \pm 0,14$  мкмоль  $P_i$ /хв×мг білка, тобто знижувалась на 42,7 % (рис. 2).

Визначення даної АТФазної активності після проведеного лікування показало її зростання до  $3,12 \pm 0,25$  мкмоль  $P_i$ /хв×мг білка, тобто має місце наближення до контрольних значень.

Вивчення змін  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазної активності при патологічних станах викликає значний інтерес у дослідників у медико-біологічній практиці [6, 20, 21]. Результати дослідження функціональної активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази лімфоцитів периферичної крові в клінічних дослідженнях є вкрай обмеженими, що пояснюється невеликою кількістю біологічного матеріалу, який можна виділити з крові хворих. Зокрема показано значні порушення механізмів оубаїнчутливого і оубаїнрезистентного транспортування моновалентних іонів при багатьох психічних порушеннях. Виявлено вірогідне зниження активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази еритроцитів в осіб із миготливою аритмією, шлуночковою і надшлуночковою екстрасистолею, гіпертонією; має місце порушення механізмів роботи  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази і при інших серцево-судинних захворюваннях. Показано, що має місце зниження ензиматичної активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази клітин печінки і головного мозку у хворих за тривалої дії етанолу. Виявлені значні зміни функціональної активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази лімфоцитів у пацієнтів з маніакально депресивним психозом, підвищення рівня АТФазної акти-

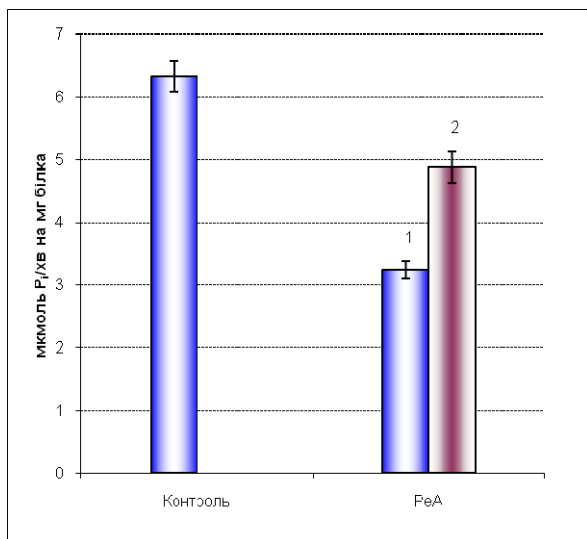


Рис. 1. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаза активність лімфоцитів периферичної крові у хворих на реактивний артрит на момент надходження до стаціонару (1) і після проведеного лікування (2), мкмоль P<sub>i</sub>/хв·мг білка (M±m)

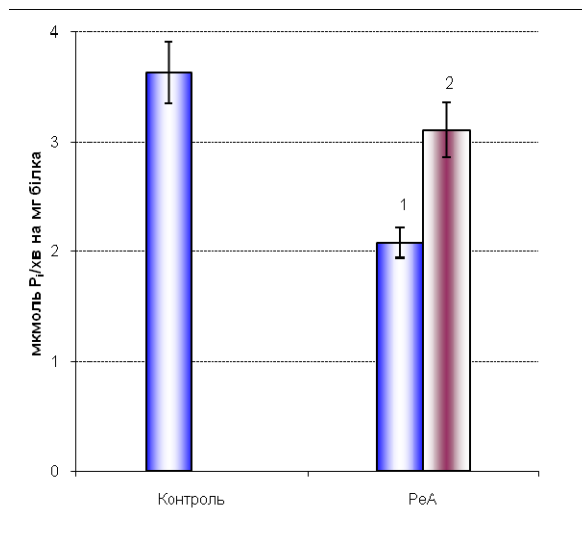


Рис. 2. H<sup>+</sup>-АТФаза активність мітохондрій лімфоцитів периферичної крові у хворих на реактивний артрит до (1) та після проведеного лікування (2), мкмоль P<sub>i</sub>/хв·мг білка (M±m)

вності лімфоцитів встановлені у хворих на онкологічні захворювання. Так, показано зниження активності базальної АТФази мембран лімфоцитів при лімфомі Ходжкіна.

Щодо H<sup>+</sup>-АТФази, то вона функціонує і як АТФ-синтаза, забезпечуючи спряження в мітохондріях фосфорилування АДФ з реакціями в дихальному ланцюгу. Пригнічення роботи даної АТФази призводить до енергодефіциту в клітині.

#### Висновки

1. Виявлено вірогідне зниження Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- та H<sup>+</sup>-АТФазних активностей у лімфоцитах периферичної крові хворих на реактивний артрит, відповідно на 48,7 % та 42,7 %, порівняно з практично здоровими донорами.

2. Показані зміни ензиматичної активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- та H<sup>+</sup>-АТФазних активностей лімфоцитів після проведеного лікування в стаціонарі – спостерігається зростання активності ферментів, що свідчить про відповідне відновлення у функціонуванні імункомпетентних клітин-лімфоцитів.

3. Визначення АТФазних активностей лімфоцитів периферичної крові дає якісну інформаційну оцінку про функціонування імункомпетентних клітин. Їх зіставлення з іншими фізіологічними і біохімічними характеристиками може мати значення в з'ясуванні механізмів ревматичних захворювань.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях, з метою більш комплексного розуміння біохімічних змін, які відбуваються при реактивному артриті, планується з'ясувати зміни активностей Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-АТФаз плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикула лімфоцитів, які беруть участь у підтриманні гомеостазу Ca<sup>2+</sup>, як вторинного месенджера, що регулює практично всі клітинні функції.

#### Література

1. Болдырев А.А. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаза – свойства и биологическая роль / А.А. Болдырев // Соросовский образовательный ж. – 1998. – № 4. – С. 2-9.
2. Давтян Т.К. О взаимоотношении иммунного и адаптивного ответов / Т.К. Давтян, Л.А. Аванесян // Успехи соврем. биол. – 2001. – Т. 121, № 3. – С. 275-286.
3. Кімакович О.В. Дія квателу та пірензепіну на активність транспортних АТФаз лімфоцитів периферичної крові / О.В. Кімакович, Н.О. Підковка, З.Д. Воробець // Прикт. мед. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 86-89.
4. Кочешкова Н.С. Вплив інгібіторів на Ca<sup>2+</sup>-залежні та Ca<sup>2+</sup>-незалежні АТФазні системи сперматозоїдів / Н.С. Кочешкова, З.Д. Воробець, Л.П. Оліферчук // Світ медицини та біології. – 2007. – № 3. – С. 65-70.
5. Спаська Г.О. Реактивний артрит: сучасний погляд на проблему / Г.О. Спаська // Укр. мед. часопис. – 2011. – Т. 86, № 6. – С. 1-6.
6. Шкаволяк А.В. Дослідження Na-транспортуючих систем в діагностиці іонних мембранопатій (Огляд) / А.В. Шкаволяк, Н.М. Гринчишин // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2000. – №4. – С. 63-66.
7. Bald D. ATP synthesis by F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATP-synthase independent of noncatalytic nucleotide binding sites and insensitive to azide inhibition / D. Bald, T. Amano, E. Muneyuki / J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273, № 2. – P. 865-870.
8. Bassani R.A. Inhibition of the sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> pump with thapsigargin to estimate the contribution of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange to ventricular myocyte relaxation / R.A. Bassani, J.W. Bassani // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2003. – Vol. 36, № 12. – P. 1717-1723.

9. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood / A. Boyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21 (Supp. 97). – P. 77-79.
10. Ellegaard J. ATP-ase activity of lymphocytes from normal individuals and patients with cancer / J. Ellegaard, N. Dimitrov // Cancer J. for Clinicians. – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 881-884.
11. Imahashi K. Role of intracellular  $\text{Na}^+$  kinetics in preconditioned rat heart / K. Imahashi, T. Nishimura, J. Yoshioka // Circulat. Res. – 2001. – Vol. 88, № 1. – P. 176-182.
12. Rathbun W. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate / W. Rathbun, V. Betlach // Anal. Biochem. – 1969. – Vol. 28. – P. 436-447.

### АТФ-ГИДРОЛАЗНЫЕ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ

*О.В. Мельник, Н.Э. Личковская, Е.П. Корнийчук, З.Д. Воробец*

**Резюме.** Изучены изменения активностей ферментов  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{H}^+$ -АТФазы лимфоцитов периферической крови у больных реактивным артритом. Обнаружено достоверное снижение оубаинзависимой  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазной активности (на 48,7 %) и  $\text{H}^+$ -АТФазной активности митохондрий (на 42,7 %) в лимфоцитах периферической крови больных реактивным артритом в сравнении с практически здоровыми донорами. Показано, что в результате лечения происходит увеличение активностей обеих ферментов и приближение их к контрольным значениям.

**Ключевые слова:**  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза,  $\text{H}^+$ -АТФаза, лимфоциты, реактивный артрит.

### АТФ-HYDROLASE ACTIVITIES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS

*O.V. Melnyk, N.Ye. Lychkovska, O.P. Korniiuchuk, Z.D. Vorobets*

**Abstract.** Changes of  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase and  $\text{H}^+$ -ATPase enzyme activities of peripheral blood lymphocytes in patients with reactive arthritis have been studied. A significant decrease of the ouabain-sensitive  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase activity (by 48,7 %) and  $\text{H}^+$ -ATPase activity of mitochondria (by 42,7 %) in peripheral blood lymphocytes of patients with reactive arthritis, as compared to apparently healthy donors, has been revealed. It has been demonstrated that, as a result of a treatment, there occurs an increase of the activity of both enzymes and their approximation to control values.

**Key words:**  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase,  $\text{H}^+$ -ATPase, lymphocytes, reactive arthritis.

National Medical University Named after Danylo Halyts'kyi (L'viv),  
Regional Clinical Hospital (L'viv)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 50-53

Надійшла до редакції 04.04.2012 року

© О.В. Мельник, Н.Э. Личковська, О.П. Корнийчук, З.Д. Воробець, 2012

УДК 616.314.17-002-06:616.127-007.12]-078-092.9

*І.Р. Мисула, І.О. Суховолець*

### ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ТВАРИН ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ В ПАРОДОНТІ ПРИ ПОЄДНАННІ З АДРЕНАЛІНОВОЮ МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ

ВДНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачовського»

**Резюме.** У роботі розглянуто зміни показників гуморального імунітету при поєднаному перебігу різних типів запальної реакції в пародонті з адреналіновою міокардіодистрофією. У щурів змодельовано пародонтит (за допомогою нанесення хронічної травми), та відтворено адреналінову міокардіопатію шляхом введення адреналіну внутрішньоочеревинно. У результаті

проведених експериментів встановлено прогресивне наростання кількості імуноглобулінів, що відбувається при всіх типах запальної реакції, та найбільше при гіперергічному типі.

**Ключові слова:** адреналінова кардіоміопатія, експериментальний пародонтит, імуноглобуліни.

**Вступ.** Незважаючи на значний розвиток сучасної медицини і стоматології зокрема, багато питань та проблем залишаються нерозв'язаними. Однією з таких проблем є проблема лікування та

профілактики захворювань пародонта [3, 4, 9]. Протягом останніх років інтенсивно ведеться пошук нових ланок етіології та патогенезу запальних захворювань пародонта та взаємодії і взає-

мовпливу їх з іншими соматичними захворюваннями. На сьогодні перше місце у світі за поширеністю (за даними ВООЗ) становлять захворювання серцево-судинної системи, тому особливо важливо дослідити зміни, що відбуваються в організмі при одночасному перебігу цих двох патологій [2, 4, 5, 6, 12].

**Мета дослідження.** Вивчити імунологічні зміни в крові тварин при різних типах запальної реакції в пародонті при адреналіновій міокардіопатії.

**Матеріал і методи.** Однією з моделей ушкодження міокарда є адреналінова міокардіодистрофія. Цю модель ми використали в нашій роботі. Експерименти проведено на 70 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували в звичайних умовах та на стандартному раціоні віварію – відповідно до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними (Кожем'якін Ю.М. та співавт., 2002)[10].

Для проведення експерименту тварин відсаджували на 1 добу, виключивши будь-яку їжу і залишивши тільки воду. Далі під наркозом, що включав 5 % р-н тіопенталу натрію, у тварин моделювали пародонтит травматичним методом (Воложин А.І., Виноградова С.І., 1991) [1]. Гіперергічний тип запальної реакції (слабка реакція організму на флогогенний фактор) моделювали внутрішньом'язовим введенням алкілюючого цитостатика циклофосфану (10 мг/кг маси тіла) за три дні до моделювання експериментального парадонтиту і щоденно протягом семи наступних днів (Мисула І.Р. та ін., 2003) [7, 8].

Гіперергічний тип запальної реакції (надмірна реакція організму на флогогенний фактор) моделювали внутрішньом'язовим введенням пірогеналу на фізіологічному розчині (5-10 мінімальних пірогенних доз на одну тварину) за 1 день

до моделювання експериментального парадонтиту і щоденно протягом семи днів (Мисула І.Р. та ін., 2003) [7, 8].

Нормоергічний тип запальної реакції (збалансована реакція організму на флогогенний фактор) моделювали лише за допомогою експериментального парадонтиту без додаткового введення будь-яких речовин.

Адреналінове ушкодження пародонта моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла.

Тварин виводили з експерименту через годину після моделювання адреналінової кардіоміопатії, на 3-ю та на 7-у добу.

Матеріалом досліджень була сироватка крові тварин, в якій вивчали рівень Ig A, Ig M, Ig G [11].

Статистичну обробку проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Розрахунки проведені з використанням програми STATISTICA-8.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показники гуморального імунітету у тварин із нормергічним, гіперергічним та гіпоергічним типами запальної реакції наведені в таблицях 1, 2, 3.

Як свідчать дані таблиць 1-3, в експериментальних тварин, у яких пародонтит розвивався на тлі адреналінової міокардіодистрофії, при всіх типах запальної реакції значно збільшується рівень всіх типів імуноглобулінів, що свідчить про реакцію місцевого імунітету на пошкодження.

Зокрема, рівень імуноглобулінів IgG у сироватці крові зріс на 38 % у першу годину після адреналінового ушкодження та на 40 % – на третю та сьому добу при нормергічному типі запальної реакції; на 45 % – у першу годину, на 78 % – на третю добу та майже на 86 % – на сьому добу при гіперергічному типі запальної реакції; на

Таблиця 1

## Показники гуморального імунітету у тварин із нормергічним типом запальної реакції

Показник	Контроль	Термін дослідження (після введення адреналіну)		
		1 год	3-тя доба	7-ма доба
IgA г/л	0,75±0,003	0,93±0,008*	0,92±0,003*	0,94±0,008*
IgM г/л	0,99±0,001	1,28±0,015*	1,31±0,002*	1,33±0,004*
IgG г/л	1,74±0,002	2,41±0,256*	2,45±0,041*	2,43±0,007*

Примітка. – \*результати вірогідні порівняно з контролем (P≤0,05)

Таблиця 2

## Показники гуморального імунітету у тварин із гіперергічним типом запальної реакції

Показник	Контроль	Термін дослідження (після введення адреналіну)		
		1 год	3-тя доба	7-ма доба
IgA г/л	0,75±0,003	1,07±0,008*	1,16±0,003*	1,13±0,002*
IgM г/л	0,99±0,001	1,39±0,006*	1,48±0,005*	1,37±0,008*
IgG г/л	1,74±0,002	2,53±0,015*	3,12±0,005*	3,24±0,011*

Примітка. – \*результати вірогідні порівняно з контролем (P≤0,05)

Таблиця 3

## Показники гуморального імунітету у тварин із гіпоергічним типом запальної реакції

Показник	Контроль	Термін дослідження (після уведення адреналіну)		
		1 год	3-тя доба	7-ма доба
IgA г/л	0,75±0,003	0,90±0,002*	0,93±0,004*	1,11±0,003*
IgM г/л	0,99±0,001	1,13±0,003*	1,11±0,003*	1,41±0,003*
IgG г/л	1,74±0,002	2,18±0,017*	2,18±0,005*	3,16±0,013*

Примітка. – \* результати вірогідні порівняно з контролем ( $P \leq 0,05$ )

25 % – у першу годину і третю добу після адреналінового ушкодження та на 82 % – на сьому добу при гіпоергічному типі запальної реакції.

Рівень IgM, що, як відомо, є показником гострого чи загострення хронічного запального процесу, підвищився від 30 % до 34 % при нормергічному типі запальної реакції; від 40 % до 48 % при гіперергічному типі запальної реакції та на 14 % у першу годину ушкодження, на 12 % – на третій день і 43 % – на сьому добу експерименту при гіпоергічному типі запальної реакції.

Найменшу частку серед імуноглобулінів у сироватці крові становив IgA, рівень якого підвищувався від 20 % до 54 % відносно норми.

#### Висновки

1. Розвиток пародонтиту на тлі адреналінової міокардіодистрофії супроводжується наростанням у крові ознак ушкодження клітин, про що свідчить збільшення рівня імуноглобулінів А, М, G.

2. Прогресивне наростання кількості імуноглобулінів відбувається при всіх типах запальної реакції, та найбільше при гіперергічному типі.

3. Максимальні зміни в крові експериментальних тварин відмічаються, переважно, на 7-у добу експерименту.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є подальше вивчення змін у крові та морфологічних змін у пародонті тварин при поєднаному перебігу різних типів запальної реакції в пародонті з адреналіновою міокардіодистрофією. Це дозволить поглибити знання про етіологію та патогенез пародонтиту, і, як наслідок, сприятиме пошуку нових і більш ефективних способів лікування цього захворювання.

#### Література

1. Воложин А.І. Патогенез експериментального пародонтиту у кроликів / А.І. Воложин, С.І. Виноградова // *Стоматологія*. – 1991. – № 4. – С. 10-12.
2. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і конт-

роль / І.М. Горбась // *Здоров'я України*. – 2007. – № 2. – С. 62-63.

3. Григорин А.С. Морфофункціональні основи воспалительных заболеваний пародонта / А.С. Григорин, О.А. Фролова // *Стоматологія*. – 2006. – № 3. – С. 11-17.
4. Захворювання пародонта / [М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун та ін.]. – К.: Медицина, 2008. – 616 с.
5. Лутай М.І. Захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу в Україні: поточні проблеми і перспективи / М.І. Лутай, А.П. Дорогий // *Нова медицина*. – 2002. – № 3. – С. 18-21.
6. Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О.О. Маркова. – Тернопіль, 1998. – 150 с.
7. Мисула І.Р. Загоєння кукси бронха після пульмонектомії у тварин з різною реактивністю / І.Р. Мисула, О.В. Вайда // *Здобутки клін. та експерим. мед.* – 2003. – № 1. – С. 147.
8. Мисула І.Р. Морфологічні зміни серцевого м'яза щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / І.Р. Мисула, А.Б. Бойків // *Здобутки клін. та експерим. мед.* – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 47-51.
9. Мюллер Х.П. Пародонтологія / Х.П. Мюллер; пер.с нем. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
11. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Колосова. – К.: Здоров'я, 1987. – 159 с.
12. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, К.В. Шмагель, П.А. Мозговая, О.В. Беляева // *Стоматологія*. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 33-38.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПАРОДОНТЕ ПРИ СОЧЕТАНИИ С АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ

*И.Р. Мысула, И.О. Суховолец*

**Резюме.** В работе рассмотрены изменения показателей гуморального иммунитета при сочетанном течении различных типов воспалительной реакции в пародонте с адреналиновой миокардиодистрофией. У крыс смоделирован пародонтит (посредством нанесения хронической травмы) и воспроизведена адреналиновая миокардиопатия путем введения адреналина внутривенно. В результате проведенных экспериментов установлено прогрессивное нарастание количества иммуноглобулинов, что происходит при всех типах воспалительной реакции, но больше всего при гиперэргическом типе.

**Ключевые слова:** адреналиновая кардиомиопатия, экспериментальный пародонтит, иммуноглобулины.

## A CHANGE OF HUMORAL IMMUNITY INDICES IN ANIMALS WITH DIFFERENT TYPES OF INFLAMMATORY REACTIONS IN THE PERIODONTIUM COMBINED WITH ADRENALINE MYOCARDIODYSTROPHY

*I.R. Mysula, I.O. Sukhovolets*

**Abstract.** The paper deals with changes of the indices of humoral immunity in case of a combined course of different types of an inflammatory reaction in the periodontium with adrenaline myocardiodystrophy. Periodontitis was simulated in rats (by means of inflicting a chronic injury) and adrenaline myocardiopathy was recreated by introducing adrenaline intraperitoneally. As a result of experiments carried out by the authors a progressive increment of the number of immunoglobulins, taking place in case of all types of an inflammatory reaction and most of all with the hyperergic type, has been established.

**Key words:** adrenaline myocardiodystrophy, experimental periodontitis, immunoglobulins.

HSEE State Medical University Named after I.Ya. Horbachev's'kyi (Ternopil')

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 53-56

Надійшла до редакції 04.07.2012 року

© I.P. Мисула, I.O. Суховолец, 2012

УДК 616.314.18-002-06:616.151-097]-092.9

*І.Р. Мисула, І.Я. Цвинтарна*

## ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У КРОВІ ТВАРИН ПРИ ПАРОДОНТИТІ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

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

**Резюме.** Вивчені зміни показників різних типів імуноглобулінів у крові тварин у патогенезі пародонтиту при різних типах запалення. Проведено на щурах моделювання пародонтиту шляхом нанесення хронічної травми. У результаті проведених експериментів встановлено, що при пародонтиті впродовж всіх термінів дослідження (до 14-ї доби експерименту) в крові

відмічається підвищення рівня кількості імуноглобулінів, що свідчить про активацію гуморального імунітету у тварин із пародонтитом.

**Ключові слова:** експериментальний пародонтит, імуноглобуліни, типи запальної реакції.

**Вступ.** На сьогоднішній день важливим питанням в стоматології є проблема захворювань пародонта [2, 4]. Це пов'язується із різними причинами [2, 7]. Тому особливості впливу загальних та місцевих чинників на пародонт і вплив змін пародонта на загальний стан викликають інтерес у багатьох учених [1, 6]. Дослідженнями останніх років переконливо доведено, що пародонтит характеризується прогресуючим зниженням щільності кісткової тканини, що призводить до рухливості зубів та в пода-

льшому до їх випадіння [5, 7]. За даними ВООЗ, поширеність захворювань пародонта є високою серед всіх вікових груп населення, проте основний приріст показника захворюваності спостерігається у віці 35-44 років. Серед загальних факторів, що створюють передумову до виникнення захворювань пародонта, виділяють порушення гормональної функції статевих залоз, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, опромінення [1, 2]. Важливе значення мають також зміни імунологіч-

© I.P. Мисула, І.Я. Цвинтарна, 2012



ної реактивності [1, 8], активності антиоксидантної системи та диспропорція біомаркерів запалення [1, 3, 8]. Тому для в'яснення патогенезу пародонтиту важливо вивчити зміни імунологічного стану, показники якого можуть мати як прогностичне, так і діагностичне значення при запальних захворюваннях пародонта [2, 8].

**Мета дослідження.** Вивчити імунологічні зміни в крові тварин при різних типах запальної реакції з експериментальним пародонтитом.

**Матеріал і методи.** Експеримент проводили на 70 білих нелінійних щурах, масою 170-190 г. Всі тварини перебували на стандартному харчовому раціоні віварію і в подальшому використовувалися в експерименті відповідно до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними (Кожем'якін Ю.М. та співавт., 2002) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986). Щурів розподілили на чотири групи. До першої групи віднесли сім тварин, які склали інтактну групу (контрольна група), решта 63 тварини були розподілені на три групи, а кожна група поділялась на три підгрупи, до кожної з яких було віднесено по сім тварин. Пародонтит у тварин моделювали за методикою А.І. Воложина і С.І. Виноградової [3], шляхом накладання шовкової лігатури в ясенну борозну на сім діб. Тварин виводили з експерименту на 7-му, 10-ту і 14-ту доби після накладання лігатури. Перед накладанням шовкової лігатури, скальпелем (№ 11) відділяли маргінальну частину ясен від різців у фронтальній ділянці нижньої щелепи, після чого накладали лігатуру у вигляді «вісімки» навколо шийок зубів і фіксували її з вестибулярного боку в трьох точках. Таким чином, наносили хронічну механічну травму, а також створювали ретенційні пункти для зубної бляшки, яка ініціює розвиток запалення і деструкції тканин пародонта [3, 4, 7]. Так ми викликали пародонтит при нормоергічному типі запалення у тварин.

Гіпоергічний тип запальної реакції (слабка реакція на флогогенний фактор) моделювали внутрішньом'язовим введенням алкілувального цитостатика циклофосфану (10 мг/кг маси тіла) за три дні до моделювання пародонтиту і щоденно протягом семи наступних днів (Мисула І.Р. та

ін., 2003). Гіперергічний тип запальної реакції (надмірна реакція організму на флогогенний фактор) моделювали внутрішньом'язовим введенням пірогеналу на фізіологічному розчині (5-10 мінімальних пірогенних доз на одну тварину) за 1 день до моделювання пародонтиту і щоденно протягом 7 днів (Мисула І.Р. та ін., 2003).

Тварин декапітували під тіопентал-натрієвим наркозом шляхом внутрішньоочеревинного введення 5 % тіопентал натрію із розрахунку 1 мл на 100 г маси тіла тварин. Проводили забір крові, виділяли блоки нижніх щелеп із зубами для подальших біохімічних і морфометричних досліджень.

Рівень Ig A, Ig M, Ig G у крові тварин визначали за методикою Чернушенко Е.Ф., Колосова Л.С. [10].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за методикою Statistica 8.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У піддослідних щурів при нормоергічному типі запальної реакції виявлено наростання рівня імунoglobulinів в крові (табл. 1). Зокрема, як видно з таблиці, рівень Ig A на сьому добу експерименту підвищився в 1,4 раза, на 10- і 14-ту добу – в 1,5 раза; IgM на сьому добу дослідження підвищився в 1,2 раза, на 10- і 14-ту добу – в 1,4 раза; IgG у ці терміни, відповідно в 1,2 та 1,5 раза.

У піддослідних щурів при гіперергічному типі запальної реакції виявлено наростання рівня імунoglobulinів у крові (табл. 2). Зокрема, як видно з таблиці, рівень Ig A на сьому добу експерименту підвищився в 1,7 раза, на 10 і 14-ту добу – в 1,8 раза; IgM на 7-му і 14-ту добу дослідження підвищився в 1,5 раза, на 10-ту добу – в 1,6 раза; IgG на сьому добу підвищився в 1,5 раза, на 10- і 14-ту добу – у 2,0 рази.

У піддослідних щурів при гіпоергічному типі запальної реакції виявлено наростання рівня імунoglobulinів у крові (табл. 3). Зокрема, як видно з таблиці, рівень Ig A на сьому добу експерименту підвищився в 1,4 раза, на 10-ту добу – в 1,5 і 14-ту добу – в 1,8 раза; IgM на сьому добу підвищився в 1,2, а на 10- і 14-ту добу дослідження підвищився в 1,4 раза; IgG на 7-му і 10-ту добу підвищився в 1,3 раза, на 14-ту добу – в 1,8 раза.

Отже, одержані дані свідчать, що в крові піддослідних тварин при експериментальному пародонтиті наростає рівень імунoglobulinів при всіх типах запальної реакції. Найбільш виражене

Таблиця 1

**Показники гуморального імунітету в сироватці крові білих щурів при експериментальному пародонтиті за нормоергічного типу запалення (M±m)**

Показник	Групи тварин			
	Інтактні тварини n=7	З пародонтитом (7-ма доба) n=7	З пародонтитом (10-та доба) n=7	З пародонтитом (14-та доба) n=7
IgA г/л	0,64±0,002	0,88±0,003*	0,98±0,004*	0,98±0,0056*
IgM г/л	0,98±0,001	1,20±0,032*	1,40±0,055*	1,36±0,013*
IgG г/л	1,64±0,001	2,00±0,004*	2,53±0,508*	2,44±0,017*

Примітка. \*P≤0,01 – результати вірогідні порівняно з контролем

Таблиця 2

## Показники гуморального імунітету в сироватці крові білих щурів при експериментальному пародонтиті за гіперергічного типу запалення (M±m)

Показник	Групи тварин			
	Інтактні тварини n=7	З пародонтитом (7-ма доба) n=7	З пародонтитом (10-та доба) n=7	З пародонтитом (14-та доба) n=7
IgA г/л	0,64±0,002	1,14±0,011*	1,17±0,005*	1,15±0,007*
IgM г/л	0,98±0,001	1,46±0,018*	1,54±0,004*	1,46±0,013*
IgG г/л	1,64±0,001	2,53±0,018*	3,16±0,013*	3,27±0,009*

Примітка. \*P≤0,01 – результати вірогідні порівняно з контролем

Таблиця 3

## Показники гуморального імунітету в сироватці крові білих щурів при експериментальному пародонтиті за гіпоергічного типу запалення (M±m)

Показник	Групи тварин			
	Інтактні тварини n=7	З пародонтитом (7-ма доба) n=7	З пародонтитом (10-та доба) n=7	З пародонтитом (14-та доба) n=7
IgA г/л	0,64±0,002	0,93±0,009*	0,97±0,004*	1,12±0,0014*
IgM г/л	0,98±0,001	1,19±0,002*	1,34±0,002*	1,33±0,014*
IgG г/л	1,64±0,001	2,23±0,01*	2,22±0,009*	3,09±0,011*

Примітка. \*P≤0,01 – результати вірогідні порівняно з контролем

зростання досліджуваних показників відмічається при гіперергічному типі запалення. Виявлені зміни мають виражену часову динаміку.

#### Висновки

1. При пародонтиті в крові експериментальних тварин зростають показники гуморального імунітету при всіх типах запальної реакції.

2. Найбільш виражене зростання рівня імунoglobulinів відмічається при гіперергічному типі пародонтиту.

3. Ушкодження при пародонтиті наростають у часі і досягають максимуму, в основному, на 14-ту добу експерименту.

4. Отримані результати є експериментальним підґрунтям щодо проведення подальших досліджень для підвищення ефективності лікування запальних захворювань пародонта.

**Перспективи подальших досліджень.** Захворювання пародонта, як запальний та запально-дистрофічний процес, проявляються не тільки змінами показників крові, але і власне, патологічними проявами на гістологічному рівні. Отже, подальші наші дослідження будуть спрямовані на вивчення змін морфологічних структур пародонта при різних типах запальної реакції у тварин.

#### Література

1. Бажора Ю.І. Механізми макромолекулярних взаємодій у системному гомеостазі при формуванні первинної імунної відповіді в експерименті / Ю.І. Бажора, Ю.В. Петрашевич // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 162-167.

- Борисенко А.В. Захворювання пародонта та їх вплив на загальний стан організму / А.В. Борисенко // Ж. практ. лікаря. – 2005. – № 5. – С. 14-18.
- Воложин А.И. Патогенез експериментального пародонтита у кроликів / А.И. Воложин, С.И. Виноградова // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 10-12.
- Гафар Абдил. Запалення пародонта та здоров'я організму / Абдил Гафар, Ентонір Вольпе // Современная стоматология. – 2008. – № 1. – С. 60-61.
- Езикаян Т.І. Протеїнази, як фактор при запальних процесах в пародонті / Т.І. Езикаян // Бюл. експерим. біол. та мед. – 1991. – Т. 107, № 9. – С. 254-256.
- Касканян А.П. Стан лейкоцитарного апарату при ураженні пародонта / А.П. Касканян // Новое в стоматологии. – 1998. – № 2 (43). – С. 22-29.
- Каламкаров Х.А. Патогенез і принципи лікування функціональної перегрузки пародонта / Х.А. Каламкаров // Стоматология. – 1995. – Т. 74, № 3. – С. 44-51.
- Мисула І.Р. Загоєння кукси бронха після пульмонектомії у тварин з різною реактивністю / І.Р. Мисула, О.В. Вайда // Здобутки клініч. та експерим. мед. – 2003. – № 1. – С. 147.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко

М.А., Сайфетдінова Г.А.]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.

10. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Колосова. – К.: Здоров'я, 1987. – 159 с.

## ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

*И.Р. Мысула, И.Я. Цвинтарная*

**Резюме.** Изучены изменения показателей различных типов иммуноглобулинов в крови животных в патогенезе пародонтита при различных типах воспаления. Проведено на крысах моделирование пародонтита путем нанесения хронической травмы. В результате проведенных экспериментов установлено, что при пародонтите на протяжении всех сроков исследования (до 14 суток эксперимента) в крови отмечается повышение уровня количества иммуноглобулинов, что свидетельствует об активации гуморального иммунитета у животных с пародонтитом.

**Ключевые слова:** экспериментальный пародонтит, иммуноглобулины, типы воспалительной реакции.

## CHANGES OF THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN THE BLOOD OF ANIMALS WITH PERIODONTITIS IN DIFFERENT TYPES OF INFLAMMATORY REACTIONS

*I.R. Mysula, I.Ya. Tsvyntarna*

**Abstract.** Changes of the parameters of different types of immunoglobulins in the blood of animals in the pathogenesis of periodontitis with different types of inflammation have been studied. Periodontal simulation via inflicting a chronic injury has been carried out on rats. As a result of experiments performed by the authors an increase of the blood level of the number of immunoglobulins is noted in periodontitis throughout all the terms of research (up to 14 circadian periods of the experiment), indicating an activation of the humoral immunity in animals with periodontitis.

**Key words:** experimental periodontitis, immunoglobulins, types of inflammatory reactions.

HSEE State Medical University named after I.Ya. Horbachevs'kyi (Ternopil')

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 56-59

Надійшла до редакції 04.07.2012 року

© I.P. Mysula, I.Ya. Tsvyntarna, 2012

УДК 618.176-053.6:618-08

*Т.А. Начетова*

## ОТДАЛЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

**Резюме.** Проведена оценка результатов негормонального лечения девочек-подростков с вторичной аменореей (ВА) через год после начала лечения и показана его высокая эффективность. Установлено, что у больных с установившимся самостоятельным регулярным менструальным циклом (РМЦ) по сравнению с девочками, РМЦ у которых имел место только при применении негормональной терапии, реже наблюдались ВА с менархе или после других нарушений менструального цикла (НМЦ) и наличие НМЦ у их матерей.

Также у них чаще регистрировались умеренное снижение эстрогенной насыщенности организма по данным кольпоцитологического исследования, наличие умеренной гипоплазии матки, мультифолликулярной структуры яичников по данным УЗИ, гиперинсулинемия или снижение уровня лептина, и реже – низкая концентрация ЛГ в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, вторичная аменорея, лечение.

**Введение.** Возникая в период пубертата, вторичная аменорея (ВА) при отсутствии своевременной коррекции в дальнейшем весьма часто приводит к бесплодию [1]. Однако в связи с тем, что на протяжении периода пубертата происходит становление устойчивых связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, заканчивается

рост матки и формирование ее рецепторного аппарата, лечение девочек-подростков с ВА может занимать длительный период времени. Это обуславливает актуальность определения прогностически значимых факторов в отношении формирования группы больных с ВА, требующих длительного назначения терапии. Известно, что одним

© Т.А. Начетова, 2012

из возможных негативных эффектов длительного применения гормональных препаратов в подростковом возрасте является его подавляющее действие на гонадотропную функцию [2], поэтому в период пубертата наиболее физиологическим и патогенетически обоснованным является применение комплексной негормональной терапии.

**Цель исследования.** Оценить отдаленные результаты негормональной терапии (катамнез более 1 года от начала лечения) и определить прогностически значимые факторы в отношении необходимости длительного назначения негормональной терапии.

**Материал и методы.** Для реализации поставленной цели у 36 девочек 13-17 лет, получавших лечение в отделении детской гинекологии нашего института по поводу ВА, оценивали состояние менструальной функции через год после начала негормонального лечения.

Всем девочкам до начала лечения проводили изучение перинатального и семейного анамнеза, ультразвуковое исследование органов малого таза, кольпоцитологическое исследование (КЦИ) и изучение гормонально-метаболического статуса.

При выявлении у больной гиперандрогении яичникового генеза или гиперпролактинемии в негормональный терапевтический комплекс включали такие патогенетически обоснованные препараты – Верошпирон, обладающий антиандрогенными свойствами и/или лекарственных средств, имеющих в своем составе *agnus castus* и снижающих уровень пролактина (циклодинон, мастодион).

Больным в ВА, не связанной с повышением уровня андрогенов или пролактина, проводили негормональное лечение с использованием Дисменорма, Ременса, Эвики, комплекса витаминов, средств, нормализующих сосудистые нарушения или положительно влияющих на энергетический обмен, физиотерапевтическое лечение. По показаниям девочкам с избыточной массой тела или ожирением и нарушениями липидного спектра крови назначали препараты для их коррекции, при наличии синдрома инсулинорезистентности при избыточной массе тела и ожирении – Метформин по 1000-2000 мг в сутки [3].

Критерием высокой эффективности лечения считали установление самостоятельного регулярного менструального цикла (группа I) через год после начала лечения. Критерием средней эффективности лечения – наличие менструаций только при приеме негормональных лекарственных средств (группа II). Больным с неэффективным в течение трёх месяцев негормонального лечения в связи с продолжающейся аменореей были в дальнейшем назначены гормональные препараты.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statgraphics. Для оценки достоверности различий результатов исследования использовали критерий углового преобразования Фишера.

Оценку прогностической значимости проводили в соответствии с системно-информационным анализом Вальда. Величину информативности признака определяли с помощью информативной меры Кульбака [4].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что через год после начала лечения регулярный менструальный цикл установился у 31 (83,4 %) из наших пациенток, и только 5 (13,6 %) девочкам-подросткам после первых двух-трех месяцев негормонального лечения в связи с его неэффективностью были назначены гормональные препараты.

Самостоятельный регулярный менструальный цикл в течении года установился у 41,7 % обследованных (группа I), что свидетельствует о высокой эффективности лечения. У 41,7 % больных (группа II) при отмене негормональных комплексов через 2-3 месяца вновь появлялись задержки менструаций, что требовало возобновления лечения и расценивалось как средняя эффективность лечения.

У пациенток II группы по сравнению с девочками из I группы чаще регистрировались ВА с менархе или после других нарушений менструального цикла (НМЦ), чем после регулярных менструаций до появления ВА, а также наличие НМЦ у матерей девочек (рис. 1).

Анализ данных КЦИ и ультразвукового исследования свидетельствовал о том, что при менее благоприятном исходе чаще имели место умеренное снижение эстрогенной насыщенности организма по данным КЦИ (в кольпоцитограммах в подавляющем большинстве регистрировались клетки промежуточного эпителия [5]), наличие умеренной гипоплазии матки (размеры матки соответствуют возрасту на 1-2 года меньше, чем здоровых сверстниц) и мультифолликулярной структуры яичников по данным УЗИ (рис. 2). Следует отметить, что частота сниженной концентрации эстрадиола в сыворотке крови, в отличие от данных КЦИ, не отличалась в обеих группах, что подчеркивает значение состояния рецепторного аппарата половых органов в течении заболевания.

При изучении гормонально-метаболических показателей установлено, что у пациенток II группы по сравнению с девочками из I группы чаще наблюдались гиперинсулинемия или снижение уровня лептина в сыворотке крови, и реже – низкая концентрация ЛГ (рис. 3).

Такие показатели, как возраст менархе, величина индекса массы тела, наличие кожных проявлений гиперандрогении, длительность аменореи, менструальный возраст, осложнения беременности и родов в перинатальном анамнезе матери, уровень в сыворотке крови ФСГ, пролактина, половых стероидов, сексстероидсвязывающего глобулина, ИФР-1, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов в I группе и II группе достоверно не отличались.

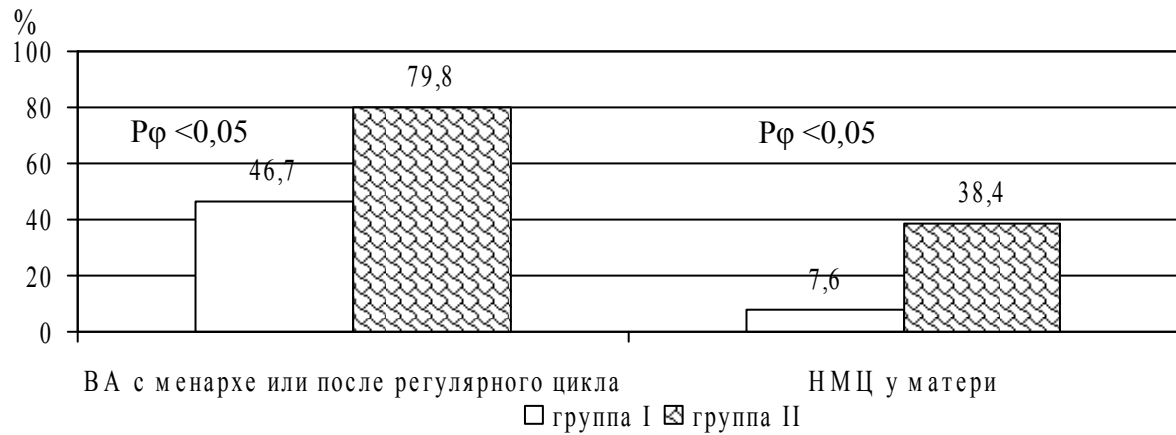


Рис. 1. Частота нарушений менструального цикла у девочек до развития вторичной аменореи и у их матерей при различных отдаленных результатах негормонального лечения



Рис. 2. Частота неблагоприятных лабораторно-инструментальных показателей при различных отдаленных результатах негормонального лечения

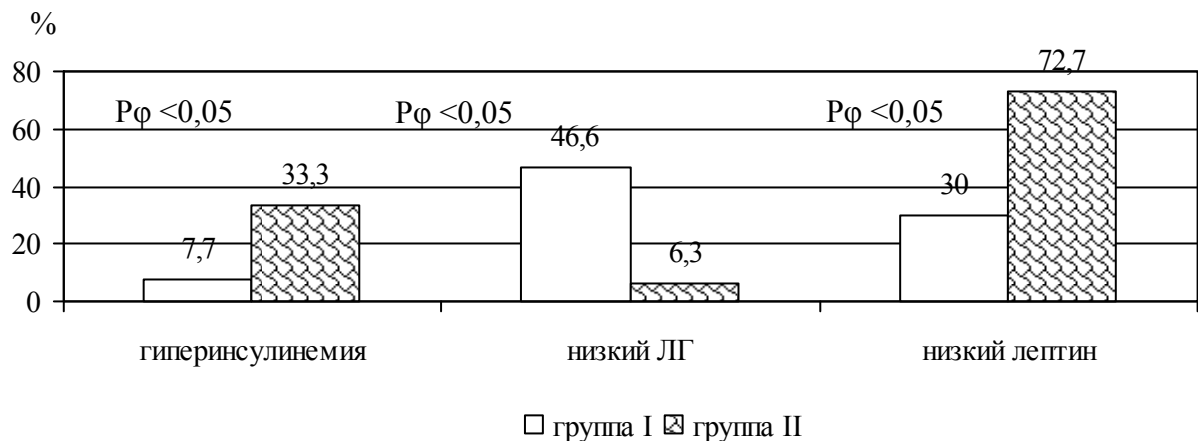


Рис. 3. Частота гормонально-метаболических нарушений при различных отдаленных результатах негормонального лечения

На основании результатов исследования была разработана таблица для определения индивидуального прогноза для каждой больной в отношении необходимости длительного (год и более) применения негормональной терапии для обеспе-

чения регулярного менструального цикла (таблица).

Для оценки прогноза выполняется последовательное сложение прогностических коэффициентов.

Таблица

**Прогностические критерии относительно необходимости длительной негормональной терапии у девочек-подростков с вторичной аменореей**

Признак	градация	ПК	Информативность
Снижение уровня ЛГ	есть нет	-8,8 +2,3	2,23
Умеренная гипоплазия матки по данным УЗИ	есть нет	+5,4 -3,8	2,7
Снижение уровня лептина	есть нет	+3,8 -4,2	1,69
Гиперинсулинемия	есть нет	+6,8 -1,5	1,69
Умеренное снижение эстрогенной насыщенности организма	есть нет	+7,8 -1,8	1,6
Нарушения менструального цикла у матери больной	есть нет	+7 -1,8	1,36
Наличие мультифолликулярных яичников по данным УЗИ	есть нет	+4,2 -2,3	1,1
Развитие ВА с менархе или после регулярного менструального цикла	есть нет	+2,3 -4,2	1,08

Сумма баллов (+6,5) и более свидетельствует о высокой вероятности необходимости длительного негормонального лечения, сумма баллов от (-6,5) до (-13,5) – о низкой вероятности длительного негормональной терапии, сумма менее (-13) баллов – об очень высокой вероятности наступления самостоятельного регулярного менструального цикла.

Больные старшего возраста (17-18 лет) с выраженной гипозастрогенией, особенно в сочетании с выраженной гипоплазией матки, низким уровнем лептина в группу больных с длительным применением негормонального лечения не включались, так как этим девочкам в связи с неэффективностью негормонального лечения были назначены гормональные препараты.

#### Вывод

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения менструального цикла у матери пациентки, состояние менструальной функции до формирования вторичной аменореи, ряд нарушений со стороны гормонально-метаболических показателей, негативное воздействие которых на возникновение нарушений менструального цикла хорошо известно, оказывают влияние и на эффективность лечения. При наличии у больной в семейном анамнезе данных о нарушении менструального цикла у матери, при снижении в сыворотке крови уровня лептина, гиперинсулинемии, выявлении при УЗИ умеренной гипоплазии матки и мультифолликулярных яичников можно прогнозировать необходимость длительного применения негормональной терапии вторичной аменореи с менархе или после регулярного менструального цикла, Разработанная прогностичес-

кая таблица позволяет оценить вероятный исход заболевания и обосновать решение о назначении длительной негормональной или гормональной терапии.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Изучение влияния медико-биологических факторов и нарушений гормонально-метаболических показателей на отдаленные исходы других нарушений менструальной функции (например, пройоменореи).

#### Литература

1. Master-hunter Tarannum. Amenorrhea: Evaluation and treatment / Tarannum Master-hunter, Diana L. Heiman // Am. family physician. – 2006. – Vol. 73, № 8. – P. 110-120.
2. Данкович Н.О. Прогнозування та профілактика патології пубертатного періоду у дівчат, народжених із застримкою внутрішньоутробного розвитку: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н.О. Данкович; КМАПО ім. П.Л. Щупика МОЗ України. – К., 2005. – 28 с.
3. Виявлення розладів функції статеві системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах: метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: С.О. Левенець [та ін.]. – К., 2011. – 20 с.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
5. Гуркин Ю.А. Гормональная кольпоцитология в практике детского гинеколога: пособие для врачей / Ю.А. Гуркин, О.И. Лопатченко. – СПб.: ГПМА, 2006. – 48 с.

**ВІДДАЛЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ***Т.А. Начетова*

**Резюме.** Проведена оцінка результатів негормонального лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю (ВА) через рік після початку лікування і показана його висока ефективність. Встановлено, що у хворих із самостійним регулярним менструальним циклом (РМЦ) порівняно з дівчатами, РМЦ у яких мав місце тільки при застосуванні негормональної терапії, рідше спостерігалися ВА з менархе або після інших порушень менструального циклу (ПМЦ) і наявність ПМЦ у їх матерів. Також у них частіше реєструвалися помірне зниження естрогенної насиченості організму за даними кольпоцитологічного дослідження, наявність помірної гіпоплазії матки, мультифолікулярної структури яєчників, за даними УЗД, гіперінсулінемія або зниження рівня лептину, і рідше – низька концентрація ЛГ у сироватці крові.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, вторинна аменорея, лікування

**REMOTE EFFICIENCY OF NONHORMONAL TREATMENT IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA***T.A. Nachtetova*

**Abstract.** An estimation of the results of nonhormonal treatment of adolescent girls with secondary amenorrhea (SA) has been carried out a year after the treatment had started; a high treatment efficiency has been demonstrated. It has been established that patients with a steady independent regular menstrual cycle (RMC) have shown a rarer frequency of SA with menarche, SA accompanied by other menstrual abnormalities and menstrual irregularities in their mothers, as compared to girls with nonhormonal-therapy-dependent RMC. They also manifested a moderate decrease in estrogenic saturation of the organism according to a colpocytological investigation data, moderate uterine hypoplasia, a multifollicular ovarian structure according to ultrasonographic investigation data, hyperinsulinemia or a decrease in the leptin level, and, more rarely - a decreased LH serum level.

**Key words:** adolescent girls, secondary amenorrhea, treatment.

SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kharkov)

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 59-63

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© Т.А. Начетова, 2012

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64]:616.155.194-085

*Н.Д. Павлюкович, В.М. Ходоровський, І.В. Трефаненко, В.П. Присяжнюк***ЗАЛЕЖНІСТЬ ЗМІН ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ СУПУТНЬОЇ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 120 хворих літнього та старшого віку на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію різного ступеня тяжкості. Встановлено залежність змін глюкостероїдної функції надниркових залоз у хворих на ішемічну хворобу серця від наявності супутньої патології. Доведено взаємозв'язок

значень кортизолемії зі ступенем тяжкості супутньої анемії у вказаній категорії осіб.

**Ключові слова:** кортизол, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, анемія.

**Вступ.** У прогресуванні ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності та цукрового діабету (ЦД) одну з провідних ролей відіграє активація нейрогуморальних систем так званого мобілізаційного спрямування [8]. Основними ефекторами активації тканинних чи локальних нейрогормонів служать ренін-ангіотензин-альдостеронова система – ангіотензин II та альдостерон, симпатоло-

адреналова система – адреналін, норадреналін, кортизол, натрійуретичний пептид. Необхідно відмітити, що об'єктом вивчення нейроендокринних змін в організмі при стресі були в основному тварини [5, 6, 7]. Особливості ендокринних реакцій на тривалий стрес, зокрема на хронічну гіпоксію, у людини вивчені недостатньо.

© Н.Д. Павлюкович, В.М. Ходоровський, І.В. Трефаненко, В.П. Присяжнюк, 2012

При гострому стресі спостерігається гіперсекреція кортизолу в організмі. Однак, якщо гостра гіпоксія, на одностайну думку вчених, викликає підвищення секреції глюкокортикоїдів і кортизолу, цілковитої ясності щодо функціонального стану гіпофізарно-адреналової системи при хронічному стресі, при аналізі даних літератури, виявлено не було. Трапляються поодинокі дані, що, на відміну від гострого стресу, прослідковується певна залежність характеру гормональних змін від виду хронічного впливу. Так, хворі з хронічною інфекцією, як правило, мають нормальну чи навіть знижену швидкість секреції стероїдів, у тому числі кортикостероїдів. При хронічному білковому голодуванні вміст кортизолу в плазмі крові підвищений, а швидкість екскреції стероїдів знижена.

**Мета дослідження.** Вивчити зміни глюкокортикоїдної функції надниркових залоз при ІХС із супутніми ЦД 2-го типу та анемічним синдромом (АС) у хворих старших вікових груп та встановлення залежності виявлених змін від ступеня тяжкості анемії та гіпоксії.

**Матеріал і методи.** Відповідно до мети за допомогою сучасних інструментальних неінвазивних методів дослідження проведено комплексне обстеження 120 хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та анемію, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Обласного госпіталю для інвалідів Великої Вітчизняної війни (м. Чернівці). Вік пацієнтів коливався від 66 до 89 років. Середній вік склав  $76,04 \pm 1,84$  року. Усі обстежені пацієнти залежно від супутньої патології розподілені на наступні підгрупи: I – хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу ( $n=12$ ), II – хворі на ІХС із супутньою анемією різного ступеня тяжкості ( $n=32$ ), III – хворі на ІХС, що супроводжувалася супутніми анемією та ЦД 2-го типу ( $n=76$ ). Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 12 пацієнтів з ІХС без супутнього АС та ЦД 2-го типу, вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку хворих дослідної групи та відповідав їм у розподілі за статтю. Обстежувані пацієнти зіставлені за клінічною, гематологічною та біохімічною характеристикою ІХС (функції нирок, печінки), відрізняючись лише наявністю ЦД 2-го типу та анемії.

ІХС представлена стабільною стенокардією напруження II та III функціонального класу (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, 1976 р.), що верифікована в анамнезі за даними велоергометрії, та післяінфарктним кардіосклерозом у хворих, який документований електрокардіографічно до моменту дослідження. За анемію вважали рівень гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків та 120 г/л у жінок (WHO's Recommendations, 2003). Діагноз ЦД 2-го типу виставлений пацієнтам після відповідного обстеження згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999), Американської діабетичної асоціації (1997, 2003) [1] та консультації лікаря-ендокринолога. Середня тривалість цукрового діабету склала  $3,2 \pm 1,11$  року.

Зважаючи, що секреція того чи іншого глюкокортикоїду при стресі є видоспецифічною, а в людини переважає секреція кортизолу, саме за рівнем цього гормону в сироватці крові обстежених і оцінювалася нами глюкокортикоїдна функція кори надниркових залоз. Дослідження рівня кортизолу в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "RT-2100C" („Rayto Electronics Inc.", Китай). Використовували набір реагентів Кортизол-ИФА (ООО „Хема-Медика", Росія) з показниками нормальних величин від 150 до 650 нмоль/л.

Таким чином, як при ІХС із супутнім АС, так і у випадку перебігу ІХС та АС на тлі цукрового діабету 2-го типу має місце активація глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, імовірно, у відповідь на гіпоксію як стресовий фактор при анемії.

Враховуючи більшу частоту анемії легкого ступеня тяжкості, ніж середнього та тяжкого, серед пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу, можна припустити, що на глюкокортикоїдну функцію кори надниркових залоз чинить вплив і перебіг захворювання. У зв'язку з цим проведено порівняння значень вмісту кортизолу в сироватці крові в обстежуваних пацієнтів основних груп спостереження залежно від ступеня тяжкості супутнього анемічного синдрому.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

При обчисленні вмісту кортизолу в сироватці крові осіб контрольної групи встановлено, що його значення становить  $390,8 \pm 52,67$  нмоль/л, що знаходиться в межах фізіологічної норми (рис. 1). При поєднаному перебігу ІХС та ЦД 2-го типу суттєвих змін глюкокортикоїдної функції надниркових залоз нами не виявлено: вміст кортизолу в сироватці крові склав  $476,7 \pm 39,11$  нмоль/л ( $p > 0,05$  порівняно з контрольною групою), що також вкладалося в рамки діапазону нормальних значень. У пацієнтів з ІХС, що проходила на тлі анемії різного ступеня тяжкості, вміст кортизолу був у 2,02 рази вищим ( $p < 0,05$ ) і становив  $966,2 \pm 66,51$  нмоль/л. У випадку ускладнення ІХС та ЦД 2-го типу ще й супутнім АС вміст кортизолу в крові був дещо нижчим і становив  $897,4 \pm 38,43$  нмоль/л, статистично вірогідно відрізняючись від аналогічного показника у групі контролю ( $p < 0,05$ ) та у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу без анемії ( $p < 0,05$ ).

Як видно з рис. 2, в обстежених з ІХС та анемією легкого ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами контрольної групи спостерігалася активація периферичної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Очевидно, анемія поглиблює гіпоксію, що має місце при ІХС внаслідок зниженого серцевого викиду і недостатньої перфузії органів і тканин [3], у результаті чого компенсаторно активується секреція кортизолу як основного адаптогенного гормону в організмі людини. У подальшому з наростанням анемії



спостерігається тенденція до виснаження глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз зі зниженням вмісту кортизолу в сироватці крові, яке, однак, не носить статистично вірогідного характеру ( $p > 0,05$ ). При ІХС та анемії середнього ступеня тяжкості показник кортизолу склав  $883,2 \pm 87,78$ , що на 10 % менше, ніж при анемії I ступеня.

Подібна тенденція залежності стану глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз від ступеня анемічної гіпоксії спостерігалася і у випадку поєданого перебігу ІХС, ЦД 2-го типу та анемії. При ускладненні ІХС та цукрового діабету супутнім АС I ступеня спостерігали статистично вірогідне зростання вмісту кортизолу в сироватці

крові у 2,07 рази порівняно з пацієнтами з ІХС та ЦД ( $p < 0,05$ ), що свідчило про напруження стреслітимальних можливостей організму у відповідь на гіпоксію. Із прогресуванням ступеня тяжкості супутньої анемії мало місце прогресуюче виснаження глюкокортикоїдної функції надниркових залоз, що супроводжувалося статистично вірогідним зниженням вмісту кортизолу на 26 % порівняно з аналогічним показником у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС I ступеня ( $p < 0,05$ ), значення якого, однак, не досягали відповідного показника у групі хворих на ІХС та ЦД.

Із гіперсекрецією кортизолу в організмі пов'язано чимало можливих патологічних реакцій: симпато-адреналова активація зі схильністю до

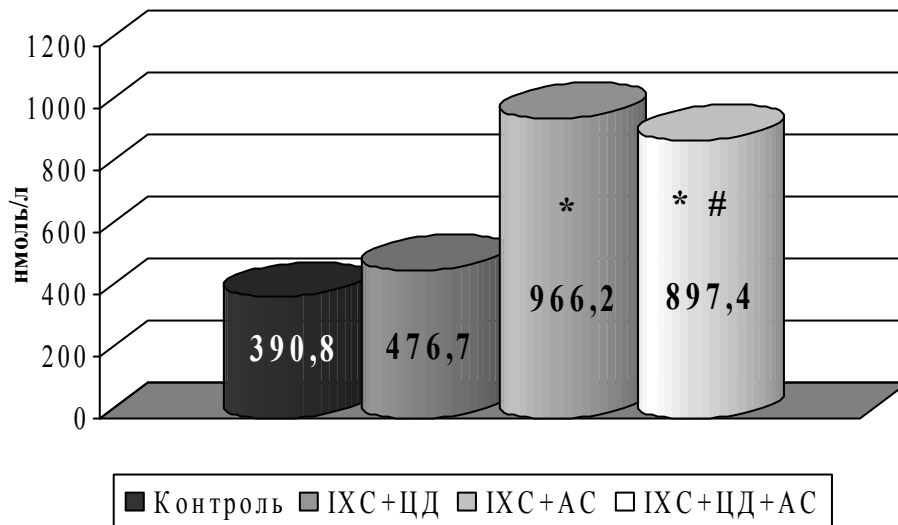


Рис. 1. Вміст кортизолу в сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемічний синдром

Примітка. \* – різниця вірогідна проти осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # – різниця вірогідна проти хворих на ІХС та ЦД ( $p < 0,05$ )

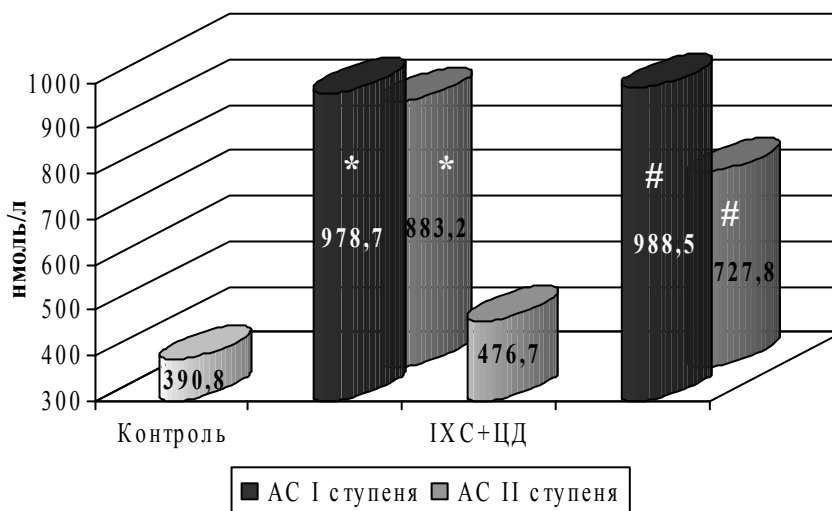


Рис. 2. Зміни глюкокортикоїдної функції надниркових залоз у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет із прогресуванням ступеня тяжкості супутньої анемії

Примітка. \* – різниця вірогідна проти осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # – різниця вірогідна проти хворих на ІХС та ЦД ( $p < 0,05$ ); □ – різниця вірогідна проти хворих на ІХС, ЦД та АС I ступеня ( $p < 0,05$ )

вазоконстрикції, зниження варіабельності серцевого ритму, гіперактивація та гіперагрегація тромбоцитів, підвищення частоти серцевих скорочень, артеріальна гіпертензія, підвищення вмісту С-реактивного протеїну і прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 [2]. Підвищений рівень кортизолу також сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичних процесів [4]. Через ці механізми стрес може провокувати серцево-судинні захворювання. Поряд із цим, статистично вірогідно вищі рівні кортизолу у крові хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та анемію порівняно з хворими на ІХС, ЦД 2-го типу та нормальним рівнем гемоглобіну можуть, на нашу думку, свідчити про те, що супутня анемія в цієї категорії пацієнтів, імовірно, сприяє підтриманню хронічної гіперглікемії шляхом контрінсулярного впливу кортизолемії на вуглеводний обмін.

#### Висновок

Таким чином, як при ішемічній хворобі серця, так і у випадку поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, на тлі супутньої легкої анемії спостерігається збільшення секреції кортизолу у відповідь на анемічну гіпоксію. Із прогресуванням ступеня тяжкості анемічного синдрому відмічається поступове виснаження глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше дослідження дозволить виявляти осіб із ЦД 2-го типу та анемією з високими значеннями кортизолемії та, імовірно, прогнозувати в них ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця.

#### Література

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома, сахарного диабета, предиабета и сердце-

чно-сосудистых заболеваний: Методические рекомендации Украинской ассоциации кардиологов и Украинской ассоциации эндокринологов. – К., 2009. – 42 с.

2. Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции коры надпочечников / А.М. Лапшина, Е.И. Марова, Н.П. Гончаров [и др.] // Пробл. эндокринолог. – 2008. – № 2. – С. 22-27.
3. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение / С.Н. Терещенко, Е.С. Атрощенко, Т.М. Ускач [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – № 9. – С. 90-95.
4. Фолков Б. Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний / Б. Фолков // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 4-11.
5. Bao A.M. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus / A.M. Bao, G. Meynen, D.F. Swaab // Brain Res. Rev. – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 531-553.
6. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress / M. Esler, N. Eikelis, M. Schlaich [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 498-502.
7. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock / T. Dickmeis // J. of Endocrinology. – 2009. – Vol. 200, № 1. – P. 3-22.
8. Komajda M. Anemia in chronic heart failure: should we treat it and how? / M. Komajda // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 7. – P. 763-764.

### ЗАВИСИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

*Н.Д. Павлюкович, В.М. Ходоровский, И.В. Трефаненко, В.П. Присяжнюк*

**Резюме.** Обследовано 120 больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа и анемией разной степени тяжести. Установлена зависимость изменения глюкокортикоидной функции надпочечников у больных ишемической болезнью сердца от наличия сопутствующей патологии. Доказана взаимосвязь значений кортизолемии со степенью тяжести сопутствующей анемии у данной категории больных.

**Ключевые слова:** кортизол, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, анемия.

### DEPENDENCE OF CHANGES OF THE GLUCOCORTICOID ADRENAL FUNCTION ON THE DEGREE OF CONCOMITANT ANEMIA SEVERITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

*N.D. Pavliukovich, V.M. Khodorovskiy, I.V. Trefanenko, V.P. Prisyazhniuk*

**Abstract.** 120 patients of elderly and senile age with ischemic heart disease, diabetes mellitus of type 2 and anemia of a different degree of severity have been examined. A dependence of changes of the glucocorticoid adrenal function in pa-

tients with ischemic heart disease on the presence of comorbidity has been established. A correlation of the values of cortisolemia and the degree of severity of concomitant anemia in this category of patients has been corroborated.

**Key words:** kortisol, ischemic heart disease, diabetes mellitus, anemia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 63-67

Надійшла до редакції 30.03.2012 року

© Н.Д. Павлюкович, В.М. Ходоровський, І.В. Трефаненко, В.П. Присяжнюк, 2012

УДК 616.831-005-059:611.711.1

*А.В. Паснок, О.М. Козар-Гуріна*

## ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНА НЕДОСТАТНІСТЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ І ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ У ШИЙНОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** Обстежено 100 хворих на вертебробазиліарну недостатність мозкового кровообігу, що викликана патологією шийного відділу хребта. У всіх пацієнтів виявлені патологічні зміни в шийному відділі хребта при обстеженні та визначений зв'язок цих змін із віком та статтю осіб. Найчастіше вертебробазиліарну недостатність мозкового кровообігу спричиняють нестабільність шийного відділу хребта та аномалія Кімерле. Аномалії розвитку шийних хребців трапляються частіше в чоловіків, ніж у жінок із вертебробазиліарною недостат-

ністю мозкового кровообігу, а також раніше з віком проявляються у хворих. Самостійно остеохондроз шийного відділу хребта трапляється частіше в жінок, ніж у чоловіків із вертебробазиліарною недостатністю мозкового кровообігу, а також пізніше з віком проявляється у хворих.

**Ключові слова:** вертебробазиліарна недостатність мозкового кровообігу, патологічні зміни шийного відділу хребта.

**Вступ.** Діагностика недостатності мозкового кровообігу у вертебробазиліарному басейні на ранніх стадіях є утрудненою, перш за все, це зумовлене мобілізацією організмом прихованих можливостей компенсації, що може маскувати навіть порівняно глибокі порушення функції головного мозку [1]. Часто симптоматика вертебробазиліарної недостатності мозкового кровообігу (ВБН) залишається нерозпізнаною лікарями, і тому хвороба прогресує. Таким чином, пошук ранніх симптомів при недостатності мозкового кровообігу у вертебробазиліарному басейні є необхідним для своєчасного лікування захворювання, а отже, зменшення кількості транзиторних ішемічних нападів та інсультів. Як правило, перші прояви недостатності мозкового кровообігу виявляються у вертебробазиліарному басейні в людей молодого віку, що значною мірою пов'язано з ранніми дегенеративними процесами у хребті, однак відомо, що прояви ВБН трапляються навіть у дітей [2]. Дисфункція саме шийного відділу викликає розлади кровообігу у вертебробазиліарній системі завдяки складним анатомофізіологічним особливостям хребтових артерій та їх взаємовідносинам із хребцями [3]. Частою причиною ВБН у осіб молодого віку є аномалії і вади розвитку шийного відділу хребта [4], а також нестабільність шийного відділу хребта [5].

**Мета дослідження.** Дослідити взаємозв'язок між вертебробазиліарною недостатністю мозкового кровообігу та патологічними змінами в шийному відділі хребта.

**Матеріал і методи.** Обстежено 100 осіб із діагнозом вертебробазиліарна недостатність мозкового кровообігу, яка пов'язана з патологією шийного відділу хребта, з них 26 чоловіків та 74 жінки. Усім обстеженим діагноз ВБН підтверджений клінічно та за допомогою транскраніальної доплерографії судин головного мозку. Для підтвердження патології шийного відділу хребта пацієнтам проводили рентгенографію з функціональними пробами та частково МРТ-обстеження.

При обстеженні у всіх хворих на ВБН виявлені патологічні зміни в шийному відділі хребта. Залежно від виду виявленої патології хребта 100 пацієнтів розподілили на три групи. До першої групи увійшли особи, в яких при обстеженні шийного відділу хребта виявлений тільки остеохондроз. Другу групу склали пацієнти, в яких при обстеженні виявлена нестабільність у шийних сегментах. Пацієнти, в яких при обстеженні виявлена аномалія розвитку шийного відділу хребта, сформували третю групу. Серед аномалій розвитку шийного відділу хребта в наших обстежених наявні неповна або повна конкресценція тіл хребців чи відростків хребців (8,8 %), асиміляція ат-

ланта (8,8 %), сидлоподібна вирізка остистого відростка С<sub>1</sub> хребця (6,5 %), платибазія (2,1 %), хвороба Шпренгеля (2,1 %), додаткові ребра С<sub>VII</sub> хребця (2,1 %), аномалія Кімерле (69,6 %).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Розподіл хворих на різні види патологічних змін у шийному відділі хребта в загальній кількості пацієнтів та в чоловіків і жінок представлений у таблиці 2.

Як видно з даних табл. 2, найбільша кількість патологічних змін у шийному відділі, що призводять до ВБН, є аномалії розвитку шийного відділу хребта. Найчастішою аномалією розвитку хребців, що призводить до ВБН, виявилась аномалія Кімерле, яка представляє собою поглиблення чи утворення каналу хребтової артерії в місці переходу останньої через С<sub>1</sub> хребець. У цьому каналі найчастіше компримується хребтова артерія. Вказана аномалія Кімерле траплялась у 70 % наших пацієнтів із ВБН, які мають аномалії розвитку хребців, а також у 32 % зі 100 обстежених нами хворих на ВБН. Отже, можна сказати, що аномалія Кімерле є причиною розвитку ВБН у кожного третього обстеженого нами хворого.

Нестабільність у шийних сегментах є причиною розвитку недостатності мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні в кожного третього (33 %) обстеженого нами хворого, тоді як остеохондроз спричиняє розвиток ВБН лише у 21 % обстежених нами осіб (рис. 1).

Розподіл патологічних змін у шийному відділі хребта залежно від статі осіб представлений на рисунку 2.

Згідно з нашими дослідженнями, у хворих на ВБН аномалія Кімерле дещо частіше (на 3,6 %) трапляється в чоловіків, ніж у жінок, але ця різ-

ниця менша, ніж різниця частоти виявлення в чоловіків та жінок інших аномалій розвитку шийних хребців. У чоловіків інші аномалії розвитку шийних хребців трапляються на 7 % частіше, ніж у жінок. Як видно з рис. 2, у чоловіків усі аномалії розвитку шийного відділу хребта на 10,6 % частіше, ніж у жінок призводять до недостатності мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні. На нашу думку, це пов'язано з більш масивними хребцями в чоловіків, ніж у жінок, що призводить до більшої ймовірності компресії хребтових артерій при аномаліях розвитку. Нестабільність у шийних сегментах дещо частіше (на 3 %) трапляється в жінок, ніж у чоловіків, що, мабуть, пов'язано з більшою слабкістю зв'язкового апарату шийного відділу хребта в жінок. Остеохондроз у жінок на 8 % частіше, ніж у чоловіків є причиною розвитку ВБН, що, на нашу думку, пов'язано з меншими резервними просторами в анатомічній структурі шийних хребців у жінок порівняно з чоловіками.



Рис. 1. Розподіл патологічних змін у шийному відділі хребта серед обстежених хворих на вертебробазиллярну недостатність мозкового кровообігу

**Таблиця 1**

**Розподіл 100 обстежених хворих на вертебробазиллярну недостатність мозкового кровообігу за віковими групами та статтю**

Загальна кількість хворих, n (%)	Вік (роки)			Стать	
	20-29	30-39	40-49	чоловіки	жінки
100 (100 %)	36 (36 %)	33 (33 %)	31 (31 %)	26 (26 %)	74 (74 %)

**Таблиця 2**

**Розподіл обстежених хворих на вертебробазиллярну недостатність мозкового кровообігу залежно від виду патологічних змін у шийному відділі хребта в загальній кількості пацієнтів та по відношенню до статі**

Показники	Групи пацієнтів		
	Остеохондроз	Нестабільність	Аномалії хребта
Загальна кількість пацієнтів 100 (100 %)	21 (21 %)	33 (33 %)	46 (46 %)
Чоловіки 26	4 (15,4 % чоловіків)	8 (30,8 % чоловіків)	14 (53,8 % чоловіків)
Жінки 74	17 (23 % жінок)	25 (33,8 % жінок)	32 (43,2 % жінок)

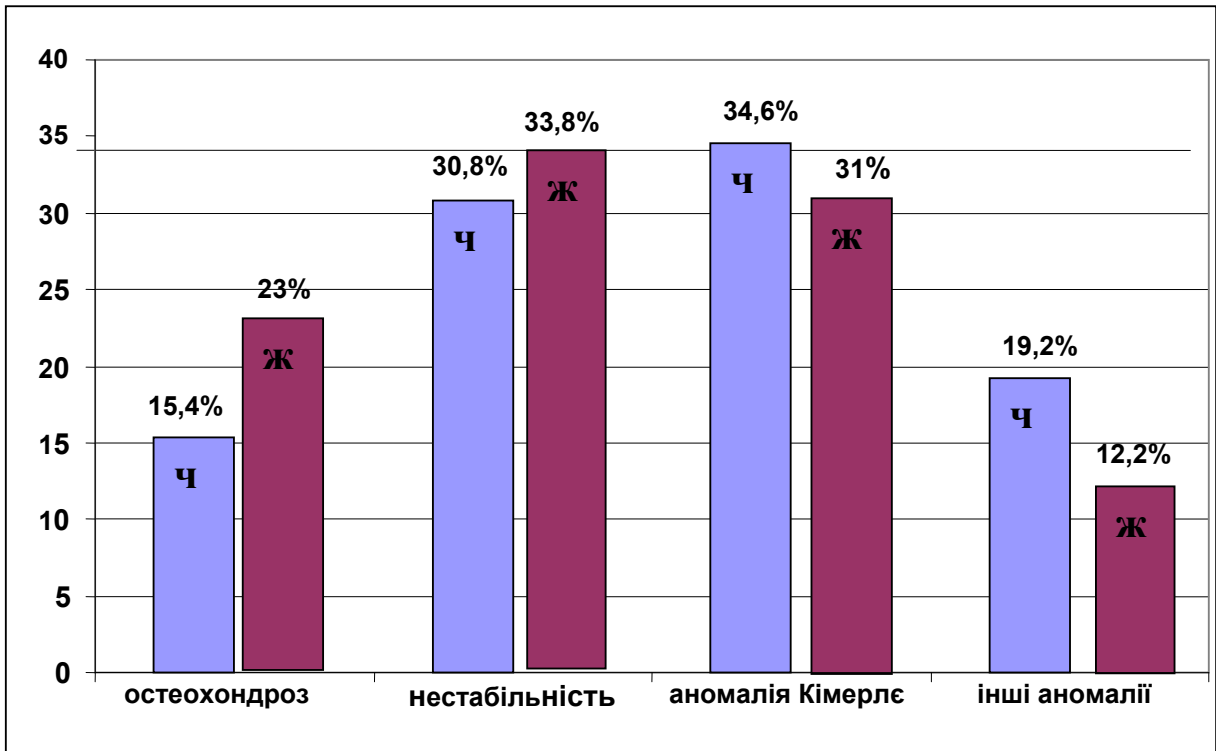


Рис. 2. Розподіл патологічних змін у шийному відділі хребта у 100 хворих на вертебробазиллярну недостатність мозкового кровообігу ВБН залежно від статі

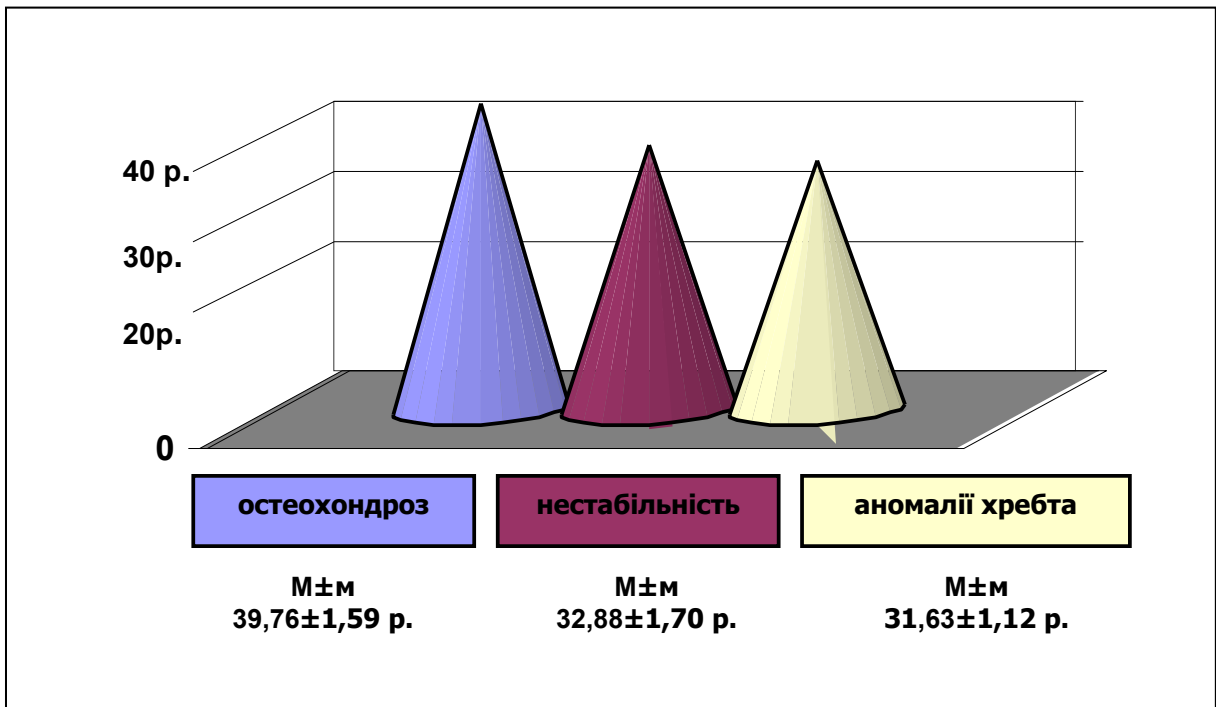


Рис. 3. Середній вік хворих на вертебробазиллярну недостатність мозкового кровообігу залежно від виду патології шийного відділу хребта

Загальну кількість пацієнтів (100 осіб) ми також розподілили за віковими групами. Як видно з даних табл. 1, у цих групах розподіл пацієнтів є досить рівномірним. Даний розподіл дав нам можливість провести аналіз середнього віку обстежених осіб залежно від виявленої патології шийного відділу хребта. Всі отримані нами дані середнього віку хворих на ВБН при остеохондрозі, нестабільності та аномаліях розвитку шийного

відділу хребта статистично вірогідні ( $p < 0,001$ ) і представлені на рисунку 3.

**Висновки**

1. Виявлена чітка залежність між вертебробазиллярною недостатністю та наявністю патологічних змін у шийному відділі хребта.
2. Патологічними змінами шийного відділу хребта, які найчастіше призводять до вертеброба-

зилярної недостатності як у чоловіків, так і в жінок є нестабільність шийних сегментів і аномалії Кімерле.

3. Згідно з отриманими нами результатами, остеохондроз шийного відділу хребта частіше призводить до вертебробазиллярної недостатності в жінок, ніж у чоловіків, тоді як аномалії розвитку шийних хребців частіше призводять до вертебробазиллярної недостатності в чоловіків, ніж у жінок.

4. У хворих, в яких при обстеженні виявлені аномалії розвитку шийних хребців, вертебробазиллярна недостатність клінічно проявляється в більш молодому віці, тоді як остеохондроз шийного відділу хребта призводить до вертебробазиллярної недостатності в більш старшому віці.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження передбачають вивчення ефективності лікування вертебробазиллярної недостатності у групах осіб з різними видами патологічних змін у шийному відділі хребта.

#### Література

1. Коваленко О.Є. Клініко-неврологічна діагностика хронічних форм вертебрально-бази-

лярної недостатності, пов'язаної з дисфункцією шийного відділу хребта / О.Є. Коваленко // Сім. мед. – 2005. – № 1. – С. 65-67.

2. Коваленко О.Є. Ранні прояви і динаміка розвитку вертебрально-базилярної дисциркуляції, пов'язаної з цервіковертеброгенною дисфункцією, та напрямки її профілактики і лікування / О.Є. Коваленко // Лікар. справа. – 2004. – № 3-4. – С. 46-49.
3. Ситель А.Б. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушения гемодинамики в вертебробазиллярной системе / А.Б. Ситель, К.О. Кузьминов, М.А. Бахтадзе // Мануал. терапия. – 2010. – № 1 (37). – С. 10-21.
4. Смирнов В.В. Лучевая диагностика аномалий и пороков развития шейного отдела позвоночника / В.В. Смирнов, Н.П. Елисеєв // Мануал. терапия. – 2008. – № 4 (32). – С. 66-77.
5. Мицкевич В.А. Патология шейного отдела позвоночника. Нестабильность шейного отдела позвоночника / В.А. Мицкевич // Междунар. неврол. ж. – 2005. – № 2. – С. 48-54.

### ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ШЕЙНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

*А.В. Паенок, Е.М. Козарь-Гурина*

**Резюме.** Обследовано 100 больных с диагнозом вертебробазиллярная недостаточность мозгового кровообращения, которая вызвана патологией шейного отдела позвоночника. У всех больных найдены патологические изменения в шейном отделе позвоночника при обследовании и определена связь этих изменений с возрастом и полом больных. Чаще всего вертебробазиллярную недостаточность мозгового кровообращения вызывают нестабильность шейного отдела позвоночника и аномалия Кімерле. Аномалии развития шейных позвонков встречаются чаще у мужчин, чем у женщин с вертебробазиллярной недостаточностью мозгового кровообращения, а также раньше с возрастом проявляются у больных. Сам остеохондроз шейного отдела позвоночника встречается чаще у женщин, чем у мужчин с вертебробазиллярной недостаточностью мозгового кровообращения, а также позже с возрастом проявляется у больных.

**Ключевые слова:** вертебробазиллярная недостаточность мозгового кровообращения, патологические изменения шейного отдела позвоночника.

### VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY OF THE CEREBRAL CIRCULATION AND ITS CONNECTION WITH PATHOLOGICAL CHANGES IN THE CERVICAL PORTION OF THE SPINE

*A.V. Paienok, O.M. Kozar-Hurina*

**Abstract.** The authors have examined 100 patients with vertebrobasilar insufficiency of the cerebral circulation induced by pathology of the cervical segment of the spine. All the patients have demonstrated pathological changes in the cervical portion of the spine upon examining and a connection of these changes with the age and gender of the persons has been determined. Vertebrobasilar insufficiency of the cerebral circulation is most often caused by the instability of the cervical portion of the spine and Kimerle's anomaly. Congenital malformations of the cervical vertebrae are more common in men than in women with vertebrobasilar insufficiency of the cerebral circulation and also manifest earlier in patients with the advancement of age. Osteochondrosis of the cervical portion of the spine occurs on its own more often in women than in men with vertebrobasilar insufficiency of the cerebral circulation and also manifests in patients at a later stage of life.

**Key words:** vertebrobasilar insufficiency of cerebral circulation, pathological changes of cervical spine.

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

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 68-70

Надійшла до редакції 17.05.2012 року

УДК 612.12-019:612.745].015.5:797.2

Л.В. Паніна

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СКЛАДУ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ АДАПТАЦІЇ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ПЛАВАННЯМ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Проводили дослідження складу крові щурів за умов адаптації до фізичного навантаження плаванням. Зареєстрований характер адаптивних змін вкладається в рамки лімфоцитарної фази та розвивається за типом підвищеної активації.

**Ключові слова:** система крові, фізичне навантаження плаванням, адаптація.

**Вступ.** Кожну з адаптаційних реакцій характеризують складні нейроендокринні зміни, які отримують певне відображення в складі крові. Завдяки цьому існує можливість використання цих показників для моніторингу відповідних реакцій з метою здійснення контрольованої неспецифічної активаційної терапії. Різними варіантами норми є показники реакцій тренування та активації, їх відносять до комплексу критеріїв оцінки ефективності проведених терапевтичних заходів та профілактики [1, 2, 4, 5].

Для успішного проведення активаційної профілактики і терапії особлива роль належить динамічному м'язовому навантаженню, зокрема плаванню. Спортивна діяльність за умов водного середовища має низку фізіологічних особливостей, що відрізняють її від фізичної роботи за звичайних умов повітряного середовища. Ці особливості визначаються механічними чинниками, пов'язаними з рухом у воді, зміною положення тіла і великою теплоемністю води [3, 4, 5].

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості змін складу крові щурів за умов адаптації до фізичного навантаження плаванням.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г. Всі маніпуляції здійснювалися згідно з вимогами щодо гуманного відношення до експериментальних тварин. Тренування щурів плаванням (кожної тварини окремо) проводили в циліндрі з водою, діаметром 55 см, висотою 80 см. Температура води підтримувалась у межах 24-26 °С. Тварини плавали з додатковим навантаженням (10 % від маси), прикріпленим до основи хвоста, до виникнення втоми, про що свідчили перші три занурювання під воду. У цей момент щурів швидко витягали з води і впродовж двох хвилин обсушували сухим рушником. Уникали виникнення повної втоми із зупинкою плавання та зануренням на дно циліндра. Тварин, тривалість плавання яких відхилялася від середнього часу на 35 %, у даній серії експерименту не враховували. Одноразові тренувальні сеанси здійснювали впродовж 10 днів. Контрольними були щури, які плавали впродовж середнього терміну перебування у воді (від 1,5 до 3 хв) без навантаження. Зазначимо, що такий термін перебування у воді контрольних щурів є значно меншим від їхніх реальних можливостей (~ 45 хв).

Результати їх аналізу вірогідно не відрізнялися від показників інтактних тварин.

Евтаназію щурів здійснювали шляхом швидкої декапітації через 24 год після останнього сеансу. Показники крові визначали загальноприйнятим методом на аналізаторі COULTER-T840. Парні порівняння середніх значень проводили за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за рівня значимості  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.**

У результаті проведених досліджень у тварин дослідної групи виявлено підвищення кількості лімфоцитів на 26 %, зниження сегментоядерних нейтрофілів на 24 %, паличкоядерні нейтрофіли, еозинофіли і моноцити – відрізнялися від контролю в межах 10 % (табл.). Співвідношення відносної кількості лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів (Індекс адаптації [2]) збільшувалося на 65 %.

Зниження кількості еритроцитів мало тенденційний характер, проте супроводжувалося вірогідним збільшенням середнього вмісту та концентрації гемоглобіну в еритроцитах, як і загальної концентрації гемоглобіну в крові. Реєстрували зниження вмісту тромбоцитів (табл.).

На даний час на основі змін параметрів складу крові існує декілька класифікацій типів та стадій розвитку адаптивних реакцій. Їх типологія вважається показовою у видах спорту, спрямованих на переважний розвиток витривалості, як важливих критеріїв функціонального стану організму. Зокрема, за даними Макарової Г.А., термінові зміни лейкоцитарної формули у період постанавантаження описуються трьома фазами: лімфоцитарною, нейтрофільною та інтоксикаційною [3]. Зареєстрований нами перебіг адаптивних змін вкладається в рамки лімфоцитарної фази: кількість лімфоцитів на чверть перевищує норму, інші формені елементи в межах норми, тому вважається сприятливим. Згідно з отриманими нами результатами, позитивними можна вважати також зміни червоних клітин крові, що характеризуються збільшенням середнього вмісту та концентрації гемоглобіну в еритроцитах та за трибальною шкалою описуються реакцією першого типу [3].

Дослідженнями Гаркаві Л.Х. показано, що, залежно від інтенсивності дії відповідного чинника, в організмі можуть розвиватися мінімум

Таблиця

Показники крові щурів за умов адаптації до фізичного навантаження плаванням ( $M \pm m$ ,  $n=23$ )

Показники крові	Контроль	Плавання
Еритроцити, $10^{12}/л$	$7,03 \pm 0,15$	$6,73 \pm 0,19$
Гемоглобін (Hb), г/л	$128,8 \pm 4,3$	$142,0 \pm 3,7$ *
Гематокрит (Ht), %	$39,96 \pm 2,0$	$38,5 \pm 1,7$
Середній об'єм еритроцита (MCV), фл	$54,75 \pm 3,4$	$58,0 \pm 4,1$
Середній вміст Hb в еритроциті (MCH), пг	$17,45 \pm 0,5$	$19,3 \pm 0,7$ *
Середня концентрація Hb в еритроциті (MCHC), г/дл	$32,26 \pm 1,17$	$35,40 \pm 1,04$ *
Лейкоцити, $10^9/л$	$11,3 \pm 1,29$	$12 \pm 0,67$
П/я нейтрофіли, %	$3,0 \pm 0,55$	$3,2 \pm 0,43$
С/я нейтрофіли, %	$25 \pm 1,4$	$19 \pm 2,3$ *
Лімфоцити, %	$64,5 \pm 1,64$	$81 \pm 0,5$ *
Еозинофіли, %	$2,5 \pm 0,17$	$2,3 \pm 0,19$
Моноцити, %	$4,3 \pm 0,7$	$4,0 \pm 0,3$
Тромбоцити, $10^9/л$	$716 \pm 15,1$	$625,33 \pm 19,3$ *
Індекс адаптації	$2,6 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,5$

Примітка. \* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) відносно контролю

три типи адаптаційних реакцій: тренування, активації, яка поділяється на спокійну і підвищену, та стрес [1, 2]. Тип реакції визначається за відсотковим вмістом лімфоцитів у лейкоцитарній формулі. Вміст інших формених елементів білої крові і загальний вміст лейкоцитів, у даному випадку, є лише додатковими ознаками, що свідчать про ступінь повноцінності реакції [2]. За даною класифікацією зареєстровані нами зміни найбільшою мірою наближені до реакції підвищеної активації: помірний лімфоцитоз, зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів, вміст паличкоядерних, моноцитів та еозинофілів не відрізнявся від норми. Основне співвідношення для характеристики даної реакції – між кількістю лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів (Індекс адаптації) – що має найбільше значення за даного типу адаптивних змін [2], у наших дослідженнях досягло майже дворазового збільшення щодо норми (табл.).

Згідно з класифікацією Гаркаві Л.Х., гормональною характеристикою цієї стадії адаптації є підвищення гонадотропної активності гіпофіза, високий рівень мінералокортикоїдів при нормальному чи злегка підвищеному рівні глюкокортикоїдів і підвищеній до верхніх меж норми функції щитоподібної залози [1]. «Підвищена активація» вважається анаболічною реакцією з переважанням синтетичних процесів, регуляторні системи – нервова та ендокринна – функціонують без різкого переважання діяльності однієї над іншою. Такий тип реакції організму розвивається при систематичному повторенні дії чинників се-

редньої сили, таких, як фізичне навантаження, гіпоксичні впливи, характеризується активацією захисних систем організму, що може бути використано для швидкого підвищення резистентності організму до дії факторів і надмірних навантажень різної природи, з метою активної профілактики та оздоровлення.

#### Висновок

Таким чином, тренування щурів плаванням у застосованому нами режимі, згідно з показниками периферичної крові, призводить до розвитку адаптаційних реакцій за типом підвищеної активації; зміни лейкоцитарної формули в період постнавантаження відповідають лімфоцитарній фазі.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати можна розцінити як прояв пристосувальних ефектів до фізіологічної природи стресового чинника, що створює передумови подальшого використання застосованого нами способу активації систем організму з профілактичною чи терапевтичною метою.

#### Література

1. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова Т.С., Шихлярова А.И. – Екатеринбург: РИА «Филантроп», 2002. – 196 с.
2. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения / Гаркави Л.Х. – Ростов-на Дону: Изд-во Рост. ун-та, 2006. – 256 с.



3. Макарова Г.А. Спортивная медицина / Макарова Г.А. – М.: Советский спорт, 2003. – 480 с.
4. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 253 с.
5. Meerson F.Z. Effect of preliminary adaptation to moderate and intensive physical loads on cardiac electrical stability and contractile function in experimental myocardial infarct / F.Z. Meerson, E.E. Ustinova, A.S. Chinin // Kardiologia. – 1987. – Vol. 27, № 4. – P. 78-82.

### ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТАВА КРОВИ КРЫС ПРИ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПЛАВАНИЕМ

*Л.В. Панина*

**Резюме.** Проводили исследования состава крови крыс при адаптации к физической нагрузке плаванием. Зарегистрирован характер адаптивных изменений укладывается в рамки лимфоцитарной фазы и развивается по типу повышенной активации.

**Ключевые слова:** система крови, физическая нагрузка плаванием, адаптация.

### PECULIARITIES OF CHANGES OF THE RAT BLOOD COMPOSITION UNDER THE CONDITIONS OF ADAPTATION TO PHYSICAL STRESS BY SWIMMING

*L.V. Panina*

**Abstract.** Studies of the blood composition of rats under the conditions of adaptation to physical stress by swimming have been carried out. The character of adaptive changes registered by us fits into the framework of the lymphocytic phase and develops according to the increased activation type.

**Key words:** blood system, physical stress by swimming, adaptation.

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

Рецензент – проф. Г.І. Ходоровський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 71-73

Надійшла до редакції 27.06.2012 року

© Л.В. Панина, 2012

УДК 618.2:616.24-002.5

*С.П. Польова*

### ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У статті наведені дані клінічно-морфологічного обстеження 68 вагітних, хворих на туберкульоз легень. Проаналізовано функціональні та клінічні зміни під час гестації, особливості перебігу пологів та післяпологового періоду на тлі туберкульоз-

ного ураження легень. Встановлено морфологічні порушення структури плацентарного комплексу в даного контингенту осіб.

**Ключові слова:** туберкульоз, вагітність, пологи, фетоплацентарний комплекс.

**Вступ.** Ризик материнської та перинатальної патології значно підвищується у зв'язку з незадовільним станом здоров'я вагітних, хворих на туберкульоз легень, що є причиною значної кількості ускладнених вагітностей, пологів та перинатальних втрат [4, 5, 6].

Зростання рівня захворюваності на туберкульоз серед вагітних потребує невідкладних додаткових заходів щодо запровадження сучасних стандартів профілактики, діагностики та лікування ускладнень гестації на тлі туберкульозної інфекції та інтоксикації, вирішення доцільності виношування вагітності за умов вперше діагностованого туберкульозного процесу у вагітної [2, 4].

Збереження репродуктивного здоров'я вагітних, хворих на туберкульоз легень, значною мірою залежить від способу їх життя, соціальної поведінки та ставлення вагітної до захворювання. Тому, формування груп ризику щодо запобігання ускладненням вагітності, планування сім'ї, якісної діагностики та лікування туберкульозу з удосконаленою організаційно-методичною роботою жіночих консультацій та проти-туберкульозних диспансерів сприяють суттєвому зниженню акушерських ускладнень [1, 3, 5].

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність діагностики та лікування ускладнень вагітності у хворих на туберкульоз легень.

© С.П. Польова, 2012

**Матеріал і методи.** Проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження 68 вагітних і породілей віком від 18 до 45 років, хворих на туберкульоз легень (основна група). Проаналізовано ускладнення вагітності, пологів та післяпологового періоду, зумовлені туберкульозною інфекцією. Використовували загальноклінічні, спеціальні акушерські та інструментальні методи, гістологічні та гістохімічні методики дослідження плацент. Контрольну групу склали 24 соматично здорові вагітні ( контрольна група).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Визначення функціональних та морфологічних змін фетоплацентарного комплексу (ФПК) у 68 вагітних, хворих на туберкульоз, проводили на основі анамнезу життя, захворюваності на туберкульоз, гінекологічного і акушерського анамнезу, перебігу даної вагітності та її ускладнень, перебігу пологів і внутрішньоутробного стану плода.

Встановлено, що серед вагітних, хворих на туберкульоз, 56 жінок отримували протитуберкульозне лікування до вагітності, 6 (8,8 %) жінок оперовані з приводу туберкульозу за 2-4 роки до вагітності, у 5 (7,3 %) – вперше діагностовано туберкульоз легень у період гестації, у чотирьох спостерігався вторинний туберкульоз і мав місце один летальний випадок у пологах на тлі вперше діагностованого дисемінованого туберкульозу легень (виявлений посмертно).

Аналіз ускладнень вагітності показав, що фетоплацентарна дисфункція траплялася в 6,5 раза частіше у вагітних, хворих на туберкульоз, ніж у контрольній групі, анемія вагітних – у 4,2 раза, загроза передчасних пологів – у 2,7 раза, токсикоз першої половини вагітності – в 1,9 раза.

Ультразвуковим дослідженням плода показало задовільний стан ФПК у 34,4 % вагітних, що хворіли на туберкульоз, у 33,6 % відмічали гіпер- або гіпоплазію плаценти, наявність кальцинатів, передчасне або сповільнене її дозрівання.

У переважній більшості вагітних за допомогою доплерометричного дослідження виявляли патологічні криві кровотоку в маткових та спіра-

льних артеріях із невисокими значеннями діастолічного компонента та підвищенням якісних показників кровотоку, що перевищували на 28-30 % фізіологічні величини, індекси судинного опору переважали такі у здорових вагітних. Лише в 11 вагітних основної групи не спостерігали гемодинамічних порушень.

Клінічні прояви порушення функції ФПК підтверджено даними імуноферментативного аналізу крові вагітних, хворих на туберкульоз. Концентрація плацентарних гормонів у пізньому фетальному періоді залишалася нижчою, ніж у вагітних контрольної групи, у три рази знижувався рівень естрадіолу в крові порівняно з контрольною групою. Рівень прогестерону і плацентарного лактогену був нижчим у два рази. Проте рівень кортизолу в основній і контрольній групах вагітних не зазнавав істотних змін.

Морфогістохімічне дослідження плацент показало, що плаценти основної групи жінок відрізняються від плацент контрольної групи значним зменшенням таких параметрів, як об'єм, середня товщина, периметр та площа найбільшого перерізу, при тому, не змінювалася форма плацент, на що вказували сталі величини показників «площинно-товщинний індекс» та «ексцентриситет еліпса».

Ознаки, характерні для туберкульозного запалення, мали місце в 16 з 68 досліджених плацент: ділянки казеозного некрозу, оточені епітеліоїдними клітинами, лімфоцитами та нечисленими велетенськими багатоядерними клітинами Ланганса у базальній пластинці. При забарвленні гістологічних зрізів за методом Ціль-Нільсена підтверджено туберкульозне запалення з незначною кількістю кислотостійких бактерій. У всіх 16 випадках спостерігали ознаки затримки дозрівання ворсинчастого хоріона та нехарактерну для здорової плаценти персистенцію клітин Гофбауера та цитотрофобласта в проміжних зрілих та термінальних ворсинах, більшу ніж у здорових жінок товщину синцитіотрофобласта (рис.).

Спостерігали збільшення відкладання інтервільозного та перибазального фібриноїду, частоти та розмірів кальцинатів, виражений склероз стовбурових ворсин, а також окремих дрібних ворсин, які внаслідок цієї патології остаточно не ідентифікувалися. У плацентах породілей, коли не розвинулося туберкульозного запалення, також відмічали перелічені явища. У всіх плацентах від породілей, хворих на туберкульоз, виявлено надмірне утворення синцитіальних вузликів, які є однією із морфологічних ознак посиленого відмирання синцитіотрофобласта. Гістопатологічне дослідження в одних випадках підтвердило туберкульозне ураження плаценти, в інших – допомогло з'ясувати морфофункціональні зміни у ворсинчастому хоріоні, які властиві хронічній плацентарній дисфункції.

У плацентах без ознак туберкульозного запалення в 38 (55,9 %) із 68 спостережень також відмічалася гальмування розвитку хоріального дерева.

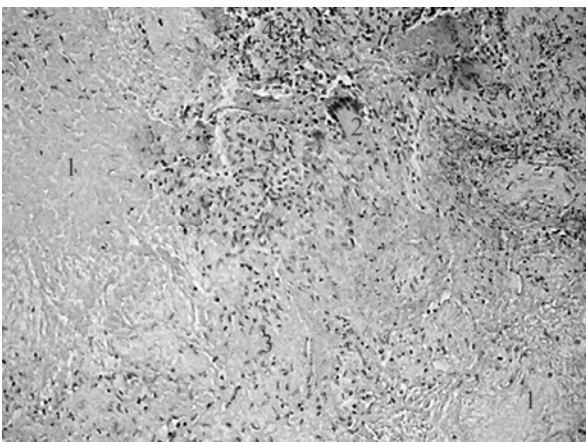


Рис. Туберкульоз плаценти, базальна пластинка:

1) казеозний некроз; 2) велетенська багатоядерна клітина Ланганса; 3) епітеліоїдні клітини; 4) лімфоцити. Гематоксилін і еозин. Мікрофотографія. Об.8<sup>x</sup>, ок.7<sup>x</sup>

Пологи в роділь на тлі туберкульозу супроводжувалися порушеннями скоротливої активності матки (15 %), несвоєчасним виливанням навколоплідних вод (21 %), гіпотонічними кровотечами (8 %).

Загальна тривалість пологів в основній групі жінок склала 6,2 год, порівняно з контролем – 9,1 год. Прискорення I і II періода пологів у жінок основної групи.

Більшість пацієнток обох груп розроджені через природні пологові шляхи (89,7 % основної групи і 91,0 % контрольної). Передчасне виливання навколоплідних вод мало місце в 19, а передчасні пологи спостерігалися в 11 породіль основної групи, що у 2,9 раза виявлялося частіше з контролем. Частота кесарева розтину була практично однаковою в обох групах жінок, проте ургентна допомога мала місце у 2,6 раза частіше в основній групі вагітних.

Загальна крововтрата в пологах у жінок основної групи, що отримували протитуберкульозне лікування склала,  $280,0 \pm 20,0$  мл, що істотно не вирізнялося від контрольної групи ( $250,0 \pm 25,0$  мл). Проте в жінок, хворих на активний туберкульоз, крововтрата дещо збільшувалася ( $285,0 - 320,0$  мл), а у вагітної з відшаруванням нормально розміщеної плаценти на тлі активного дисемінованого туберкульозу легень склала  $2500,0 \pm 50,0$  мл. Отримані дані показали підвищену здатність крові до згортання в переважній більшості жінок, що хворіли на туберкульоз, порівняно з контролем і прямо залежала від тяжкості, активності і розповсюдження туберкульозного процесу.

У новонароджених від жінок, хворих на ТБ, спостерігалися порушення періоду адаптації (21 %), які супроводжувалися значною першочерговою втратою маси тіла і пізнім її відновленням (13 %), розвитком синдрому дихальних розладів (9 %), формуванням дистрес-синдрому і зривом адаптації (11 %), які виникали на 1-3-ю добу після народження. Особливо виражені ці прояви в дітей з явищами гіпотрофії (4,3 %).

#### Висновки

1. Перебіг вагітності в умовах епідемії туберкульозу залежить від ранньої діагностики ту-

беркульозу, лікування і профілактики ускладнень та організаційно-методичної роботи жіночих консультацій.

2. Морфологічні зміни в плацентах віддзеркалюють клініко-функціональний перебіг ускладнень вагітності та пологів на тлі туберкульозного ураження вагітних.

**Перспективи наукових досліджень.** В умовах поширення туберкульозу необхідно розробляти та впроваджувати нові науково-обґрунтовані методи профілактики, діагностики та лікування ускладнень вагітності у хворих на туберкульоз, що плануються для вивчення в перспективі.

#### Література

1. Асмолов О.К. Клініко-морфологічні особливості перебігу туберкульозу у вагітних, які мешкають у південному регіоні України / О.К. Асмолов, О.В. Павлова, П.Д. Котлярова // Вісн. наук. досліджень. – 2005. – № 2. – С. 168-169.
2. Глуховец Б.И. Патология послета / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
3. Давиденко І.С. Проліферативна активність цитотрофобласта в хоріальних ворсинах при залізодефіцитній анемії вагітних у термін гестації 5-27 тижнів / І.С. Давиденко // Запоріж. мед. ж. – 2006. – № 1. – С. 37-40.
4. Парашук Ю.С. Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок з первинним туберкульозом легень / Ю.С. Парашук, Д.В. Стрюков // Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан довкілля. Епідеміологія, мікробіологія, діагностика: зб. матер. конф. – Львів, 2005. – С. 95-96.
5. Benirschke K. Pathology of the human placenta. – 4th ed. / K. Benirschke, P. Kaufmann. – New York: Springer, 2000. – 974 p.
6. Mahajan S. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth / S. Mahajan, S. Singh, P. Shah // Endocr. Res. – 2004. – № 30 (2). – P. 189-203.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*С.П. Полевая*

**Резюме.** В статье приведены данные клинико-морфологического обследования 68 беременных, больных туберкулезом легких. Проанализированы функциональные и клинические изменения во время гестации, особенности протекания родов и послеродового периода на фоне туберкулезного поражения легких. Встановлены морфологические нарушения структуры плацентарного комплекса у данного контингента женщин.

**Ключевые слова:** туберкулез, беременность, роды, фетоплацентарный комплекс.

## PECULIARITIES OF THE PREGNANCY COURSE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

*S.P. Poliova*

**Abstract.** The paper presents the data of a clinicomorphological examination of 68 pregnant patients with pulmonary tuberculosis. An analysis of functional and clinical changes during gestation, the peculiarities of the course of childbirth and the postpartum period with underlying tuberculous lung lesions has been made. The author has established morphological disturbances of the structure of the placental complex in this particular cohort of women.

**Key words:** tuberculosis, pregnancy, childbirth, fetoplacental complex.

National Medical University named after M.I. Pyrohov (Vinnytsia)

Рецензент – доц. В.В. Дикусаров

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 73-76

Надійшла до редакції 07.06.2012 року

© С.П. Польова, 2012

УДК 616.126.42-007.43-053.2-06:616.1-008

*Г.С. Попик, Г.А. Данильчук*

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Одесский национальный медицинский университет

**Резюме.** В условиях клинического санатория им. В.П.Чкалова г.Одессы комплексно обследовано 116 часто болеющих детей (6-16 лет) с пролапсом митрального клапана. В работе показано, что у часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана отмечается ремоделирование левого желудочка, сопровождающееся снижением его систолической функции, а также изменения биоэлектрической активности сердца. Повы-

шение уровня креатинфосфокиназы МВ-фракции у детей с пролапсом митрального клапана на фоне частых респираторных заболеваний свидетельствует о дистрофических изменениях в миокарде.

**Ключевые слова:** клиничко-функціональні особливості, серцево-судинна система, пролапс митрального клапана, часто болючі діти.

**Введение.** Пролапс митрального клапана (ПМК) занимает одну из лидирующих позиций в структуре сердечно-сосудистой патологии у детей [1, 5]. Распространенность ПМК в детской популяции составляет (по данным различных авторов) от 1,5 до 38 %, что, возможно обусловлено возрастной неоднородностью обследуемых групп, различием методов и критериев диагностики [7, 8]. Весьма широк диапазон клинических проявлений ПМК – от латентных форм, являющихся случайной находкой, до клинической манифестации, сопровождающейся кардиалгиями, нарушениями сердечного ритма и его вегетативной регуляции [3, 7]. Актуальность проблемы ПМК обусловлена не только большой распространенностью этого патологического состояния, но и тем, что при ПМК существует высокий риск развития различных осложнений: кардиальных дизритмий, инфекционного эндокардита, тромбоэмболии, а также синдрома внезапной смерти в молодом возрасте [1, 8]. Риск развития данных осложнений особенно велик у детей, которые часто и длительно болеют. Повторные респираторные заболевания, большое количество медика-

ментов, которые используются при их лечении, приводят к различным метаболическим и функциональным нарушениям в организме ребенка [2, 6, 9]. Это, в свою очередь, может приводить к дистрофии сердечной мышцы, недостаточности сократительной и других функций миокарда, нарушению вегетативной регуляции сердечного ритма, что, в целом, усугубляет течение ПМК [9].

**Цель исследования.** Изучить клиничко-функціональні особливості серцево-судинної системи у часто болючих дітей с пролапсом митрального клапана.

**Материал и методы.** Обследовано 116 часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана в возрасте от 6 до 16 лет, которые находились на санаторно-курортном лечении в клиническом санатории им. В.П. Чкалова г. Одесса. Среди обследованных было 65 мальчиков (56,1 %) и 51 девочка (43,9 %), из них младшего школьного возраста (6-11 лет) – 78 детей (67,2 %) и старшего школьного возраста (12-16 лет) – 38 детей (32,8 %). Группу контроля составили 32 практически здоровых ребенка. Комплексное обследование включало сбор и анализ жалоб,

© Г.С. Попик, Г.А. Данильчук, 2012

данных анамнеза заболевания и жизни, объективного исследования. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась с помощью электрокардиографии, которая выполнялась на многоканальном электрокардиографе (Schiler Cardiovit AT-60) в 12 стандартных отведениях. Ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) осуществлялось в М- и В-режимах на аппарате «Сономед-400» (Россия) по стандартной методике. Для оценки морфофункциональных параметров левого желудочка использовали следующие показатели: конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры с последующим расчетом конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического (КДО) объемов. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по показателям фракции выброса (ФВ), фракции укорочения (ФУ), ударного объема (УО), минутного объема (МО). Кроме того, определяли показатели движения створок митрального клапана.

Комплекс исследований включал биохимическое исследование крови по определению уровня креатинфосфокиназы МВ-фракции (МФ-КФК) как маркера повреждения мембран кардиомиоцитов и содержания С-реактивного белка (СРБ) как показателя системного воспаления.

В ходе работы были изучены частота заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) и наличие очагов хронической инфекции дыхательных путей у часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана. Подходы к оценке частоты заболеваемости в детском возрасте различны. Мы использовали предложенную А.А. Барановым и В.Ю. Альбицкой (1986 г.) градацию часто болеющих детей, согласно которой к группе часто болеющих детей относят детей старше 5 лет, болеющих ОРЗ 4 и более раз в год [4].

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы Excel. Использовались методы вариационной статистики, подходящие для медико-биологических исследований. Для всех показателей определяли среднюю арифметическую величину (М), стандартную ошибку средней (m) и показатель достоверности отличий (Р).

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

При анализе анамнестических данных выявлено, что 63 ребенка (54,3 %) болели ОРЗ 4 – 6 раз в году, 37 детей (31,9 %) – 6-8 раз в году, 18 детей (13,8 %) – более 8 раз в году. У 94,3 % детей диагностированы сопутствующие хронические заболевания дыхательных путей: хронический тонзиллит в 57,8 % случаев, хронический риносинусит у 30,2 % детей, хронический аденоидит у 16,4 % детей, рецидивирующий бронхит в 16,4 % случаев. У 23 (19,8 %) детей выявлена сочетанная патология со стороны дыхательных путей (частые ОРЗ и рецидивирующий бронхит, хронический тонзиллит и хронический аденоидит, рецидивирующий бронхит и хронический тонзил-

лит). У всех детей продолжительность заболевания частыми ОРЗ была не менее двух лет.

Жалобы на боль в области сердца отмечались у 92 детей (79,3 %). Головная боль беспокоила 81 ребенка (69,8 %). 75 детей (64,7 %) предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, слабость, которые были более выражены после перенесенного ОРЗ. Некоторые пациенты отмечали повышенную раздражительность, плаксивость, неустойчивость настроения (у 45,7 %). Реже у обследованных детей отмечались головокружения (в 31,1 % случаев), обычно возникающие при резких изменениях положения тела, в душных помещениях. Субъективное ощущение сердцебиения, перебоев в области сердца возникло у 27,6 % детей в ответ на физические и психоэмоциональные нагрузки. У обследованных детей также отмечались жалобы на плохую переносимость транспорта (18,9 %), нарушение сна (11,2 %), одышку (9,4 %). 20 детей (17,2 %) предъявляли жалобы на боли в суставах, которые носили кратковременный характер, возникали при перемене метеоусловий, после перенесенных ОРЗ. У 23 детей (19,8 %) наблюдались пароксизмальные состояния, которые проявлялись нетипичным приступом одышки, возникающим после физической нагрузки или психоэмоционального напряжения.

При внешнем осмотре в 90,4 % случаев были выявлены симптомы и синдромы, возникающие у часто болеющих детей: увеличение подчелюстных и шейных лимфоузлов, гипертрофия миндалин, нарушение носового дыхания, признаки астенизации: периорбитальный цианоз, холодные на ощупь и слегка цианотичные кисти и стопы.

При аускультации сердца у 94,5 % детей определялся систолический шум в середине или в конце систолы с музыкальным оттенком, в 20,4 % случаев систолический шум выслушивался вместе с систолическим щелчком. В единичных случаях выслушивался пансистолический шум в сочетании с систолическим щелчком. Тоны сердца у большинства детей (47,8 %) были незначительно приглушенными, а у 12,4 % – умеренно усиленными, напряженными.

По данным ЭКГ регистрировались следующие нарушения ритма сердца: синусовая тахикардия (62,1 % случаев), синусовая аритмия (12,9 %), суправентрикулярная экстрасистолия (3,4 %), синусовая брадикардия (4,3 %). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 36 (31,03 %) детей, синдром укорочения интервала PQ – у 7 (6,03 %), неполная блокада левой ножки пучка Гиса – у 5 (4,3 %), синдром ранней реполяризации желудочков – у 4 (3,4 %), полная блокада правой и левой ножки пучка Гиса – у 1 (0,8 %). Замедление внутрипредсердной проводимости и синдром WPW отмечались в единичных случаях. У 3 (37,1 %) обследованных регистрировали одновременно присутствие нескольких изменений ЭКГ. При анализе ЭКГ у 25 (21,6 %) обследуемых выявлены нарушения процессов реполяриза-

Таблиця

**Эхоморфометрические показатели и центральная гемодинамика у часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана**

Показатели	Возрастные группы (годы)	Статистический показатель	ПМК + ЧДБ n (6-11)=78 n (12-16)=38	Контрольная группа n (6-11)=18 n (12-16)=14
КДР, см	6- 11	M±m	3,92±0,02	3,97±0,02
	12-16	M±m	4,47±0,03	4,48±0,01
КСР, см	6- 11	M±m	2,49±0,02*	2,42±0,01
	12- 16	M±m	2,93±0,03*	2,77±0,02
КДО, мл	6- 11	M±m	66,7±0,62*	68,84±0,71
	12- 16	M±m	91,45±1,69	91,6±0,67
КСО, мл	6- 11	M±m	22,17±0,39*	20,5±0,24
	12- 16	M±m	33,28±0,92*	28,99±0,59
УО, мл	6- 11	M±m	44,52±0,88*	48,26±0,68
	12- 16	M±m	58,16±1,95*	62,44±0,66
МО, мл/мин	6- 11	M±m	3,99±0,05	4,1±0,17
	12- 16	M±m	4,26±0,13*	4,87±0,13
ФВ, %	6- 11	M±m	66,35±0,77*	70,07±0,45
	12- 16	M±m	63,18±1,21*	68,37±0,56
ФУ, %	6- 11	M±m	36,37±0,6*	39,1±0,37
	12- 16	M±m	34,37±0,88*	38,03±0,44

Примечания. \* - n – количество больных

ции в виде деформаций конечной части желудочкового комплекса — инверсия зубца Т в отведениях от конечностей – II, III, avF и левых грудных отведениях (преимущественно в V5-V6) и / или смещения сегмента ST. У 43,2 % детей регистрировались ЭКГ-признаки метаболических нарушений в миокарде в виде изменений амплитуды, деформации зубца Р.

Согласно данным эхокардиографического исследования чаще встречался пролапс митрального клапана I степени – у 105 детей (90,5 %), реже выявлялся ПМК II степени – у 10 детей (8,6 %), III степени – у 1 ребенка (0,8 %). У 16 детей (13,7 %) наряду с пролапсом митрального клапана выявлены другие малые сердечные аномалии (дополнительная или аномально расположенная хорда в ЛЖ, субаортальная мембрана выходного отдела ЛЖ). Чаще пролабировали обе створки митрального клапана (у 45,4 % обследуемых). Изолированный пролапс передней створки регистрировали чаще, чем задней (у 30,5 % и 24,1 % обследуемых соответственно). Анализ показателей движения створок митрального клапана свидетельствовал о достоверном снижении скорости открытия передней створки митрального клапана (DE) в обеих возрастных группах. В возрасте 6-11 лет DE составил 157,01±2,6 мм/с, в возрасте 12-16 лет – 254,1±3,1 мм/с. Другие пока-

затели движения створок митрального клапана не отличались от нормы.

Морфометрические показатели сердца у часто болеющих детей с ПМК в возрасте 6-11 лет существенно не отличались от таковых у детей из группы контроля. Однако было отмечено незначительное уменьшение средних значений КДР, КДО, УО, МО и незначительное увеличение значений КСР, КСО по сравнению с контрольной группой. Более выраженные изменения морфометрических показателей сердца по сравнению с группой контроля были выявлены у часто болеющих детей с ПМК в возрасте 12-16 лет. Отмечено уменьшение средних значений КДР, КДО, а также достоверное увеличение значений КСР, КСО. У данной группы наблюдается тенденция к снижению МО на фоне снижения УО. Показатели насосной функции миокарда – ФВ ЛЖ у часто болеющих детей с ПМК в группе 6-11 лет колебались в пределах от 51,3 до 75,9% и в среднем были достоверно ниже, чем у детей контрольной группы. Показатели ФУ ЛЖ тоже имели тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой. У часто болеющих детей с ПМК в группе 12-16 лет показатели ФВ ЛЖ колебались в пределах от 58,2 до 67,9 % и в среднем были достоверно ниже, чем у детей контрольной группы. Показатели ФУ ЛЖ тоже в среднем были досто-

верно ниже, чем у детей контрольной группы (табл.).

При изучении основных параметров центральной гемодинамики (УО, МО, ФВ, ФУ) гипокинетический тип центральной гемодинамики констатировали у 47 детей (40,5 %), что характеризовалось достоверным снижением ударного и минутного объемов крови, фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка. У 17 детей (14,7 %) показатели ударного и минутного объемов крови, фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка были достоверно повышенными. Такой тип гемодинамики трактовали как гиперкинетический. У 52 (44,8 %) часто болеющих детей с ПМК не выявлено существенных изменений показателей центральной гемодинамики – эукинетический тип.

В результате изучения уровня МВ-КФК выявлено, что у часто болеющих детей с ПМК уровень фермента был несколько выше нормальных показателей (до 25,0 Ед/л) и составил  $25,77 \pm 0,11$  Ед/л. Показатель системного воспаления – С-реактивный белок или не определялся, или был очень низким (СРБ «+»).

#### Выводы

1. У часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана отмечаются признаки ремоделирования левого желудочка, сопровождающиеся снижением его систолической функции, более выраженным у детей в возрастной группе 12-16 лет.

2. У часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана в 84,9 % случаев выявляются различные изменения биоэлектрической активности сердца.

3. У детей с пролапсом митрального клапана на фоне частых респираторных заболеваний уровень МВ-КФК характеризуются незначительным повышением по сравнению с нормой, что может свидетельствовать о дистрофических изменениях в миокарде, которые ассоциируют с прогрессированием систолической дисфункции миокарда.

4. Полученные нами данные обуславливают необходимость проведения эффективных терапевтических мероприятий и диспансерного наблюдения часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана с целью предупреждения прогрессирования пролапса митрального клапана и возникновения осложнений.

### КЛІНІЧНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЧАСТО ХВОРЮЮЧИХ ДІТЕЙ ІЗ ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*Г.С. Понік, Г.О. Данильчук*

**Резюме.** В умовах клінічного санаторію ім. В.П.Чкалова м.Одеса комплексно обстежено 116 дітей (6-16 років) з пролапсом митрального клапана, які часто хворіють. У роботі показано, що у часто хворюючих дітей з пролапсом митрального клапана відмічається ремодельовання лівого шлуночка, що супроводжується зниженням систолічної функції, зміни біоелектричної активності серця. Збільшення рівня креатинфосфокінази МВ-фракції в дітей із пролапсом митрального клапана на тлі частих респіраторних захворювань свідчить про дистрофічні зміни в міокарді.

**Ключові слова:** клінічно-функціональні особливості, серцево-судинна система, пролапс митрального клапана, діти, що часто хворіють.

**Перспективы дальнейших исследований** состоят в изучении особенностей вариабельности сердечного ритма у часто болеющих детей с пролапсом митрального клапана и разработке патогенетически обоснованных подходов лечения и профилактики осложнений у данной группы пациентов.

#### Литература

1. Белозеров Ю.М. Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков / Ю.М. Белозеров, И.М. Османов, Ш.М. Магомедова // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 63-67.
2. Лечение и профилактика осложнений при отдельных вариантах дисплазии соединительной ткани у подростков / Л.Ф. Богмат, И.С. Лебец, Е.Л. Ахназарянц [и др.] // Современ. педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 147-150.
3. Волосовець О.П. Проблеми діагностики та лікування пролапсу митрального клапана у дітей на сучасному етапі / О.П. Волосовець // Таврич. медико-біол. вестник. – 2005. – Т. 8, № 2. – С. 93-96.
4. Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения / И.Б. Ершова, Т.В. Ширина, В.И. Ткаченко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2008. – № 2. – С. 59-61.
5. Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана / Э.В. Земцовский. – СПб.: Общество «Знание», 2010. – 160 с.
6. Казак С.С. Вторичные кардиомиопатии у детей и подростков: взгляд на проблему / С.С. Казак // Нов. мед. и фармации. – 2005. – № 6. – С. 19-22.
7. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб.: СПбМАПО, 2009. – 480 с.
8. Осовська Н.Ю. Первинний пролапс митрального клапана: прояви та ускладнення / Н.Ю. Осовська // Theoria (Укр. мед. вісник). – 2011. – № 1. – С. 30-34.
9. Сангаджиева В.Ш. Состояние сердечной деятельности у детей часто болеющих острыми респираторными заболеваниями / В.Ш. Сагаджиева, Н.С. Черкасов // Педиатрия. – 2008. – № 3. – С. 147-148.

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM  
IN FREQUENTLY ILL CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

G.S. Popik, G.O. Danylchuk

**Abstract.** 116 frequently ill children (aged 6-16) with mitral valve prolapse were examined in a complex under the conditions of the clinical sanatorium named after V.Chkalov of the City of Odessa. The paper demonstrates that frequently ill children with mitral valve prolapse show signs of left ventricle remodeling, accompanied with a systolic function decrease, different changes in the cardiac bioelectrical activity. An elevation of the level of creatine phosphokinase of the MB fraction in children with mitral valve prolapse in the presence of frequent respiratory infections is indicative of myocardial dystrophic changes.

**Key words:** clinicofunctional features, cardiovascular system, mitral valve prolapse, frequently ill children.

National Medical University (Odessa)

Рецензенти: проф. О.К. Колоскова,  
проф. С.В. Білецький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 76-80

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© Г.С. Попик, Г.А. Данильчук, 2012

УДК 616.36-002-036.1:616-097.3]:577.112.82

Ю.Ю. Рябоконь

АВТОІМУННІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ  
РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ВИРАЗНОСТІ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** У роботі показано, що у хворих на хронічний гепатит С реєструється широкий спектр аутоантитіл, частота виявлення яких та поширення їх спектра поєднуються з появою й прогресуванням ознак змішаної криоглобулінемії та приєднанням інших позапечінкових проявів. Найвищий вміст змішаних криоглобулінів, ревматоїдного фактору IgM, циркулюючих імунних

комплексів реєструється у хворих з наявністю клінічно-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної криоглобулінемії.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, змішана криоглобулінемія, аутоімунні порушення.

**Вступ.** Хронічному гепатиту С (ХГС) належить особлива роль у розвитку позапечінкових (ПП) проявів, частота яких становить від 40 до 74 % [1]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника в розвитку HCV-асоційованої змішаної криоглобулінемії (КГЕ) підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенційну змішану КГЕ (від 63 до 93 %), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в криопреципітатах, у тому числі в концентраціях, що в сотні або тисячі разів перевищують концентрації в супернатантах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [2, 3]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органа або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованої змішаної КГЕ [4]. Змішана КГЕ виявляється в більшості хворих на ХГС, тривало може проходити безсимптомно, проте з часом клінічні прояви виникають у половини осіб зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі триади Мельцера, постійно поповнюючись новими синдромами [5].

Вважається, що в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [6, 7]. Так, ПП локалізація та реплікація HCV у периферичних мононуклеарних

клітинах призводить до імунних порушень у хворих на ХГС [8, 9]. Проте головне значення в розвитку ПП проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією у В-клітинах. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога активації В-лімфоцитів, підвищення експресії білка Bcl-2, який пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів із підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також змішаних криоглобулінів. Все це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою ПП уражень [10, 11].

**Мета дослідження.** Визначити особливості аутоімунних змін у хворих на хронічний гепатит С залежно від різного ступеня виразності ознак змішаної криоглобулінемії.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 104 хворих на ХГС, які лікувалися в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 56, жінок – 48. Вік хворих коливався від 23 до 68 років, у середньому склав (43,6±1,3) років. Тривалість ХГС із моменту під-



твердження діагнозу ( $4,9 \pm 0,4$ ) років. Всі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою.

Спектрофотометричним методом визначали вміст кріоглобулінів у сироватці крові за методикою, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові в буфері (pH=8,6) при  $4^\circ\text{C}$  та  $37^\circ\text{C}$ . Методом імуноферментного аналізу, згідно з методикою, що запропонована відповідним виробником, досліджували кількісний вміст у сироватці крові: ревматоїдного фактору (RF) IgM-RF та IgG-RF (ORGENTEC Diagnostike GmbH, Germany); кардіоліпіну IgM та IgG, антинуклеарних антитіл (MICROWELL ELISA, USA); циркулюючих імунних комплексів (Nucult biotech, USA). Спеціальні лабораторні дослідження проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (зав. – д.мед.н., проф. Абрамов А.В.).

Хворі на ХГС були розподілені на групи: I група – 24 пацієнти без ознак змішаної КГЕ; II група – 18 осіб із наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ; III група – 62 пацієнти з наявністю біохімічних та клінічних ознак змішаної КГЕ. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0». Обчислювали середні значення (M), середні похибки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці застосовували критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод  $\chi^2$  – для якісних ознак. Для оцінки міри зв'язку між ознаками - метод рангової кореляції з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень виявлено, що змішані кріоглобуліни виявлялися в більшості (80 – 76,9 %) хворих на ХГС. Проте поява клінічних ознак КГЕ-синдрому відзначена в 62 пацієнтів, які увійшли до III групи. Серед хворих III групи реєструвалися такі клінічні ознаки КГЕ-синдрому: помірна та виражена слабкість – у 52 (83,9 %), артралгії з переважним залученням у процес великих суглобів – у 35 (56,5 %), міалгії – у 9 (14,5 %), формування повної тріади Мельцера – у 18 (29,0 %), наявність HCV-асоційованого геморагічного КГЕ-васкуліту – у 12 (19,4 %), ураження нирок у рамках КГЕ-синдрому – у 4

(6,5 %) пацієнтів. Крім того, у низки пацієнтів ПП прояви, що чітко асоціюються зі змішаною КГЕ, поєднувалися з іншими ознаками ПП уражень: HCV-асоційованою тиреопатією (21 – 33,9 %), сухим синдромом (15 – 24,2 %), цукровим діабетом 2-го типу (6 – 9,7 %), червоним плоским лишаєм (5 – 8,1 %), синдромом Рейно (3 – 4,8 %), периферичною поліневропатією (3 – 4,8 %), В-клітинною неходжкінською лімфомою (2 – 3,2 %), вузловою еритемою (1 – 1,6 %). Пацієнти, які мали лише біохімічні ознаки змішаної КГЕ (18 осіб) склали II групу. Групою порівняння (I група) були 24 пацієнти без клінічно-біохімічних ознак ПП проявів.

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на ХГС ще за відсутності змішаних кріоглобулінів у сироватці крові в більшості випадків виявляються RF-IgM й RF-IgG, а в кожного третього пацієнта – і кардіоліпін IgM. Проте з появою ознак змішаної КГЕ у хворих на ХГС спектр та частота виявлення досліджуваних аутоантитіл збільшується. IgM-RF достовірно частіше виявлявся в пацієнтів із наявністю ознак змішаної КГЕ, ніж у пацієнтів I групи ( $\chi^2 = 4,82$ ,  $p < 0,05$ ). Кардіоліпін IgM частіше був позитивним у хворих на ХГС із наявністю клінічно-біохімічних ознак змішаної КГЕ, ніж у пацієнтів I групи ( $\chi^2 = 6,56$ ,  $p < 0,05$ ). До того ж, у пацієнтів III групи, на відміну від осіб I та II груп, виявлявся кардіоліпін IgG – у 17,7 % випадків та антинуклеарні антитіла – у 14,4 % випадків (табл. 1).

Аналіз кількісного вмісту досліджуваних параметрів показав, що найвищий вміст аутоантитіл зареєстровано в пацієнтів III групи, які мали не лише біохімічні, а й клінічні ознаки змішаної КГЕ. При цьому вміст кріоглобулінів, RF-IgM у сироватці крові в осіб III групи виявилися вищими за аналогічні пацієнтів II групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної КГЕ. Вміст кардіоліпіну IgM в сироватці крові хворих III групи перевищував відповідний показник пацієнтів I групи. Розширення спектра аутоантитіл та збільшення їх кількісного вмісту в сироватці крові при прогресуванні ознак змішаної КГЕ у хворих на ХГС супроводжується підвищенням вмісту ЦІК, вміст яких у пацієнтів III групи виявився найвищим (табл. 2).

Крім того, аналіз рівня підвищення досліджуваних параметрів у пацієнтів III групи показав найвищий вміст RF-IgM та ЦІК у 12 осіб із

Таблиця 1

#### Частота виявлення аутоантитіл у хворих на хронічний гепатит С за різного ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії

Показник Група	Кріоглобуліни	RF-IgM	RF-IgG	Кардіоліпін IgM	Кардіоліпін IgG	Антинуклеарні антитіла
I група (n=24)	–	20 (83,3 %)	24 (100 %)	9 (37,5 %)	–	–
II група (n=18)	18 (100 %)	18 (100 %)	18 (100 %)	11 (45,8 %)	–	–
III група (n=62)	62 (100 %)	62 (100 %)	62 (100 %)	42 (67,7 %)	11 (17,7 %)	9 (14,5 %)

Таблиця 2

## Показники кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів, RF-IgM, антитіл до кардіоліпіну IgM та ЦІК у хворих на хронічний гепатит С за різного ступеня виразності змішаної КГЕ (M±m)

Показник Група	Кріоглобуліни, опт.од.	RF-IgM, IU/ml	Кардіоліпін IgM, MPL	ЦІК, mAU/ml
Здорові особи (n=20)	< 2	< 20	< 15	183,91±24,17
I група (n=24)	1,86±0,13	126,01±19,14	15,31±2,93	383,42±45,31 *
II група (n=18)	2,42±0,16	125,06±26,11	16,18±3,32	639,96±61,17 * **
III група (n=64)	2,97±0,12 ***	192,81±20,59 ** ***	24,51±2,81 **	669,95±50,48 * **

Примітка. \* – різниця вірогідна ( $p < 0,05-0,01$ ) порівняно зі здоровими особами; \*\* – порівняно з пацієнтами I групи; \*\*\* – порівняно з пацієнтами II групи

наявністю клінічних ознак HCV-асоційованого геморагічного КГЕ-васкуліту. У цих пацієнтів рівень підвищення RF-IgM сягнув у середньому ( $290,62 \pm 32,2$ ) IU/ml, а вміст ЦІК у середньому склав ( $889,63 \pm 92,66$ ) mAU/ml.

Корелятивний аналіз дозволив виявити позитивні корелятивні зв'язки між вмістом ЦІК та рівнем кріокриту ( $r = +0,34$ ,  $p < 0,05$ ); між вмістом IgM-RF та вмістом кріоглобулінів у сироватці крові ( $r = +0,42$ ,  $p < 0,05$ ). Крім того, відзначена пряма кореляція між тривалістю ХГС з моменту підтвердження діагнозу та кількісним вмістом IgM-RF у сироватці крові ( $r = +0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

Згідно з даними сучасної літератури, значна гетерогенність структури HCV відіграє роль фактора, що збільшує імовірність механізмів молекулярної мімікрії між антигенними структурами вірусу та структурами клітин хазяїна. Виявлення при HCV-інфекції серологічних маркерів аутоімунітету дозволяє стверджувати про роль аутоімунних механізмів у розвитку ряду ПП уражень [12, 13]. За даними досліджень [13, 14, 15], при ХГС у більшості хворих виявляються ті чи інші лабораторні маркери аутоімунних порушень, зокрема змішані кріоглобуліни (40-74 %), ревматоїдний фактор (45-98 %), гіпокомplementемія (30 %), антитіла до кардіоліпіну (20-44 %), антитіла до Ro (SS-A) / La(SS-B) антигену, антинуклеарні аутоантитіла (10-52 %) та інші, проте їх клінічне значення, за винятком кріоглобулінів, залишається недостатньо з'ясованим. Припускають, що HCV, який здатний реплікуватися в клітинах імунної системи, зумовлює їх хронічну стимуляцію, що створює умови для полі- та моноклональної проліферації В-лімфоцитів, продукції полі- та моноклонального IgM-RF, який є основою змішаних кріоглобулінів [16, 17]. HCV-інфекція характеризується унікальним імунологічним феноменом: ні за якої іншої інфекції не відзначається такої високої частоти продукції RF та його специфічності [17]. Виявлені в нашому дослідженні дані щодо частоти виявлення аутоімунних порушень та спектра аутоантитіл залежно від наявності та різного ступеня виразності ознак змішаної КГЕ, наявність статистично значимої прямої кореляції між тривалістю ХГС із моменту підтвер-

дження діагнозу та кількісним вмістом IgM-RF у сироватці крові свідчать про тривалий період безсимптомного перебігу аутоімунних порушень, які з часом поглиблюються та зумовлюють у подальшому маніфестацію клінічних проявів КГЕ-синдрому, зокрема геморагічного КГЕ-васкуліту. Згідно з даними сучасної літератури [18, 19], основою розвитку судинної пурпури є васкуліт судин шкіри малого калібру, зумовлений відкладанням у судинній стінці ЦІК із розвитком запалення через локальну активацію комплементу та міграцію лейкоцитів (лейкоцитокластичний васкуліт). Під час біопсії шкіри виявляється типовий імунокомплексний васкуліт із периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами та мононуклеарами, набряком ендотелію судин та іноді з внутрішньосудинними гіаліновими депозитами.

### Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит С реєструється широкий спектр аутоантитіл, частота виявлення яких та поширення їх спектра поєднується з появою й прогресуванням ознак змішаної кріоглобулінемії та приєднанням інших позапечінкових проявів.

2. Найвищий вміст змішаних кріоглобулінів, ревматоїдного фактору IgM, циркулюючих імунних комплексів реєструється у хворих з наявністю клінічно-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії.

3. Аутоімунні порушення у хворих на хронічний гепатит С відіграють значну роль у розвитку та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені результати щодо аутоімунних порушень зумовлюють доцільність подальшого патогенетичного лікування.

### Література

1. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // Рос. мед. ж. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
2. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Lima // Metabolic Brain Disease. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.

3. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
4. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи современ. естествознания. – 2008. – № 11. – С. 36-42.
5. Малышко Е. Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е.Ю. Малышко, Н.А. Константинова, Е.Н. Семенова // Клини. мед. – 2001. – № 1. – С. 9-14.
6. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
7. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85 (4). – P. 356-361.
8. Roque-Afonso A.M. Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells / A.M. Roque-Afonso, D. Ducoulombier, G. Di Liberto // J. Virol. – 2005. – Vol. 79 (10). – P. 6349-6357.
9. Castillo I. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, E. Rodriguez-Inigo, J. Bartolome // Gut. – 2005. – Vol. 54 (5). – P. 682-685.
10. Mayo M.J. Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection / M.J. Mayo // Am. J.Sci. – 2002. – Vol. 325. – P. 135-148.
11. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1113-1112.
12. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal // Metabolic Brain Disease. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
13. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
14. Muratori P. Non-organ-specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C: clinical significance and impact on interferon treatment / P. Muratori, L. Muratori, G. Verucchi // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 1320-1326.
15. Stoeber Z.M. Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection / Z.M. Stoeber, M. Fogel, A. Smirov // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 483-486.
16. Edgar D.C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D.C. Edgar, B.D. Lynn // Kidney Internat. – 2009. – Vol. 76. – P. 818-824.
17. Игнатова Т. М. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / Т.М. Игнатова, В.В. Серов // Клини. мед. – 2005. – № 6. – С. 37-43.
18. Кривошеев О.Г. Системные сосудистые пурпуры: сложные вопросы классификации и номенклатуры / О.Г. Кривошеев // Врач. – 2000. – № 5. – С. 6-9.
19. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В. Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.

### АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

*Ю.Ю. Рябоконт*

**Резюме.** В работе показано, что у больных хроническим гепатитом С регистрируется широкий спектр аутоантител, частота выявления которых и расширение их спектра сочетается с появлением и прогрессированием смешанной криоглобулинемии, присоединением других внепеченочных проявлений. Наиболее высокое содержание смешанных криоглобулинов, ревматоидного фактора IgM, циркулирующих иммунных комплексов регистрируется у больных с наличием клинико-биохимических признаков HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, аутоиммунные нарушения.

### AUTOIMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH A VARYING DEGREE OF EVIDENCE OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA

*Yu. Yu. Riabokon'*

**Abstract.** The paper has demonstrated that a wide spectrum of autoantibodies is registered, their rate of detection and the spread of their spectrum are combined with the onset and progression of the signs of mixed cryoglobulinemia and joining of other extrahepatic manifestations. The highest content of mixed cryoglobulins, the rheumatoid factor – IgM, circulating immune complexes is registered in patients with the presence of the clinicobiological signs of HCV-associated mixed cryoglobulinemia.

**Key words:** chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, autoimmune disorders.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 80-83

Надійшла до редакції 04.04.2012 року

УДК 616.718-001.5-073:340.6

І.Г. Савка

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ТА СЛІДЧОЇ ПРАКТИКИ У ВИПАДКАХ ІЗ ПЕРЕЛОМАМИ СТЕГНОВОЇ ТА ГОМІЛКОВИХ КІСТОК**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проаналізовано 318 випадків із переломами довгих кісток нижньої кінцівки. Висвітлено їхній розподіл за статтю, віком, локалізацією, орієнтацією лінії перелому, характером і видом зовнішньої дії, обставинами виникнення та причетністю сторонніх осіб.

**Ключові слова:** переломи, довгі кістки, нижня кінцівка.

**Вступ.** Проблема переломів довгих кісток нижньої кінцівки постійно перебуває в полі зору широкого кола лікарів. Тривалий розлад здоров'я, відносно висока летальність, постійна увага з боку органів дізнання, що проводять слідчі заходи – тільки невеликий перелік проблем, що супроводжують зазначені травми [1, 2].

Актуальності даній проблемі додає і той факт, що кількість дорожньо-транспортних пригод, у результаті яких виникає основна маса переломів довгих кісток нижньої кінцівки, щорічно зростає на 7-10 %. Збитки України внаслідок цього сягають 16 млрд. гривень, що становить 1,4 % від валового внутрішнього продукту держави щорічно [3].

Переломи стегнової, великої та малої гомілкових кісток часто стають об'єктами судово-медичних досліджень. При цьому лікарям судово-медичним експертам необхідно надавати відповіді на важливі для слідства запитання, які необхідні слідчим для правової оцінки таких випадків. Оскільки переломи довгих трубчастих кісток скелета людини за кваліфікаційними ознаками відносяться до середнього ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, а в ряді випадків і до тяжких, то за фактом їх спричинення органами дізнання відкриваються кримінальні справи із відповідними слідчими заходами [4-6].

**Мета дослідження.** Вивчити обставини, за яких виникають переломи довгих кісток нижньої кінцівки. Аналіз отриманих результатів дозволить нам сформулювати висновки щодо можливості розгляду даних травм як імовірних об'єктів подальших слідчих дій.

**Матеріал і методи.** Нами проаналізовано 318 клінічних випадків із переломами довгих кісток нижньої кінцівки. Методами статистичної обробки та порівняльного аналізу окремих груп переломів досліджуваних кісток отримані дані, які викладені в основному розділі роботи.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При аналізі випадків із переломами стегнової кістки за статтю встановлено, що 67 (57,3 %) із них припадає на осіб чоловічої, а 50 (42,7 %) – на осіб жіночої статі. Найбільша кількість таких переломів припадає на осіб літнього – 39 (33,3 %) та старечого – 37 (31,7 %) віку, дещо менша – на осіб зрілого

віку, 2-го періоду – 28 (23,9 %) і зовсім невелика – на осіб зрілого віку, 1-го періоду та юнацького віку – 11 (9,4 %) та 2 (1,7 %) відповідно.

Аналіз наших даних показав, що переважна більшість переломів – 95 (81,2 %) виникла як конструкційні (на віддалі від місця прикладання сили), значно менша – 19 (16,3 %) – як локальні (у місці прикладання сили) і тільки 3 (2,5 %) переломи можна було віднести до локально-конструкційних (із розповсюдженням додаткових тріщин від основної зони руйнації з охопленням кістки як конструкції).

Подальший аналіз показав, що переломи стегнової кістки виникали в результаті різних фізичних дій та їх комбінацій. Так, найбільша кількість переломів стегнової кістки виникла від дії сили по осі кістки – 92 (78,6 %), у 5,7 раза менше переломи формувалися від ударів тупими предметами чи від співударянь до них із виникненням деформації згину – 16 (13,6 %) випадків. Іноді кістка зазнавала руйнації від інших видів дій: у 4 (3,4 %) – від стиснення, у 3 (2,6 %) – від дії сили по осі в комбінації зі скручуванням та по 1 (0,9 %) – від скручування та удару в комбінації зі скручуванням.

Згідно з аналізом умов виникнення травми впливає, що найбільша кількість переломів стегнової кістки виникла від падіння при ходьбі – у 73 (62,4 %) випадків і в значно меншій кількості випадків за інших умов – у 23 (19,6 %) – при дорожньо-транспортних пригодах, у 18 (15,4 %) – при падінні з висоти і тільки у 3 (2,6 %) випадків від прямої дії тупого твердого предмета.

Слід відмітити, що в 90 (76,9 %) випадків травми постраждалими отримані за необережності або несприятливого збігу обставин і тільки в 27 (23,1 %) випадків в обставинах отримання травми задіяні інші особи.

При дослідженні випадків із переломами великої гомілкової кістки встановлено, що 78 (73,6 %) із них припадає на осіб чоловічої, а 28 (26,4 %) – на осіб жіночої статі. Половина даних переломів припадає на осіб зрілого віку, 2-го періоду – 54 (50,9 %), дещо менше – 29 (27,4 %) – на осіб зрілого віку, 1-го періоду і майже рівна невелика кількість випадків припадає на осіб юнацького 12 (11,3 %) та літнього – 11 (10,4 %) віку.

Після встановлення взаємовідношення між місцем прикладання сили та зоною руйнації трубчастої кістки виявлено, що 57 (53,8 %) переломів мали локальний характер, 45 (42,4 %) – конструкційний, і тільки 4 (3,8 %) можна охарактеризувати як локально-конструкційні.

У половини випадків – 54 (50,9 %) переломи утворювалися від дії тупих предметів чи від співударянь до них із виникненням деформації згину. Від усіх решта варіантів фізичних дій переломи виникали в значно меншій кількості випадків: у 20 (18,9 %) випадків переломи виникали від дії сили по осі кістки, у 13 (12,3 %) – від скручування, у 10 (9,4 %) – від дії сили по осі в комбінації зі скручуванням, у 5 (4,7 %) ударів у комбінації зі скручуванням і в 4 (3,8 %) випадків – від стиснення.

Із проведеного аналізу умов, за яких виникали переломи великої гомілкової кістки випливає, що найбільша кількість таких переломів виникла в результаті дорожньо-транспортних пригод – 43 (40,6 %), менша кількість – від падіння при ходьбі – 29 (27,4 %) випадків, 19 (17,9 %) переломів утворювалися від прямої дії тупих предметів і в 15 (14,1 %) випадків переломи формувалися внаслідок падіння з висоти.

Необхідно зауважити, що в 58 (54,7 %) випадків травми постраждалими отримані через власну необережність, а в 48 (45,3 %) випадків – спричинені сторонніми особами.

У подальшому нами досліджено 95 випадків із переломами малої гомілкової кістки. При цьому встановлено, що 71 (74,7 %) із них припадає на осіб чоловічої, а 24 (25,3 %) – на осіб жіночої статі.

Отримані дані показують, що половина цих переломів припадає на осіб зрілого віку, 2-го періоду – 49 (51,6 %), вдвічі менша кількість – 26 (27,4 %) – на осіб зрілого віку, 1-го періоду і майже рівна невелика кількість випадків припадає на осіб літнього – 11 (11,6 %) та юнацького – 9 (9,4 %) віку.

Проведений аналіз щодо взаємовідношення місця прикладання сили і зони руйнації малої гомілкової кістки показав, що в однаковій кількості випадків – по 46 (48,4 %) – переломи носили як локальний, так і конструкційний характер, і тільки 3 (3,2 %) випадки з усієї групи можна охарактеризувати як локально-конструкційні.

Подальший аналіз показав, що менше, ніж у половини випадків – 42 (44,2 %) переломи малої гомілкової кістки утворювалися від дії тупих предметів чи від співударянь до них із виникненням деформації згину, вдвічі менше вони формувалися від дії сили по осі кінцівки – 22 (23,2 %) випадки. Від усіх решта варіантів фізичних дій переломи виникали в значно меншій кількості: в 11 (11,6 %) випадків вони утворювалися від ударів у комбінації зі скручуванням, у 10 (10,5 %) – від скручування, у 6 (6,3 %) – від дії сили по осі кістки в комбінації зі скручуванням і в 4 (4,2 %) – від стиснення.

Згідно з даними аналізу обставин впливає, що найбільша кількість таких переломів виника-

ла в результаті дорожньо-транспортних пригод – 35 (36,8 %), менша кількість – від падіння при ходьбі – 28 (29,5 %) випадків, 18 (19,0 %) переломів утворювалися від прямої дії тупих предметів і в 14 (14,7 %) випадків переломи формувалися внаслідок падіння з висоти.

Слід зауважити, що в 57 (60,0 %) випадків травми постраждалими отримані через власну необережність та несприятливого збігу обставин, а в 38 (40,0 %) випадків – вони заподіяні сторонніми особами.

### Висновки

1. Більшість постраждалих є чоловіки, на яких із переломами гомілкових кісток припадає більше як 2/3 випадків, причому у переважній більшості – це особи зрілого, працездатного віку, а при переломах стегнової кістки дещо більше за 1/2 випадків належить чоловікам й основну частину з них складають особи літнього і старечого віку.

2. У переважній своїй більшості (більше як у 3/4 випадків) переломи стегнової кістки утворювалися як конструкційні від дії сили по її осі, половина випадків із переломами великої гомілкової кістки виникали як локальні і дещо менше як конструкційні, а у випадках із переломами малої гомілкової кістки вони були розподілені в рівних кількостях, в основному, від прямої дії тупих предметів і дії сили по осі даних кісток.

3. Здебільшого, переломи стегнової кістки утворювалися внаслідок падіння при ходьбі, а великої та малої гомілкових кісток, в основному, виникали в результаті дорожньо-транспортних пригод та падіння при ходьбі.

4. У 2/3 випадків із переломами стегнової кістки не були задіяні інші особи, а при переломах великої і малої гомілкової кісток вже майже половина випадків була спричинена діями сторонніх осіб, із безпосередньою причетністю їх до обставин отримання травми та можливістю подальших слідчих дій.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним у плані подальших досліджень є вивчення впливу структурно-функціональних особливостей окремих відділів довгих кісток нижньої кінцівки на закономірності формування їх переломів.

### Література

1. Гайко Г.В. Стан ортопедо-травматологічної служби України та шляхи подальшого розвитку / Г.В. Гайко, С.І. Герасименко, А.В. Калашніков // Фундаментальні дослідження, організаційні питання в травматології і ортопедії, проблеми підготовки кадрів: матеріали XV з'їзду ортопедів-травматологів України (16-18 вересня 2010 р.). – Дніпропетровськ: Ліра, 2010. – С. 3.
2. Переломи довгих кісток нижньої кінцівки як об'єкти слідчих дій / В.Т. Бачинський, В.Л. Васюк, І.Г. Савка, П.Є. Ковальчук // Фундаментальні дослідження, організаційні питання в травматології і ортопедії, проблеми

- підготовки кадрів: матеріали XV з'їзду ортопедів-травматологів України (16-18 вересня 2010 р.). – Дніпропетровськ: Ліра, 2010. – С. 56.
3. Актуальні питання лікування переломів кісток гомілки у постраждалих із тяжкою механічною травмою / І.Р. Копитчак, В.Г. Ринденко, І.С. Кулянда, С.В. Ринденко // Шпит. хірургія. – 2008. – № 3. – С. 100-105.
  4. Капустин А.В. Актуальные вопросы идентификации тупых предметов по причиненным ими повреждениям / А.В. Капустин, В.А. Клевно // Суд.-мед. экспертиза. – 2006. – Т. 49, № 3. – С. 13-17.
  5. Бахметьев В.И. Особенности разрушений костной ткани при различных способах внешнего воздействия / В.И. Бахметьев, М.А. Кислов, Н.А. Степанян // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 192-195.
  6. Шадымов А.Б. Некоторые особенности поврежденной конечностей водителя и пассажира переднего сидения при фронтальном столкновении легкового автомобиля / А.Б. Шадымов, А.С. Новоселов // Суд.-мед. экспертиза. – 2009. – Т. 52, № 1. – С. 32-35.

### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ И СЛЕДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ СЛУЧАЕВ С ПЕРЕЛОМАМИ БЕДРА И КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

*И.Г. Савка*

**Резюме.** Проанализировано 318 случаев с переломами длинных костей нижней конечности. Отображено их распределение по полу, возрасту, локализации, ориентации линии перелома, характера и вида внешнего воздействия, обстоятельств возникновения и причастности сторонних лиц.

**Ключевые слова:** переломы, длинные кости, нижняя конечность.

### URGENT PROBLEMS OF FORENSIC-MEDICAL AND INVESTIGATIVE PRACTICE OF CASES WITH FRACTURES OF THE FEMUR, TIBIA AND FIBULAR BONES

*I.H. Savka*

**Abstract.** 318 cases with fractures of the long bones of the lower extremity have been analyzed. Their distribution based on the gender, age, localization, the orientation of the fracture line, the character and type of an external action, the circumstances of their origination and the participation of outsiders have been reflected.

**Key words:** fractures, long bones, lower extremity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Л. Васюк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 84-86

Надійшла до редакції 10.05.2012 року

© І.Г. Савка, 2012

УДК 616.248-053.5-085

*С.І. Сажин*

### КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ФЕНОТИПОМ ПІЗЬНОГО ПОЧАТКУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті проаналізовані показники контролю та рівня якості життя дітей, хворих на бронхіальну астму. Встановлено, що незалежно від строків маніфестації захворювання, у кожного третього пацієнта виявляється неконтрольований варіант бронхіальної астми. При цьому якість життя дітей із фенотипом аст-

ми пізнього початку вірогідно вища порівняно зі школярами, в яких маніфестація симптомів розпочалася до шестирічного віку.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, якість життя, фенотип.

**Вступ.** Із середини двадцятого сторіччя відзначається поступове зростання поширеності та захворюваності на бронхіальну астму (БА) у світі [1].

Існує прогноз, що до 2025 року збереження подібних тенденцій призведе до триразового збільшення кількості людей, хворих на цю патологію [2].

© С.І. Сажин, 2012

Бронхіальна астма – це захворювання, в основі якого лежить хронічне алергічне запалення бронхів, що супроводжується їх гіперсприйнятливостю та періодичними нападами утрудненого дихання або задухи внаслідок поширеної бронхіальної обструкції, зумовленої бронхоконстрикцією, гіперсекрецією слизу, набряком слизової стінки бронхів [3]. Астма охоплює діапазон гетерогенних фенотипів, які відрізняються за етіологією та патофізіологією. Для кожного визнаного фенотипу захворювання характерним є поєднання внутрішніх, зокрема генетичних, та зовнішніх чинників. На сьогоднішній день виявлено більше сотні генів, пов'язаних із алергією та астмою в різних етнічних групах [4]. Відомо також, що генетичні чинники можуть проявляти свою дію за рахунок поєднання комбінацій кількох генів, які окремо не володіють презентативним ефектом. Таким чином, неоднорідність генетичних маркерів БА та відсутність чітких взаємозв'язків моделі „ген-середовище” дозволяють розглядати БА як типове мультифакторне захворювання [5].

Згідно із сучасними міжнародними та вітчизняними настановами, які регламентують принципи базисного лікування персистувальної БА, «золотим стандартом» терапії вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) [6]. Проте повний контроль над хворобою, що передбачає відсутність будь-яких симптомів БА, при застосуванні ІГКС у дитячому віці досягається лише в 10-15 % випадків. Для решти пацієнтів характерним є частковий та незадовільний контроль над БА. Це пов'язано з низькою прихильністю до тривалої профілактичної терапії, та, ймовірно, з особливими фенотипами захворювання [7], наявність яких у дітей шкільного віку не дозволяє контролювати БА при використанні стандартних схем базисного лікування.

**Мета дослідження.** Визначити клінічну ефективність базисної терапії інгаляційними кортикостероїдами в дітей шкільного віку з фенотипом бронхіальної астми пізнього початку для покращання індивідуалізованого лікування.

**Матеріал і методи.** Для досягнення мети на базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 93 дитини, хворих на бронхіальну астму. Критеріями входження в дослідження вважали: вік дитини від 6 до 17 років, діагностована персистувальна БА, використання ІГКС як базисних лікарських засобів упродовж не менше останніх трьох місяців, наявність інформаційної згоди батьків та дітей. Критеріями невходження слугували: вік до 6 та старше 18 років; інтермітуюча БА, активне куріння більше десяти цигарок на день, тривалість захворювання менше трьох місяців, використання препаратів, які могли б вплинути на результати досліджень, діти-сироти, наявність уроджених вад розвитку бронхів та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Вивчали клінічні характеристики захворювання (частоту денних та нічних симптомів, наявність обмежень фізичної активності, кількість використання швидкодіючих  $\beta_2$ -адреноміметиків, частоту загострень). Комплексну оцінку клінічних симптомів визначали за допомогою опитувальника Asthma Control Test (ACT-тест). ACT-тест містить сім запитань (на три з яких відповідали батьки) для дітей до 11 років та п'ять питань для пацієнтів від 12 років. Відповідь на кожне питання оцінювалась від одного до п'яти балів. Загальна сума балів, що перевищувала 20, – свідчила про повний контроль, від 16 до 19 балів – про частковий контроль, 15 і менше балів – про відсутність контролю над захворюванням [8]. Додатково вивчали якість життя пацієнтів за анкетною Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) [9]. Опитувальник містить 23 питання, які охоплюють симптоми БА, обмеження активності та емоційну сферу пацієнтів. Відповідь на кожне питання оцінювалась від одного (дитина „відчуває” бронхіальну астму щоденно) до семи (хвороба не турбує) балів. У подальшому визначали середнє арифметичне значення по кожній із груп запитань.

Групоформувальною ознакою вважали вік маніфестації симптомів БА. Сформовано дві групи спостереження. До першої (I) групи увійшло 49 пацієнтів, у яких перші епізоди захворювання спостерігалися до шестирічного віку, другу (II) клінічну групу сформували 44 школярі, в яких поява симптомів БА відмічалася після шести років життя.

Загальноклінічна характеристика пацієнтів клінічних груп наведена в таблиці 1.

Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів „STATISTICA 6.0” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення [10]. Вірність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості „P”. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків, співвідношення шансів (СШ), із визначенням їх 95% довірчих інтервалів (95 % ДІ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що діти з фенотипом БА раннього початку на відміну від пацієнтів II клінічної групи характеризувалися вищою загальною захворюваністю на першому році життя ( $61,2 \pm 7,1$  % проти  $34,1 \pm 7,1$  %,  $P_{\phi} < 0,05$ ), що опосередковано проявлялося меншою кількістю дітей, яких вакцинували без порушень календаря профілактичних щеплень ( $69,4 \pm 7,0$  % проти  $90, \pm 4,3$  %,  $P_{\phi} < 0,05$ ). Не виявлено достовірних відмінностей між групами порівняння за частотою супутньої

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Хлопчики, %	Міські мешканці, %	Середній вік, роки
Перша група	49	63,3±6,9	53,1±7,1	11,6±0,6
Друга група	44	63,6±7,2	52,3±7,5	12,8±0,6
P <sub>t,φ</sub>		>0,05		

Таблиця 2

Аналіз якості життя пацієнтів груп порівняння за опитувальником RAQLQ

Шкала	I клінічна група	II клінічна група	P
Симптоми	3,9±0,3	4,4±0,3	>0,05
Активність	3,9±0,2	4,8±0,2	<0,05
Емоційна сфера	4,1±0,3	4,9±0,3	<0,05
Загальна якість життя	4,0±0,2	4,7±0,2	<0,05

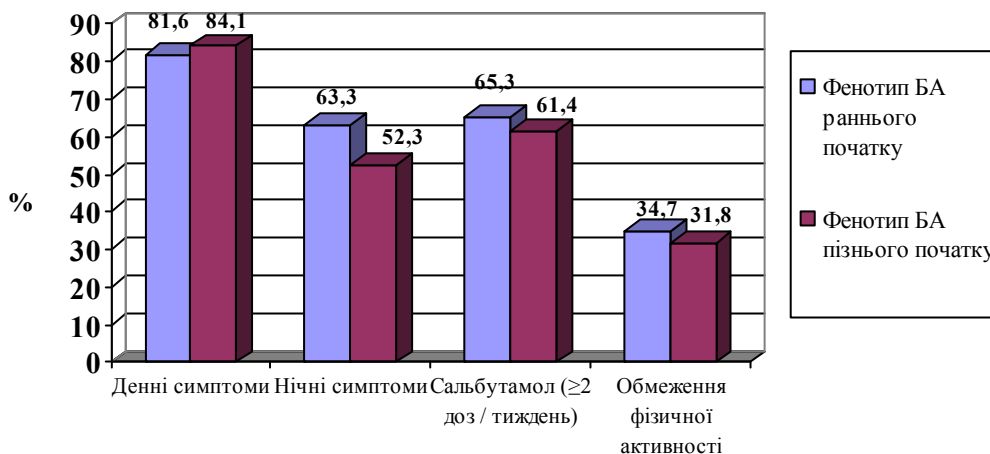


Рис. 1. Частота характерних ознак бронхіальної астми у пацієнтів I та II клінічних груп

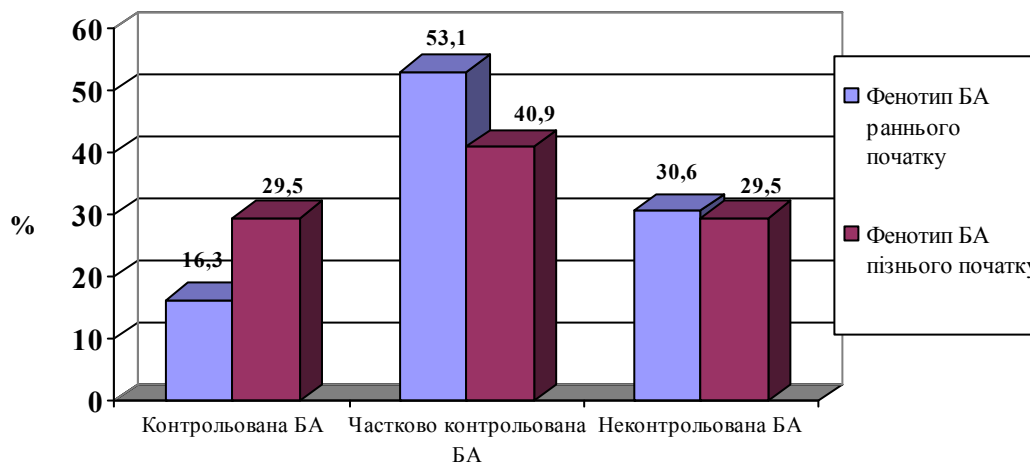


Рис. 2. Частота контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої бронхіальної астми залежно від результатів АСТ-тесту в дітей груп спостереження



алергологічної патології ( $81,6 \pm 5,5$  % та  $86,4 \pm 5,2$  % у першій та другій клінічних групах відповідно,  $P_{\phi} > 0,05$ ) та обтяженого атопічними захворюваннями анамнезу ( $71,4 \pm 6,5$  % у першій та  $68,2 \pm 7,0$  % у другій групі,  $P_{\phi} > 0,05$ ).

Незважаючи на приймання ІГКС у дітей обох груп спостереження впродовж трьох останніх місяців, спостерігали наявність загострень, які потребували госпіталізації у профільне відділення. Серед пацієнтів I клінічної групи частота загострень була дещо вищою і становила  $12,2 \pm 4,7$  %, у школярів з фенотипом БА пізнього початку –  $6,8 \pm 3,8$  %,  $P_{\phi} > 0,05$ . Частота основних симптомів БА у пацієнтів груп порівняння наведена на рис. 1.

Атрибутивний ризик наявності денних симптомів у школярів з фенотипом БА пізнього початку становив 2,5 %, ВР (1,03, 95 % ДІ 0,56-1,88) та СШ (1,19, 95 % ДІ 0,40-3,52), що вище порівняно з групою пацієнтів, у яких симптоми захворювання маніфестували до шести років. Натомість, перша клінічна група характеризувалася вищими ризиками та шансами наявності нічних симптомів (АР – 1,1 %; ВР – 1,21, 95 % ДІ 0,80-1,82; СШ – 1,57, 95 % ДІ 0,69-3,60), використання швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів більше двох разів на тиждень (АР – 3,9 %; ВР – 1,06, 95 % ДІ 0,71-1,60; СШ – 1,18, 95 % ДІ 0,51-2,76) та обмеження фізичної активності (АР – 2,9 %; ВР – 1,09, 95 % ДІ 0,73-1,63; СШ – 1,14, 95 % ДІ 0,48-2,70) порівняно з II клінічною групою. Хоча частота більшості клінічних симптомів виявилася нижчою в групі дітей із БА пізнього початку, саме серед пацієнтів II групи відмічалася вірогідно більша кількість пропусків ІГКС. Більше двох разів на тиждень не використовували протизапальних препаратів  $52,3 \pm 7,5$  % школярів із фенотипом БА пізнього початку та  $30,6 \pm 6,6$  % дітей I клінічної групи ( $P_{\phi} < 0,05$ ). Можливо, це пояснюється тим, що при БА, яка починається в старшому віці, важливу роль відіграють не «класичні» алергічні механізми розвитку запалення, а основними клітинами, які запускають каскад реакцій, є не еозинофіли, а нейтрофільні гранулоцити або лімфоцити. На ці ефекторні клітини ІГКС впливають не так активно, як на ацидофільні лейкоцити [11]. Тому кількість пропусків у другій клінічній групі не сильно впливала на клінічні прояви БА.

У I та II клінічних групах середнє значення АСТ-тесту становило  $15,83$  (95 % ДІ 14,61-17,05) та  $16,13$  (95 % ДІ 14,47-17,80),  $P > 0,05$ . Частота контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої БА залежно від результатів АСТ-тесту представлена на рис. 2.

Наведені дані свідчать про деяке переважання пацієнтів із контрольованою БА в когорті дітей із фенотипом БА пізнього початку та частково контрольованою БА серед школярів, у яких симптоми БА маніфестували впродовж перших шести років життя. Практично не відрізнялися за частотою наявності неконтрольованого варіанта БА групи порівняння. Можливо, певну частку

дітей обох груп становили пацієнти з окремим фенотипом «тяжкої астми», яким для досягнення контролю над хворобою необхідна ескалація протизапального лікування.

Результати оцінки якості життя школярів із фенотипами раннього та пізнього початку захворювання наведені в таблиці 2.

Вірогідно нижча середня кількість балів за шкалами, які визначають активність, емоційну сферу та загальну якість життя серед пацієнтів I групи, ймовірно, пов'язана з більшою тривалістю захворювання, можливо, агравацією симптомів БА перед батьками та лікарями. Натомість діти з фенотипом БА пізнього початку не завжди адекватно оцінюють свій стан, не хочуть видатися хворими серед однолітків та часто приховують наявність хронічного захворювання.

### Висновки

1. Незважаючи на застосування базисної терапії, для пацієнтів із фенотипом бронхіальної астми раннього початку характерним є вища частота загострень, нічних симптомів, використання швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів більше двох разів на тиждень та обмеження фізичної активності порівняно зі школярами, в яких маніфестація симптомів захворювання розпочалася після шести років.

2. За результатами Asthma Control Test, частота неконтрольованої бронхіальної астми практично не залежить від віку появи симптомів хвороби та становить 30,6 % та 29,5 % серед хворих на астму раннього та пізнього початку відповідно.

3. Самооцінка якості життя пацієнтів із пізнім початком бронхіальної астми є вірогідно вищою порівняно зі школярами, в яких симптоми захворювання розпочалися до шестирічного віку.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів із різними фенотипами початку бронхіальної астми.

### Література

1. Subbarao P. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors / P. Subbarao, P.J. Mandhane, M.R. Sears // CMAJ. – 2009. – Vol. 181, № 9. – P. 181-190.
2. Economic burden of asthma: a systematic review / K. Bahadori, M.M. Doyle-Waters, C. Marra [et al.] // BMC Pulmonary Med. – 2009. – Режим доступу – <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/9/24>.
3. Durrani S.R. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives / S.R. Durrani, R.K. Viswanathan, W.W. Busse // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 439-448.
4. Cookson W. Genetic risks and childhood-onset asthma / W. Cookson, M. Moffatt, D.P. Strachan // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 266-270.
5. A polymorphism controlling ORMDL3 expression is associated with asthma that is poorly controlled by current medications / R. Tavendale, D.F. Mac-

- gregor, Mukhopadhyay [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121. – P. 860-863.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2011) // Global Initiative for Asthma, 2011. – P. 38.
  7. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children / G. Stern, J. de Jongste, R. van der Valk [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 293-300.
  8. NAEPP (2007) National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III. Guidelines for the diagnosis and management of asthma [Електронний ресурс] / M.D. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute. – Date last updated: October 2007. – Режим доступу – www.nhlbi.nih.gov.
  9. Measuring quality of life in children with asthma / E.F. Juniper, G.H. Guyatt, D.H. Feeny [et al.] // Quality of Life Res. – 1996. – Vol. 5. – P. 35-46.
  10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Ленинград: Медицина, 1978. – 296 с.
  11. Безруков Л.О. Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка // Здоровье ребенка. – 2012. – № 2 (37). – С. 28-31.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ФЕНОТИПОМ ПОЗДНЕГО НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ

*С.И. Сажин*

**Резюме.** В статье проанализированы показатели контроля и уровня качества жизни детей, больных бронхиальной астмой. Установлено, что независимо от сроков манифестации болезни, у каждого третьего пациента обнаруживается неконтролируемый вариант бронхиальной астмы. При этом качество жизни детей с фенотипом астмы позднего начала достоверно выше по сравнению со школьниками, у которых манифестация симптомов началась до шестилетнего возраста.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, качество жизни, фенотип.

### CLINICAL EFFICACY OF BASIC TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH A LATE ONSET DISEASE PHENOTYPE

*S.I. Sazhin*

**Abstract.** The indices of control and the level of the quality of life of children with bronchial asthma have been analysed in the paper. It has been found out that regardless of the terms of the disease manifestation every third patient reveals an uncontrolled variant of bronchial asthma. The quality of life of children with the late onset asthma phenotype is significantly higher compared with schoolchildren in whom a manifestation of the symptoms started before the age of six.

**Key words:** bronchial asthma, children, quality of life, phenotype.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 86-90

Надійшла до редакції 05.06.2012 року

УДК 611.013.35:616-001.28

Р.В. Салютін, С.С. Паляниця

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМБРІОНАЛЬНОГО КРОВОТВОРЕННЯ У КРОЛІВ

Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, м. Київ

**Резюме.** Проведено дослідження з метою визначення характеру перебігу ембріонального кровотворення у кролів на різних стадіях гестації. Доведено, що в першому та другому триместрі вагітності в ембріональній печінці та жовчному міхурі спостерігається посилений гемопоєз із переважним еритропоєзом.

Значна кількість недиференційованих та лімфоцитоподібних клітин, які розглядаються як пул стовбуро-

вих та комітованих клітин-попередників всіх паростків кровотворення зумовлює доцільність отримання активного клітинного трансплантата саме в першому та другому триместрі.

**Ключові слова:** ембріональна печінка, кровотворення, гестація, гемопоєз, еритропоєз.

**Вступ.** В останні роки спостерігається бурхливий розвиток медичних та наукових технологій, які стосуються дослідження стовбурових клітин.

Особливу цікавість у дослідників викликають стовбурові клітини ембріофетального походження, а саме їх здатність до відновлення (заміщення) пошкоджених або втрачених клітин реципієнтного організму [1-3, 7].

Зазначимо, що будь-яке клінічне дослідження з використанням стовбурових клітин повинно пройти певні передклінічні етапи, одним з яких є моделювання за умов *in vivo* тієї або іншої патології, що зумовлює в тому числі і пошук раціонального джерела клітинного матеріалу.

Основним джерелом в ембріофетальному періоді плюрипотентних клітин є печінка та жовчний міхур, які містять значну кількість гемопоетичних і прогеніторних клітин та клітин – попередників [4].

Аналіз наукової літератури стосовно пошуку доступного та джерела клітинного матеріалу, придатного для проведення експериментальних досліджень, свідчив, що найбільш вивченим та дослідженим джерелом стовбурових клітин є печінка мишей [5].

Однак для моделювання цілої низки патологічних станів миші є невідповідним тваринним матеріалом, що потребує пошуку інших придатних для експериментальної роботи тварин, у тому числі і кролів.

У той же час наукові роботи щодо деталізації процесу кровотворення та формування пулу стовбурових клітин фетальної печінки кролів практично відсутні.

**Мета дослідження.** Дослідити склад клітинної популяції фетальної печінки і жовчного міхура та визначити оптимальний строк гестації, при якому можливо отримати активний клітинний пул.

**Матеріал і методи.** Ембріони для дослідження отримували від заздалегідь здорових тварин (кролі породи «Сірий велетень» на різних строках гестації (10, 20, 30 днів вагітності). Ембріони діставали з плідних оболонок, черевну стінку обробляли дезінфікуючим розчином, розсікали гострокінцевими ножицями і виймали печінку.

Печінку тричі промивали стерильним розчином Хенкса з антибіотиком (канаміцин або гентаміцин у кінцевій концентрації 50 од/мл), подрібнювали на фрагменти і поступово поміщали в гомогенізатор Поттера, де їх обережно роздавлювали поступовими рухами пестика для отримання гомогенної суспензії, додаючи 1-2 % розчину Хенкса.

Клітини змивали зі стінок і пестика невеликою кількістю розчину Хенкса і пропускали крізь фільтр системи для переливання крові чи кровозамінників та інфузійних розчинів (ПК-11-01, ПК-11-05) з наступним пасажем через ін'єкційні голки меншого діаметра (0,6-0,8 мм). Кількість клітин в суспензії підраховували в камері Горяєва.

Для визначення морфологічного складу клітин робили мазки суспензії і відбитки печінки, фіксували розчином Май-Грюнвальд і забарвлювали за методом Романовського.

Для ідентифікації клітин мієлоїдного й еритроїдного рядів використовували цитохімічні реакції: колір на пероксидазу [6], катіонні білки [8], фетальний і внутрішньоклітинний гемоглобін [9].

Мікроскопічний аналіз препаратів проводили на мікроскопі Біолар при збільшенні  $\times 1200$  під імерсією.

Статистичну обробку результатів проводили за методом Стьюдента-Фішера програмним комплексом STAT.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені макроскопічні дослідження показали, що на 10-й день вагітності зародок сформований, жовчний міхур добре вирізняється, на ньому помітні кровоносні судини. Це період його найвищого розвитку, коли він є органом, який постачає зародку поживні речовини.

При мікроскопічному дослідженні клітинного складу жовчного міхура (10 днів гестації) виявлено високий вміст недиференційованих бластних ( $8,43 \pm 1,69$  %) і лімфоцитоподібних ( $5,57 \pm 1,74$  %) клітин.

Недиференційовані бластні клітини досить великі за розміром із достатньо високим ядерноцитоплазматичним співвідношенням.

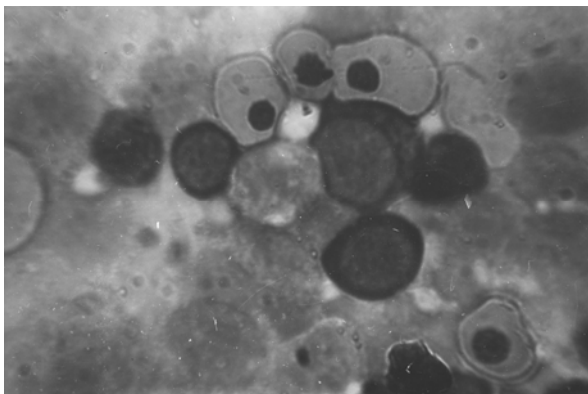


Рис. 1. Недиференційована бластна клітина. Забарвлення азур-еозином. x 1200

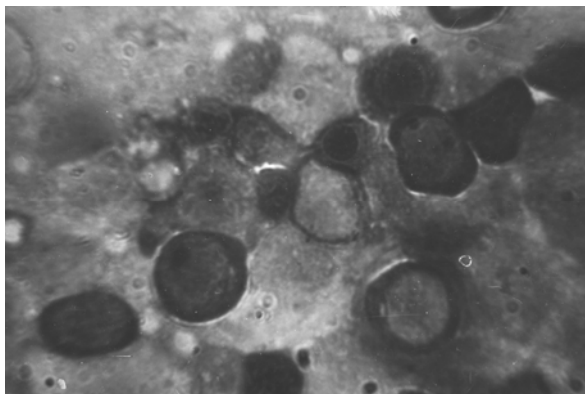


Рис. 2. Лімфоцитоподібна проеритробластна клітина. Забарвлення азур-еозином. x 1200

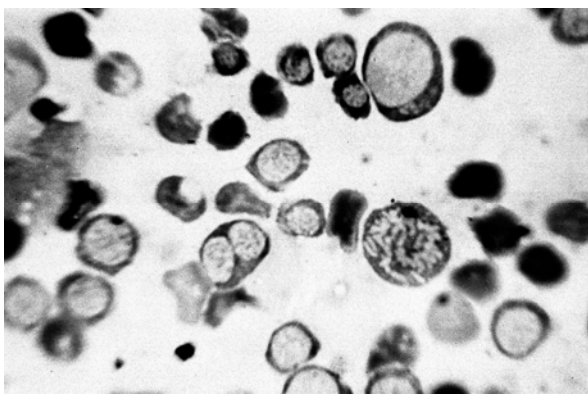


Рис. 3. Примітивні проеритробласти. Забарвлення за методом Клейнгауера та Бетке. x 1200

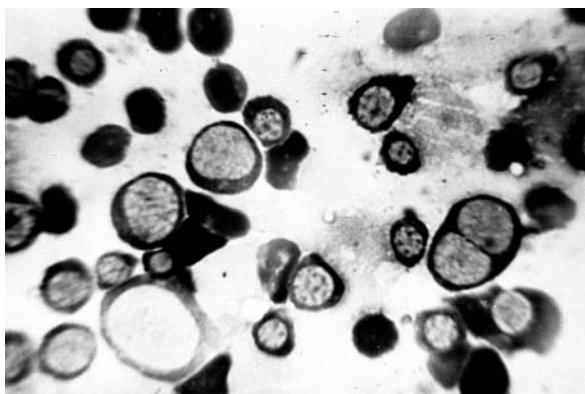


Рис. 4. Дефінітивний еритропоз. Еритроblastи I, II і III типів та еритроцити. Забарвлення азур-еозином. x 1200

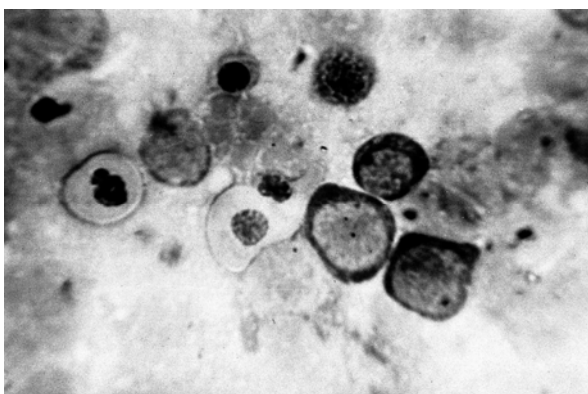


Рис. 5. Острівець Бессіса, у центрі макрофаг, оточений еритроblastами. Забарвлення азур-еозином. x 1200

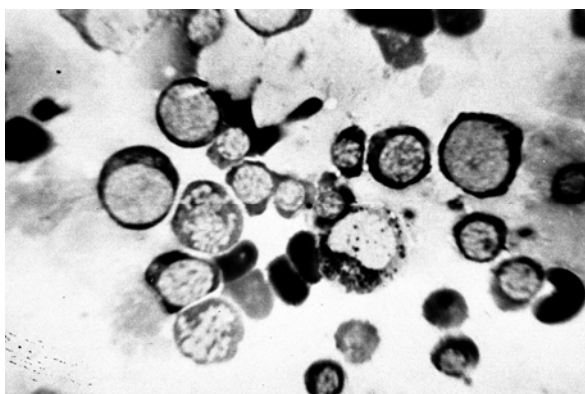


Рис. 6. Мієлобласт оточений дефінітивними еритроblastами. Забарвлення азур-еозином. x 1200

Цитоплазма вузька, базофільна, без помітних включень. Ядро з 3-4 ядерцями. Ядерний хроматин має сітчасту структуру (рис. 1).

Лімфоцитоподібні клітини діаметром від 25 мкм зі слабо базофільною цитоплазмою. Ядра округлої форми, розташовуються переважно ексцентрично. Ядерця не виразні.

Ці клітини можуть бути попередниками стовбурових клітин (рис. 2).

Основною ознакою гемопоезу раннього ембріонального періоду є переважне диференціювання стовбурових клітин по еритроїдному ряду.

У жовчному міхурі виявляються характерні для цього віку примітивні проеритробласти мегалобластичного типу: I тип –  $11,14 \pm 3,18$  %; II тип –

$11,0 \pm 1,58$  %; III тип –  $29,57 \pm 4,13$  %, еритроцитів мало –  $5,43 \pm 1,89$  %.

Примітивні проеритробласти ( $22,57 \pm 3,57$  %) мали поліхроматофільну цитоплазму, велике світле ядро з 1-3 ядерцями, примітивні еритроblastи були дещо меншого розміру зі слабо оксифільною цитоплазмою, молодим ядром, що містило щільний хроматин.

Характерною ознакою про еритроblastів є їх здатність до синтезування гемоглобіну “ембріонального” типу (рис. 3).

У відбитках жовчного міхура ембріонів у значно меншій кількості, ніж попередні клітини, визначаються моноцити ( $4,57 \pm 1,19$  %) і макрофаги ( $1,57 \pm 0,84$  %).

Останні представлені клітинами великого розміру та неправильної форми, мали світло-блакитну цитоплазму, що містила вакуолі і фагоцитозний матеріал.

Клітинне ядро молоде та характеризувалось сітчастим малюнком хроматину. Елементів гранулоцитарного ряду в цей строк дослідження не виявлено, що пов'язано зі специфічним впливом строми жовчного міхура на напрямок диференціювання гемопоетичних клітин-попередників.

У печінці ембріону кроля II періоду гестації (20 днів) кількість недиференційованих бластних і лімфоцитоподібних клітин знижується в три та п'ять разів ( $2,57 \pm 0,71$  % і  $1,0 \pm 1,85$  % відповідно) порівняно з попереднім дослідженням відбитка жовчного міхура ( $p < 0,05$ ).

Еритроїдні елементи становлять основну масу клітин: проеритробласти -  $10,28 \pm 1,45$  %; еритробласти I типу -  $12,0 \pm 2,54$  %; II типу -  $27,15 \pm 3,4$  %; III типу -  $15,0 \pm 4,02$  %; еритроцитів -  $26,0 \pm 5,43$  %.

З'являються клітини дефінітивного еритропоезу (рис. 4), з морфологічними ознаками нормобластів. За величиною вони менші мегалобластів і досягають 8-12 мкм відповідно ступеня їх зрілості.

Базофільні нормобласти починають синтезувати фетальний гемоглобін. У міру того як насичення гемоглобіном розповсюджується на всю цитоплазму, вона стає поліхроматофільною, а потім - оксифільною. Разом із гемоглобінізацією цитоплазми виникає одночасне ущільнення хроматинової сітки ядра.

Зникають ядерця, ядерна речовина приймає радикальну вичерченість, характерну для нормобласта.

Нормобласт перетворюється в еритроцит шляхом звільнення клітини від пікнотичного ядра. У цей період розвитку кількість еритроцитів значно збільшується.

У відбитках ембріональної печінки кролів II періоду гестації бачимо "острівці Бессіса". У центрі острівця визначали макрофаг, що містив у цитоплазмі пікнотичні чи дегенеративно змінені ядра еритробластів.

Оточуючі еритробласти ортохроматофільні чи поліхроматофільні, але не базофільні (рис. 5).

Поряд із дефінітивними, деякий час ще продовжує здійснюватись і примітивний еритропоез. Елементи даних рядів відрізняються один від одного не тільки морфологічно, але й типом синтезуючого гемоглобіну.

В ембріональній печінці кроля 20-денного розвитку відсутні зрілі форми гранулоцитопоезу, гранулоцитарний паросток представлений мієлобластами ( $0,43 \pm 0,39$  %) і мієлоцитами ( $0,14 \pm 0,27$  %).

Мієлобласт має велике ядро, що оточене вузьким обідком базофільної цитоплазми, у ньому 2-5 ядерця. Характерною ознакою є зернистість у цитоплазмі мієлобласта (рис. 6).

У мієлоцитах завершується дозрівання специфічної зернистості. Мієлоцит досягає 13-15 мкм і

більше. Ядро округлої форми, цитоплазма фіолетово-рожевого кольору.

Кількість моноцитів і макрофагів майже не змінюється порівняно із жовчним міхуром, їх стає  $3,14 \pm 0,99$  % і  $1,29 \pm 0,69$  % відповідно. Генетична близькість цих елементів підтверджується також ідентичністю цитохімічних ознак.

На 30-у добу дослідження в ембріональній печінці виявляються переважно еритроцити, кількість яких поступово збільшується та становить  $42,14 \pm 3,48$  %.

Окрім того, збільшується відсоток моноцитів та макрофагів ( $p < 0,05$ ), клітини мієлоїдного паростка в популяції одиничні. Зазначені зміни свідчать про диференціацію клітинного складу ембріональної печінки та наявність еритропоезу дефінітивного типу.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що в ембріональній печінці кролів у першому і другому триместрі вагітності спостерігається посилений гемопоєз з перевагою еритропоезу.

Клітини дефінітивного еритропоезу поступово змінюють примітивні до кінця другого періоду вагітності.

Наявність великої кількості недиференційованих і лімфоцитоподібних клітин, які можна розглядати як пул стовбурових та комітованих клітин-попередників всіх паростків кровотворення, робить дану популяцію клітин придатною для моделювання різноманітних порушень гемопоєзу в кролів.

### Висновки

1. Встановлено, що в першому періоді гестації активне кровотворення проходить у жовчному міхурі та на початку другого розпочинається в печінці.

2. Характерною ознакою клітинного пулу першого та другого періоду гестації є наявність недиференційованих бластних і лімфоцитоподібних клітин, а також клітин мегалобластичного типу на різних стадіях диференціювання та синтезу «ембріонального» гемоглобіну.

3. Клітинний пул третього періоду гестації характеризувався збільшенням кількості без'ядерних еритроцитів, моноцитів, макрофагів та переважним еритропоезом дефінітивного типу.

4. Враховуючи характерні особливості клітинного пулу ембріональної печінки на різних стадіях розвитку, найбільш сприятливим періодом для отримання активного клітинного трансплантата є 10-20-а доба гестації.

5. Характерні особливості клітин ембріональної печінки кролів дозволяють використовувати дані тварин для експериментального моделювання з вивченням механізму дії клітинного трансплантата на організм реципієнта.

### Література

1. Кухарчук О.Л. Ствобурові клітини фетальної печінки: проблеми ідентифікації та проблеми застосування у практичній медицині /

- О.Л. Кухарчук, Т.М. Ганжа // Трансплантологія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 147-150.
2. Салютін Р.В. Імуногістохімічна характеристика ангіогенезу після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки людини в умовах експериментальної ішемії / Р.В. Салютін // Трансплантологія. – 2009/2010. – С. 67-74
  3. Смикодуб О.І. Лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу в дебюті захворювання ембріональними стовбуровими клітинами / О.І. Смикодуб, А.В. Новицька // Трансплантологія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 278-282.
  4. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки : эксперимент, теория, клиника / Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. – Черновцы: Золоті літаври, 2004. – 505 с.
  5. Dzierzak E. Mouse embryonic haemopoiesis / E. Dzierzak, A. Medinsky // Trends Genetic. – 1995. – Vol. 9. – P. 228-236.
  6. Langerova A.L. Quantitative study on interactions of cellular grafts in mouse radiation chimeras / A.L. Langerova // Folia Biol. – Praha. – 1963. – Vol. 9. – P. 196-201.
  7. Cryopreserved fetal liver cell transplantation in rat with CCl4-induced cirrhosis / O. Ochenasko, N. Volkova, S. Mazur [et al.] // Cell transplantation. – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 23-33.
  8. Santos G.W. Immunosuppression for clinical marrow transplantation / G.W. Santos // Lomin. Hematol. – 1974. – Vol. 11. – P. 341-391.
  9. Long survival and immunologic reconstitution following transplantation with syngeneic or allogeneic fetal liver neonatal spleen cells / E.I. Yunis, G. Fernandes, J. Smith [et al.] // Transplant. Proc. – 1976. – Vol. 8, № 4. – P. 521-525.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМБРИОНАЛЬНОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ КРОЛИКОВ

*Р.В. Салютин, С.С. Паляница*

**Резюме.** Изучены особенности эмбрионального кроветворения у кроликов на разных стадиях гестации. Установлено, что в первом и втором триместрах беременности в эмбриональной печени и желчном пузыре имеет место выраженный гемопоэз с преобладанием эритропоэза.

Значительное количество недифференцированных и лимфоцитоподобных клеток, которые рассматриваются как пул стволовых и коммитированных клеток – предшественников всех ростков кроветворения обуславливает целесообразность получения клеточного трансплантата именно в первом и втором триместре.

**Ключевые слова:** эмбриональная печень, кроветворение, гестация, гемопоэз, эритропоэз.

### CHARACTERISTIC OF EMBRYONAL HEMATOGENESIS IN RABBITS

*R.V. Salutin, S.S. Paliaytsia*

**Abstract.** The features of embryonic hematogenesis in rabbits are studied at different stages of gestation. It is corroborated that in the first and second trimesters of pregnancy enhanced hemogenesis with the predominance of erythrogenesis, is observed in the embryonic liver and gallbladder. A significant number of undifferentiated and lymphocyte-like cells regarded as a pool of stem and committed cells-predecessors of all sprouts of hematogenesis, stipulate the expediency of receiving an active cellular transplant exactly in the first and second trimester.

**Key words:** embryonal liver, hematogenesis, gestation, hemogenesis, erythrogenesis.

Coordinating Center of Transplantating Organs, Tissues and Cells  
of the Ministry of Health Protection of Ukraine (Kyiv)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 91-94

Надійшла до редакції 08.06.2012 року

УДК 616.127:577.151-02:616.12:616.43]-092.9

Г.С. Сатурська, Н.Я. Потіха, В.Є. Пелих

**ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕНСИВНОСТІ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГІДРОЛІЗУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ В УМОВАХ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ ТА ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

**Резюме.** У роботі представлені результати досліджень інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді щурів фотоелектроколориметричним методом при моделюванні дифузного кардіосклерозу та мерказолілового гіпотиреозу. Описано деякі особливості даного методу, що дозволяє використовувати його для досліджень інтенсивності ферментатив-

ного гідролізу ацетилхоліну в тканині міокарда. Виявлено статеві та вікові відмінності загальної холінестеразної активності міокарда в різних відділах серця при даних експериментальних моделях.

**Ключові слова:** серце, ацетилхолінестераза, гіпотиреоз, дифузний кардіосклероз.

**Вступ.** Протягом останніх десятиліть набуває більшої актуальності проблема регуляції серцевої діяльності автономною нервовою системою в умовах розвитку патології серця. Медіатору парасимпатичної ланки ацетилхоліну (АХ) належить провідна роль у передачі нервового збудження, передусім у холінергічних синапсах [1]. Вивчення його метаболізму, а особливо інтенсивності ферментативного гідролізу, є важливим предметом досліджень у галузі сучасної медицини.

Інтенсивність ферментативного гідролізу АХ оцінюють за загальною холінестеразною активністю міокарда (ЗХЕА). Саме ЗХЕА міокарда є чинником, який визначає інтенсивність парасимпатичних впливів на серце і робочу концентрацію АХ у синапсах інтрамуральних гангліїв, а також між закінченням постгангліонарних волокон і клітинами провідної системи серця. Активність ферментативного гідролізу АХ впливає на ефективність вагусної імпульсації, регулюючи кількість нейротрансмітера, що досягає постсинаптичної мембрани [6, 7]. Вона – своєрідний обмежувач надмірної парасимпатичної імпульсації на пейсмекери синоатріального вузла.

**Мета дослідження.** Вивчити та аналізувати результати дослідження ЗХЕА передсердь і шлуночків міокарда статевонезрілих та статевозрілих щурів різної статі, отриманих модифікованим фотоелектроколориметричним методом, при моделюванні дифузного кардіосклерозу та гіпотиреозу.

**Матеріал і методи.** Активність ферментативного гідролізу АХ визначали в міокарді передсердь та шлуночків модифікованим методом, адаптованим для визначення ЗХЕА у тканинах, беручи за основу методику визначення активності холінестерази на фотоелектроколориметрі (Дж. Флейшера і Е. Поупе в модифікації Н.Н. Пушкіної і Н.В. Клімкіної) [2]. Враховуючи власний досвід, отриманий у результаті досліджень ЗХЕА міокарда при експериментальних моделях серцевої та ендокринної патології, внесено деякі технічні зміни і доповнення, які, власне, дозволяють використовувати дану методику для вивчення ЗХЕА в різних тканинах, а не тільки в цільній крові, де відображається сумарна активність си-

роваткової холінестерази (бутирилхолінестераза, псевдохолінестераза) та еритроцитарної холінестерази (справжня ацетилхолінестераза). На відміну від вищезгаданого методу, який слугував прототипом, при визначенні ЗХЕА тканини міокарда особливу увагу слід звернути на етап приготування гомогенату міокарда, на якому серце потрібно ретельно відмивати від крові фізіологічним розчином натрію хлориду для того, щоб на результати не впливала наявність сироваткової та еритроцитарної холінестерази, а також пропустити етап додавання розчину сапоніну, який викликає гемолиз еритроцитів.

Визначення активності холінестераз проводять по кількості негідролізованого АХ, яку вимірюють при дії лужного розчину гідроксиламінохлориду з утворенням ацетилгідроксамової кислоти, яка в кислому розчині дає з хлорним залізом кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення залежить від концентрації негідролізованого АХ. 10 % гомогенат тканини передсердь і шлуночків (окремо) серця на основі фосфатного буфера (рН=7,2) екстрагували 1 год при кімнатній температурі, 30 хв центрифугували при 3000 об./хв і використовували надосадову рідину. Контрольна і дослідна пробірки містили по 0,8 мл бідистильованої води та 0,2 мл екстракту. У дослідну пробірку додавали ще 1 мл 0,07 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготовленого на основі фосфатного буфера, що містив 4 мкмоль АХ. Проби інкубували 1 год у термостаті при температурі 38 °С. Далі, у дослідну пробірку для припинення реакції, додавали 4 мл лужного гідроксиламіну, ретельно перемішуючи, а вміст контрольної переливали в заготовлену пробірку з сумішшю 4 мл лужного гідроксиламіну і 1 мл 0,07 % розчину АХ хлориду. Через 3 хв послідовно вводили по 2 мл HCl та FeCl<sub>3</sub>, а ще через 10 хв фільтрат фотоколориметрували при довжині хвилі 540 нм. Контроль на колір реактивів містив усі реагенти, додані в зворотному порядку. Спочатку розраховували відсоток гідролізу АХ за формулою:  $ВГ = (E_K - E_D) / E_K \cdot 100$ , де ВГ – відсоток гідролізу АХ; E<sub>K</sub> – екстинція контролю; E<sub>D</sub> – екстинція дослідної проби. Потім визначали кількість гід-

ролізованого АХ у ммоль/(кг·год), що була пропорційною активності гідролізу, знаючи, що 1 мл 0,07 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготовленого на основі фосфатного буфера, містив 4 ммоль АХ.

За вищевказаною методикою нами проведено дослідження ЗХЕА міокарда передсердь і шлуночків щурів в умовах двох експериментальних моделей: дифузного кардіосклерозу (ДКС) (статевозрілі тварини) та гіпотиреозу, викликаному згодовуванням мерказолілу в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 10 діб (статевонезрілі тварини) [3].

При моделюванні ДКС досліди провели на 48 статевозрілих білих нелінійних щурах різної статі віком 4,0-5,0 місяця, яких розподілили на шість груп. Дві групи тварин слугували контролем (самці і самки), а решту тварин було взято для моделювання ДКС, яким проводилося дослідження інтенсивності ферментативного гідролізу АХ у ранньому періоді розвитку патології (на 1 та 24 год з моменту останнього уведення препаратів).

Експериментальний гіпотиреоз моделювали на 40 статевонезрілих щурах-самцях, віком 1,5-2,0 місяця, шляхом перорального уведення мерказолілу в дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 10 діб. Група контрольних статевонезрілих щурів-самців складала 20 тварин.

Усі експерименти проводилися з дотриманням принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [4]. Результати оброблено параметричними методами варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При дослідженні ферментативного гідролізу АХ за ЗХЕА передсердь і шлуночків в умовах розвитку ДКС встановлено, що на 1 год розвитку ДКС ЗХЕА передсердь самців зменшилась на 6,3 % ( $p < 0,02$ ) (рис. 1), а через добу – на 13,5 % ( $p < 0,002$ ).

У міокарді шлуночків самців на 1 год моделювання ДКС пригнічення активності гідролізу АХ становило 12,7 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 2), а через 24 год – 39,3 % ( $p < 0,001$ ).

ЗХЕА самок в умовах розвитку патології змінювалася однонапрявлено з відповідним показником самців, проте більш виражено. На 1 год моделювання ДКС ЗХЕА передсердь у самок зменшилась на 14,6 % ( $p < 0,01$ ), а через 24 год – на 22,6 % ( $p < 0,001$ ). У міокарді шлуночків самок, яким моделювали ДКС, на 1 год розвитку патології спостерігалось зменшення ЗХЕА на 24,3 % ( $p < 0,01$ ). Показник ЗХЕА продовжував зменшуватися до 24 год моделювання даної патології і був меншим від аналогічного показника контрольних самок на 57,5 % ( $p < 0,001$ ).

Цікавим виявився результат аналізу ЗХЕА у різних відділах серця. Так, у контрольних самців

спостерігалася більша ЗХЕА у передсердях на 30,8 % ( $p < 0,001$ ), а в контрольних самок – на 56,6 % ( $p < 0,001$ ). Це вказує на те, що ЗХЕА міокарда зменшувалася в напрямку від передсердь до шлуночків відповідно до густоти заліяння нервових структур у даних відділах серця.

Дана серія експериментів підтвердила також деякі статеві відмінності в метаболізмі АХ, зокрема, в активності ферментативного гідролізу парасимпатичного медіатора. ЗХЕА міокарда передсердь у групі контрольних статевозрілих самок була на 10,1 % ( $p < 0,01$ ) більшою, ніж у самців (рис. 1). Аналіз ЗХЕА міокарда шлуночків контрольних тварин показав, що в групі самок ЗХЕА виявилася меншою, ніж у самців на 8 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Ця статеві відмінність проявляється і в умовах патології, адже порівняння ЗХЕА міокарда між тваринами різної статі в умовах початкового періоду розвитку ДКС показало, що в самок спостерігалось більш виражене пригнічення інтенсивності ферментативного гідролізу АХ у міокарді передсердь і шлуночків, ніж у самців. Це лежить в основі деяких статевих патогенетичних особливостей перебігу модельованої патології.

У серії досліджень ЗХЕА міокарда при моделюванні мерказолілового гіпотиреозу в статевонезрілих щурів отримані результати також продемонстрували неоднорідність передсердь і шлуночків за їх ферментативними характеристиками. У контрольних тварин міокард передсердь розщеплював АХ із швидкістю  $75,0 \pm 5,3$  ммоль/год у перерахунку на 1 кг маси досліджуваної тканини. ЗХЕА шлуночків виявилася нижчою, порівняно з передсердями, в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

У динаміці експериментального гіпотиреозу відмічалось підвищення інтенсивності ферментативного гідролізу АХ передсердь і шлуночків, особливо на 5-у добу експерименту, коли ЗХЕА в передсердях зросла на 70,9 % ( $p < 0,001$ ), порівняно з контролем, а в шлуночках – на 105,3 % ( $p < 0,001$ ). Подальший розвиток патології, незважаючи на насичення організму щурів мерказолілом, супроводжувався поступовим зменшенням інтенсивності ферментативного гідролізу АХ. Так, на 10-у добу гіпотиреозу ЗХЕА передсердь зменшилась на 9,7 % ( $p < 0,01$ ), але перевищувала показник контролю на 54,4 % ( $p < 0,001$ ).

Щодо вікових особливостей активності досліджуваного ферменту, то в статевонезрілих щурів-самців ЗХЕА передсердь виявилася нижчою, ніж у статевозрілих в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), у шлуночках – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ). Відомо, що парасимпатичний відділ автономної нервової системи остаточно дозріває в постнатальному періоді [5]. Зокрема, зростає сумарна активність холінестерази міокарда і відбувається перебудова ферментативної системи. Так, у щурів протягом перших чотирьох діб після народження в тканині атріовентрикулярного вузла міститься переважно бутирилхолінестераза, і лише після 12-ї доби починає домінувати ацетилхолінестераза. Саме в



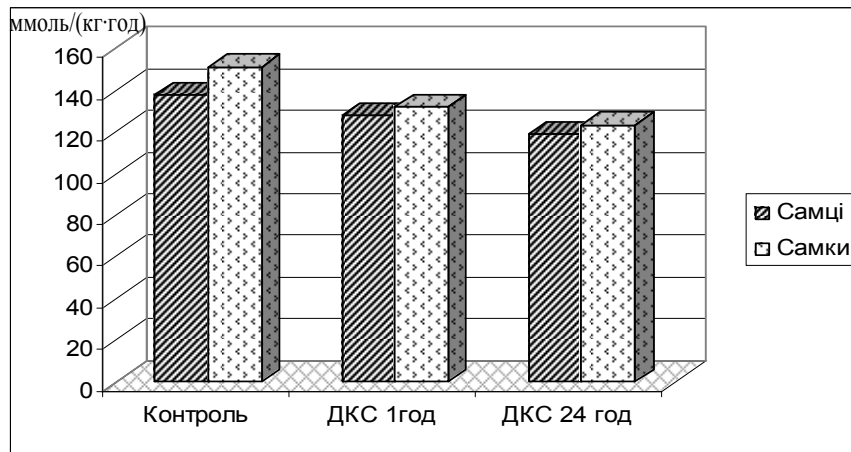


Рис. 1. Загальна холінестеразна активність міокарда передсердь статевозрілих самців і самок щурів при моделюванні дифузного кардіосклерозу

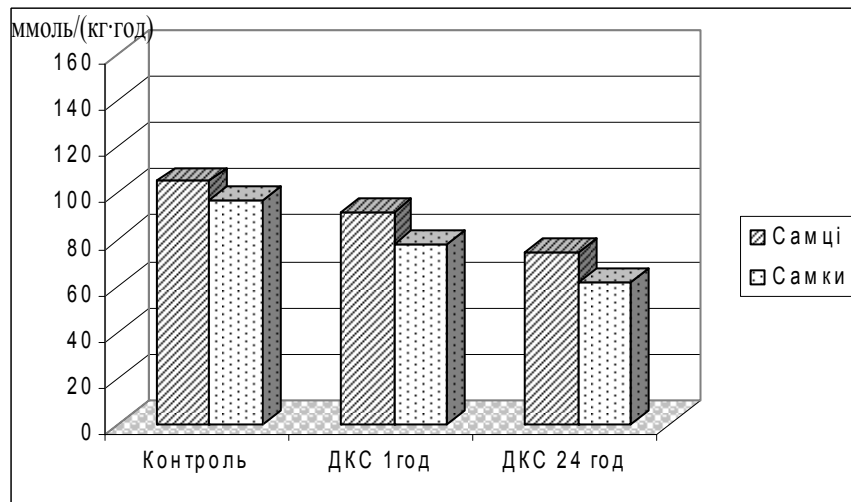


Рис. 2. Загальна холінестеразна активність міокарда шлуночків статевозрілих самців і самок щурів при моделюванні дифузного кардіосклерозу

цей період у міокарді правого передсердя з'являються нервові волокна, зв'язані з атріовентрикулярним вузлом.

### Висновки

1. Фотоелектроколориметричний метод визначення загальної холінестеразної активності міокарда є доступним, надійним і дуже інформативним методом оцінки інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді щурів і може використовуватися при експериментальних дослідженнях серцевої та ендокринної патології.

2. Моделювання дифузного кардіосклерозу у статевозрілих щурів супроводжується зменшенням активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків у ранньому періоді розвитку даної патології.

3. Існує статеві відмінності у зміні метаболізму ацетилхоліну в ранньому періоді дифузного кардіосклерозу, що проявляється більш вираженим пригніченням загальної холінестеразної активності міокарда в міокарді передсердь і шлуночків самок, ніж самців.

4. Виявлено нижчий рівень обміну ацетилхоліну в серці статевонезрілих щурів, порівняно з

дорослими, що свідчить про незавершеність у них формування холінергічних механізмів регуляції серцевої діяльності.

**Перспективи подальших досліджень.** Вважаємо доцільним проведення подальших досліджень інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді щурів у статевому та віковому аспектах при моделюванні ендокринної патології та серцевої патології. Для комплексної оцінки метаболічних процесів у міокарді в умовах досліджуваної патології необхідно також дослідити вміст ацетилхоліну.

### Література

1. Тучек С. Синтез ацетилхоліна в нейронах / С. Тучек. – М.: Мир, 1981. – 284 с.
2. Пушкина Н. Н. Биохимические методы исследования / Н.Н. Пушкина. – М.: Наука, 1963. – 223 с.
3. Пат. 66297 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / Хара М.Р., Боднар Я.Я., Сатурська Г.С., Пелих В.Є.; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. університет ім. І.Я. Горбачевсько-

- го. – №u2011 08088; заявл. 29.06.11; опубл. 26.12.11. Бюл. № 24.
4. Резніков О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О.Г. Резніков // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
  5. Vlk J. Pre- and postnatal development of the autonomic innervation of the heart in rats / J. Vlk // Cesk. Fysiol. – 1989. – Vol. 38, № 3. – P. 199-221.
  6. Localization of molecules related to cholinergic signaling in eggs and zygotes of the sea urchin, *Paracentrotus lividus* / P. Piomboni, B. Baccetti, E. Moretti [et al.] // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. – 2001. – Vol. 33, № 1-2. – P. 187-193.
  7. Duysen E.G. Induction of plasma acetylcholinesterase activity in mice challenged with organophosphorus poisons / E.G. Duysen, O. Lockridge // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – Vol. 255, № 2. – P. 214-220.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА АЦЕТИЛХОЛИНА В МИОКАРДЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ И ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

*Г.С. Сатурская, Н.Я. Потиха, В.Е. Пельх*

**Резюме.** В работе представлены результаты исследований интенсивности ферментативного гидролиза ацетилхолина в миокарде крыс фотоэлектроколориметрическим методом при моделировании диффузного кардиосклероза и мерказолилового гипотиреоза. Описаны некоторые особенности данного метода, что позволяет использовать его для исследований интенсивности ферментативного гидролиза ацетилхолина в ткани миокарда. Выявлены половые и возрастные различия общей холинэстеразной активности миокарда в различных отделах сердца при данных экспериментальных моделях.

**Ключевые слова:** сердце, ацетилхолинэстераза, гипотиреоз, диффузный кардиосклероз.

### DETERMINATION OF THE INTENSITY OF ACETYL CHOLINE ENZYMATIC HYDROLYSIS IN THE RAT MYOCARDIUM UNDER THE CONDITIONS OF CARDIAC AND ENDOCRINE PATHOLOGY

*H.S. Satures'ka, N.Ya. Potikha, V.Ye. Pelykh*

**Abstract.** The results of an investigation of the intensity of acetyl choline enzymatic hydrolysis in the rat myocardium by means of the photoelectrocolorimetric method, while modelling diffuse cardiosclerosis and merkazolil hypothyroidism, are presented in this paper. Some features of this method are described, enabling to use this method for investigations of the intensity of acetyl choline enzymatic hydrolysis in the myocardial tissue. Sex and age differences of the total cholinesterase activity of the myocardium have been revealed in different parts of the heart in these particular experimental models.

**Key words:** heart, acetylcholinesterase, hypothyroidism, diffuse cardiosclerosis.

SHEE "State Medical University Named after I.Ya. Horbachevskyi" (Ternopil')

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 95-98

Надійшла до редакції 20.04.2012 року

УДК 616.127;615.224;577.124

В.В. Сачок<sup>1</sup>, Л.Л. Аршиннікова<sup>2</sup>

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ АМЛОДИПІНУ ТА ДИМЕОДИПІНУ НА ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

<sup>1</sup>ДУ „Інститут фармакології та токсикології НАМН України”, м. Київ,<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** Отримані експериментальні дані показали здатність антагоністів кальцію третього покоління похідних 1,4-дигідропіридину-амлодипіну (1,5 мг/кг) чи димедипіну (1,5 мг/кг) відновлювати рівень аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) та показники

енергетичного гомеостазу в серці щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії.

**Ключові слова:** димедипін, амлодипін, АТФ, АДФ, АМФ, серце.

**Вступ.** Використання доксорубіцину для лікування онкологічних захворювань пов'язано з ризиком розвитку в пацієнтів серцево-судинних ускладнень: аритмій, перикардитів, міокардитів, кардіоміопатій, дисфункції лівого шлуночка, гострої та хронічної серцевої недостатності. Виразність кардіотоксичності доксорубіцину залежить від його дози та кумулятивної дії, внаслідок чого можуть виникати структурні і, як правило, незворотні зміни в кардіоміоцитах [6, 7, 8].

Патогенез розвитку серцевої патології при доксорубіциновій інтоксикації має різноманітний характер. Пошкодження міокарда відбувається за рахунок утворення активних форм кисню і вільних радикалів, підвищення внутрішньоклітинного рівня заліза, пошкодження мембран клітин, порушення скорочення саркомера, клітинного та мітохондріального кальцієвого гомеостазу, розвитку апоптозу та некрозу кардіоміоцитів. Перераховані механізми патогенезу сприяють негативним змінам в енергетичному метаболізмі кардіоміоцитів із розвитком енергодефіциту міокарда [7, 10, 12].

Блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду блокують потенціалзалежні кальцієві канали L-типу в кардіоміоцитах, у гладеньких м'язках судин серця, знижують надходження та концентрацію іонів кальцію в клітинах, тим самим сприяють зменшенню контрактири міофібрил, споживанню енергії, збільшенню надходження кисню до міокарда завдяки дилатації судин. Амлодипін володіє також антиоксидантними властивостями за рахунок спорідненості до ліпідного шару мембран клітин, що гальмує перекисне окиснення ліпідів, утворення активних форм кисню та розвиток апоптозу кардіоміоцитів [11].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив блокаторів кальцієвих каналів третього покоління похідних 1,4-дигідропіридину-амлодипіну і нового фторвмісного похідного димедипіну на енергетичний обмін міокарда у щурів за умов експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії та оцінити ефективність дії димедипіну порівняно з референтним препаратом амлодипіном.

**Матеріал і методи.** Досліди проведено на нелінійних щурах (n=81) обох статей масою тіла 168,82±10,44 г. Тварини були розподілені на чотири групи: 1-ша група (n=11) – інтактні тварини, 2-га

(n=30) – контрольні щури з моделлю доксорубіцинової кардіоміопатії (ДК), 3-тя (n=20) – дослідна група щурів з моделлю ДК, ліковані амлодипіном, 4-та (n=20) – тварини з ДК, ліковані димедипіном. Патологію викликали шляхом в/ч введення доксорубіцину гідрохлориду (Україна, ВАТ «Київмедпрепарат») у дозі 5 мг/кг маси тіла щурів один раз на тиждень упродовж чотирьох тижнів [1]. Тварин починали лікувати після третього введення доксорубіцину гідрохлориду амлодипіном у дозі 1,5 мг/кг маси тіла тварин (Україна, ТОВ «ФК «Здоров'я») чи димедипіном у дозі 1,5 мг/кг маси тіла тварин (Україна, ЗАТ НВЦ «Борцаг. хім. – фарм. завод») [4] в/ш через зонд один раз на добу. Доза амлодипіну та димедипіну відповідала шестикратному зменшенню 1/100 ЛД<sub>50</sub>. З урахуванням вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою» (м. Страсбург, 1986), тварин виводили з експерименту на 35-ту та 42-гу добу. Після декапітації у щурів розтинали грудну клітку, видаляли серце, з подальшим відмиванням від крові охолодженим розчином 0,9 % КСІ, висушували фільтрувальним папером та заморожували у рідкому азоті [5].

Після гомогенізації тканини серця досліджувався рівень вільних аденінуклотидів (АТФ, АДФ, АМФ), котрі визначали у безбілковому перхлорному екстракті 1:4 (0,6 М НСІО<sub>4</sub>), нейтралізованому 5 М К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> за допомогою методу високоевольтного електрофорезу на папері, з подальшою спектрофотометрією (СФ-26) при довжині хвиль 260 та 290 нм [9]. Розраховували показники енергетичного гомеостазу: суму аденілових нуклеотидів (Σ АН); енергетичний потенціал (ЕП):  $ЕП = [АТФ] / [АДФ]$ ; індекс фосфорилування (ІФ):  $ІФ = [АТФ] / [АДФ] + [АМФ]$ ; термодинамічний контроль дихання (ТКД):  $ТКД = [АДФ] / [АМФ]$ ; енергетичний заряд (ЕЗ) клітини – енергетичний заряд Аткинсона:  $ЕЗ = [АТФ] + [1/2 АДФ] / [АТФ] + [АДФ] + [АМФ]$ ; порівняльний коефіцієнт (K<sub>пор</sub>):  $K_{пор} = [АТФ] + [АМФ] / [АДФ]$  [2].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою комп'ютерної програми «MSExcel – 2007» (Microsoft Corp., USA). При попарному порівнянні використовували поправку Бонферроні [3].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи дані експериментального досліджен-

Таблиця

Вплив амлодипіну(1,5мг/кг) та димеодипіну(1,5мг/кг) на рівень аденілових нуклеотидів (мкмоль/г) і показники енергетичного обміну (відн. од.) у тканині серця щурів при доксорубциновій кардіоміопатії (ДК) (M±m)

Показники	Інтактні (n=11)	Контроль, ДК (n=5-6)		ДК+амлодипін (n=4-5)		ДК + димеодипін (n=5)	
		35-га доба	42-га доба	35-га доба	42-га доба	35-га доба	42-га доба
АТФ	2,99±0,14	1,1±0,07*	0,97±0,09*	2,49±0,2 <sup>#</sup>	2,34±0,2 <sup>#</sup>	2,37±0,2 <sup>#</sup>	2,38±0,2 <sup>#</sup>
АДФ	2,18±0,13	1,37±0,1*	1,28±0,17*	2,47±0,1 <sup>#</sup>	2,01±0,15 <sup>#</sup>	2,17±0,06 <sup>#</sup>	2,1±0,2 <sup>#</sup>
АМФ	1,2±0,09	0,83±0,09*	0,84±0,1*	1,45±0,14 <sup>#</sup>	1,37±0,1 <sup>#</sup>	1,49±0,19 <sup>#</sup>	1,26±0,09 <sup>#</sup>
ΣАН	6,38±0,27	3,3±0,25*	3,1±0,34*	6,42±0,35 <sup>#</sup>	5,73±0,18 <sup>#</sup>	6,03±0,37 <sup>#</sup>	5,74±0,47 <sup>#</sup>
ЕЗ	0,64±0,01	0,53±0,01*	0,52±0,01*	0,58±0,01 <sup>*#</sup>	0,58±0,01 <sup>*#</sup>	0,57±0,01 <sup>*#</sup>	0,59±0,01 <sup>*#</sup>
ЕП	1,4±0,07	0,8±0,03*	0,79±0,06*	1,0±0,04 <sup>#</sup>	1,19±0,1 <sup>#</sup>	1,09±0,07 <sup>*#</sup>	1,14±0,03 <sup>*#</sup>
ТКД	1,89±0,16	1,69±0,16	1,54±0,16	1,77±0,2	1,52±0,24	1,54±0,19	1,69±0,2
ІФ	0,9±0,04	0,5±0,02*	0,47±0,03*	0,63±0,04 <sup>*#</sup>	0,69±0,06 <sup>*#</sup>	0,65±0,05 <sup>*#</sup>	0,71±0,04 <sup>*#</sup>
К <sub>ПОР</sub>	1,97±0,1	1,4±0,08*	1,47±0,1*	1,6±0,06*	1,9±0,2	1,77±0,1 <sup>#</sup>	1,76±0,08

Примітка. \* – вірогідність порівняно з інтактними тваринами P≤0,05; # – вірогідність відмінностей порівняно з контролем P≤0,05

ня, які представлені в таблиці, встановлено, що при моделюванні доксорубіцинової патології в серці щурів розвивається дисбаланс у системі АТФ – АДФ – АМФ. Так, на всіх етапах досліджень (35-та та 42-га доба) у контрольних групах щурів з ДК порівняно з інтактними тваринами вірогідно знижується рівень АТФ у середньому в три рази, АДФ – 1,6 рази, АМФ – 1,4 рази. Уведення тваринам амлодипіну або димеодипіну запобігає зниженню рівня пулу аденолових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) у міокарді щурів з модельованою патологією. Про це свідчить вірогідне ( $P < 0,05$ ) підвищення вмісту макроергів в усі терміни досліджень порівняно з відповідними контрольними групами та майже наближення цих показників до рівня інтактних тварин.

Для більш детального аналізу енергетичного гомеостазу в щурів із викликану патологією розраховуються показники процесів енергетично-го синтезу та витрат у міокарді.

Про енергетичний стан клітин у цілому свідчить енергетичний заряд клітин (ЕЗ), котрий у контрольних групах тварин упродовж усіх етапів досліджень знаходиться вірогідно ( $P < 0,05$ ) зниженим порівняно з інтактними тваринами. Після проведеного лікування амлодипіном чи димеодипіном у дослідних групах вірогідно підвищується ЕЗ на 35-ту та 42-гу добу спостережень порівняно з контрольними групами, але залишається вірогідно ( $P < 0,05$ ) зниженим по відношенню до інтактних тварин.

Аналізуючи дані величини енергетичного потенціалу (ЕП) в контрольних щурів із ДК, цей показник знижується впродовж експерименту в середньому на 43 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про порушення швидкості дихання в мітохондріях кардіоміоцитів. Застосування амлодипіну чи димеодипіну в щурів на тлі викликані патології сприяє вірогідному ( $P < 0,05$ ) збільшенню показника ЕП упродовж експерименту порівняно з контрольними тваринами. Наприкінці експерименту (42-га доба) застосування амлодипіну призвело до наближення показника ЕП до рівня інтактних тварин. У тварин, які отримували димеодипін, показник ЕП на всіх етапах досліджень залишався вірогідно ( $P < 0,05$ ) нижчим відповідно до інтактних тварин.

Характеристику стану процесу фосфорилування клітин серця визначає показник термодинамічного контролю дихання (ТКД). Упродовж експерименту в контрольних та піддослідних групах тварин можна відмітити невірогідне зниження показника ТКД.

Індекс фосфорилування (ІФ) у контрольних групах тварин з ДК на 35-ту та 42-гу добу вірогідно ( $P < 0,05$ ) та суттєво на 44 % та 48 % знижений відносно до інтактних тварин відповідно, що вказує на зменшення інтенсивності процесу фосфорилування в міокарді щурів. Після проведеного лікування амлодипіном чи димеодипіном у щурів вірогідно підвищується ІФ відносно до контрольних груп на 35-ту та 42-гу добу: при

застосуванні амлодипіну на 26 % та 47 %, димеодипіну – на 30 % та 51 % відповідно. До кінця експерименту ІФ залишається вірогідно ( $P < 0,05$ ) зниженим у піддослідних групах порівняно до аналогічного показника в інтактних тварин.

Аналізуючи динаміку коефіцієнта порівняння ( $K_{пор}$ ), котрий відображає співвідношення прямої та зворотної реакції перетворень АДФ, відмічається в контрольних групах тварин вірогідне ( $P < 0,05$ ) зниження відносно до інтактних тварин на 35-ту та 42-гу добу на 29 % та 25 % відповідно. Після проведеного лікування амлодипіном у дослідних групах тварин на 42-гу добу  $K_{пор}$  наближується до рівня інтактною групи. На 42-гу добу застосування амлодипіну  $K_{пор}$  наблизився до рівня інтактних тварин. При застосуванні димеодипіну  $K_{пор}$  у тварин немає вірогідних відмінностей із показником інтактних тварин упродовж експерименту.

Таким чином, дані показників (ЕЗ, ЕП, ТКД, ІФ,  $K_{пор}$ ) енергетичного гомеостазу в щурів на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії після проведеного лікування амлодипіном чи димеодипіном свідчить про вірогідне покращання енергетичного обміну в міокарді порівняно з аналогічними у контрольних групах тварин з ДК, але залишаються нижчими порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про значні порушення процесів фосфорилування в кардіоміоцитах щурів при доксорубіцинової кардіоміопатії.

### Висновки

1. Отримані експериментальні дані дозволяють констатувати, що антагоністи кальцію третього покоління дигідропіридинового ряду амлодипін та димеодипін проявляють кардіопротекторну дію у щурів за умов експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії, нормалізують рівень аденолових нуклеотидів, регулюють показники енергетичного гомеостазу в тканині серця.

2. Новий фторвмісний препарат похідний 1,4-дигідропіридину димеодипін діє ідентично з референтним препаратом амлодипіном, покращуючи енергетичний обмін у міокарді щурів при доксорубіцинової кардіоміопатії.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного дослідження експериментально обґрунтовують доцільність використання антагоністів кальцію при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця.

### Література

1. Капелько В.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиоміопатий / В.И. Капелько, М.И. Попович. – Кішинева: Штиинца, 1990. – 207 с.
2. Ланинджер А. Основы биохимии / А. Ланинджер. – М.: Мир, 1985. – Т. 1, № 3. – 1056 с.
3. Лапач С.Н. Статистика в науке и в бизнесе / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиш. – К.: Морион, 2002. – 639 с.
4. Мохорт М.А. Кардіотропна дія нового антагоніста кальцію дигідропіридинового ряду /

- М.А. Мохорт, Н.М. Серединська, А.С. Шаламай // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2007. – Вип. 11. – С. 489-493.
5. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический). Учебное пособие / М.И. Прохорова. – Л.: Изд. Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
6. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin / A.U. Buzdar, C.Marcus, T.L. Smith [et al.] // Cancer. – 1985. – Vol. 55 (12). – P. 2761-2765.
7. Ferreira ALA. Anthracycline – induced cardiotoxicity / ALA. Ferreira, L.S. Matsubara, B.B. Matsubara // Cardiovas. and Hematolog. Agents in Med. Chem. – 2008. – Vol. 6 (4). – P. 278-281.
8. Cardiac side – effects of cancer chemotherapy / J.J. Monsuez, J.C. Charniot, N. Vignat [et al.] // Intern. J. of Cardiology. – 2010. – Vol. 144 (1). – P. 3-15.
9. Sato T.K. Electrochromatographic separation of inorganic phosphate adenosine monophosphate, adenosine diphosphate and adenosine triphosphate / T.K. Sato, T.F. Thomson, W.T. Danforth // Analyt. Biochem. – 1963. – № 5. – P. 542-547.
10. Anthracycline – induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron / T. Šimůnek, M. Štěřba, O. Popelová [et al.] // Pharmacol. Reports. – 2009. – Vol. 61 (1). – P. 154-171.
11. Amlodipine inhibits doxorubicin - induced apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes / S. Yamana, T. Tatsumi, J. Shiraishi [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2003. – Vol. 41. – P. 870-878.
12. Cardiomyocyte death in doxorubicin – induced cardiotoxicity / Y.W. Zhang, J. Shi, Y.J. Li [et al.] // Arch. Immunol. et Ther. Experim. – 2009. – Vol. 57 (6). – P. 435-445.

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ АМЛОДИПИНА И ДИМЕОДИПИНА НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

*В.В. Сачок, Л.Л. Аршинникова*

**Резюме.** Полученные экспериментальные данные показали способность антагонистов кальция третьего поколения производных 1,4-дигидропиридина амлодипина (1,5 мг/кг) или димеодипина (1,5 мг/кг) восстанавливать уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и показатели энергетического гомеостаза в сердце крыс при доксорубициновой кардиомиопатии.

**Ключевые слова:** димеодипин, амлодипин, АТФ, АДФ, АМФ, сердце.

### A STUDY OF THE EFFECT OF ANTAGONISTS OF CALCIUM AMLODIPINE AND DIMEODIPINE ON ENERGY HOMEOSTASIS IN RATS UNFER THE CONDITIONS OF DOXORUBICIN – INDUCED CARDIOMYOPATHY

*V.V. Sachok, L.L. Arshynnikova*

**Abstract.** The obtained experimental data have demonstrated the ability of calcium antagonists of the third generation derivatives of 1,4-dihydropyridine amlodipine (1,5 mg/kg) or dimeodipine (1,5 mg/kg) to restore the level of adenine nucleotides (ATP, ADP, AMP) and the indices of energy homeostasis in the rat hearts in doxorubicin – induced cardiomyopathy.

**Key words:** dimeodipine, amlodipine, ATP, ADP, AMP, heart.

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of Ukraine's NAMS» (Kyiv),  
National Medical University Named after O.O. Bohomolets' (Kyiv)

Рецензент – проф. Р.Б. Косуба

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 99-102

Надійшла до редакції 03.07.2012 року

УДК 618.5-06:616.98

А.В. Семеняк

**ВПЛИВ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ,  
НА ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Нами проведено обстеження 50 жінок – 30 породіль основної групи зі слабкістю пологової діяльності та 20 породіль із нормальною пологовою діяльністю, що складала контрольну групу. У породіль основної групи виявлено одночасну наявність поруч із патогенними мікроорганізмами (піогенними стрептококами, диплококами, трихомонадами, хламідіями) представників умовно-патогенної флори. Серед умовно-патогенної флори найчастішими представниками були стафілококи та ентерококи, які не виявлялися в жінок контрольної

групи, рідше виявлено коринобактерії, ешерихії, гарднерели та дріжджоподібні гриби роду *Candida*, частота виявлення яких вірогідно не відрізнялася при порівнянні з контрольною групою. Лактобактерій у жінок основної групи не виявили.

**Ключові слова:** умовно-патогенна та патогенна флора піхви, цервікального каналу; інфекції, що передаються статевим шляхом; аномалії пологової діяльності.

**Вступ.** З кожним роком спостерігається зростання частоти інфекцій, що передаються статевим шляхом. Спектр збудників при цьому надзвичайно великий – від специфічних патогенних мікроорганізмів TORCH-комплексу до умовно-патогенної флори [2, 4]. Слід відмітити, що перебіг захворювань відрізняється поліетіологічністю, нетиповою клінічною симптоматикою, формуванням хронічних форм захворювання з подальшим розвитком серйозних ускладнень, які призводять до розладів функції репродуктивної системи: мимовільних викиднів, завмерлої вагітності, виникнення вад розвитку плода, внутрішньо-утробного інфікування, передчасних пологів, передчасного відходження навколоплідних вод, аномалій пологової діяльності, пологового травматизму, хоріоамніту, гнійно-септичних захворювань [1-5].

**Мета дослідження.** Визначити вплив інфекцій, що передаються статевим шляхом, на перебіг пологів, зокрема, аномалії пологової діяльності.

**Матеріал і методи.** Нами проведено обстеження 50 жінок – 30 породіль основної групи зі слабкістю пологової діяльності, у 27 з них – передчасний розрив навколоплідного міхура, та 20 породіль із нормальною пологовою діяльністю, що складала контрольну групу. До основної групи не входили жінки із екстрагенітальною патологією та вадами розвитку матки. Серед породіль основної групи перші пологи були у 18 (60 %) жінок, повторні – у 12 (40 %), серед породіль контрольної групи – перші пологи були в 11 (55 %) жінок, повторні – у 9 (45 %) ( $p>0,05$ ). Вік жінок коливався від 22 до 37 років як в одній, так і в другій групі (у середньому,  $30,5\pm 0,45$  року) ( $p>0,05$ ).

Клінічно-лабораторне обстеження породіль проводилося за допомогою таких методів: клінічного і мікробіологічного (мікроскопія та засів досліджуваного матеріалу на оптимальні живильні середовища).

Матеріалом для дослідження були виділення із заднього склепіння піхви, цервікального кана-

лу та уретри, зскрібок циліндричного епітелію із цервікального каналу.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Нами встановлено, що видовий склад мікрофлори вмісту піхви й цервікального каналу в жінок основної групи є досить різноманітним і представлений як патогенними, так і умовно-патогенними мікроорганізмами. При цьому спостерігаються асоціації мікроорганізмів з одночасним існуванням кількох мікроорганізмів. Виявлялися такі мікроорганізми, які контамінували слизову оболонку піхви та цервікального каналу: умовно-патогенні – стафілококи (золотистий та епідермальний) – *Staphylococcus aureus* – 13 випадків (43,3 %) ( $p<0,05$ ), *Staphylococcus epidermidis* – 17 випадків (56,7 %) ( $p<0,05$ ), фекальні ентерококи – *Enterococcus faecalis* – 18 випадків (60,0%) ( $p<0,05$ ), ешерихії – *Escherichia coli* – 13 випадків (43,3 %) ( $p>0,05$ ), дріжджоподібні гриби роду *Candida* – *Candida albicans* – 6 випадків (20,0 %) ( $p>0,05$ ), коринобактерії – *Corynebacterium* – 8 випадків (26,7 %) ( $p>0,05$ ), гарднерели – *Gardnerella* – 5 випадків (16,7 %) ( $p>0,05$ ) та патогенні – піогенний стрептокок – *Streptococcus pyogenes* – 15 випадків (50 %) ( $p<0,05$ ), диплококи – *Diplococcus* – 12 випадків (40,0 %) ( $p<0,05$ ), трихомонади – *Trichomonas vaginalis* – 27 випадків (90,0 %) ( $p<0,05$ ), хламідії – *Chlamidia trachomatis* – 3 випадки (10,0 %) ( $p<0,05$ ). Одержані результати мікроскопічного і бактеріологічного дослідження ексудату піхви й цервікального каналу показали, що в патологічному процесі беруть участь одночасно патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, що засвідчує про поліетіологічність захворювання. Крім того, виділення від 30 хворих 127 штамів показує, що в породіль виявлені асоціації мікроорганізмів.

У 20 породіль контрольної групи виявлено лактобактерії у 12 випадках (60,0 %), ешерихії – *Escherichia coli* – в 11 випадках (43,3 %) ( $p>0,05$ ), дріжджоподібні гриби роду *Candida* – *Candida albicans* – 6 випадків (20,0 %) ( $p>0,05$ ), коринобактерії – *Corynebacterium* – 8 випадків (26,7 %)

( $p > 0,05$ ), гарднерели – *Gardnerella* – 5 випадків (16,7 %) ( $p > 0,05$ ). Патогенних мікроорганізмів у породіль контрольної групи не виявлено.

При аналізуванні результатів встановлено, що в породіль основної групи виявлено 80 представників умовно-патогенної флори та 57 представників патогенної флори, що вказує на одночасну наявність поруч із кількома патогенними мікроорганізмами умовно-патогенної флори.

Показано, що у всіх жінок основної групи в досліджуваному матеріалі виявлялися патогенні мікроорганізми, при цьому у 27 жінок виявлялися трихомонади, які співіснували із коковою мікрофлорою – диплококами (12 випадків), стафілококами (22 випадки), стрептококами (15 випадків), ентерококами (18 випадків). У 18 випадках – співіснування з кількома представниками кокової флори, гарднерелами, дріжджоподібними грибами роду *Candida*, у 9 – з одним представником (3 випадки – піогенний стрептокок, 6 випадків – фекальний ентерокок).

У всіх випадках диплокової інфекції виявлялися трихомонади, у 6 породіль, крім того, піогенні стрептококи.

Піогенні стрептококи у 6 випадках (із 15) – існували з трихомонадами разом зі стафілококами, у 3 (із 15) – піогенні стрептококи існували лише з трихомонадами.

Не відмічено співіснування трихомонад із коринебактеріями та ешерихіями. Також не виявлено моноінфікування диплококами чи піогенними стрептококами.

Хламідії в жінок основної групи виявлено лише в трьох випадках, причому в одному випадку це – моноінфікування, у двох – асоціації з ешерихіями та коринебактеріями. Не виявлено одночасного контамінування слизової піхви хламідіями та іншими представниками патогенної флори.

Серед умовно-патогенної флори найчастіші представники – стафілококи та ентерококи, яких не виявляли в жінок контрольної групи, рідше виявлено коринебактерії, ешерихії, гарднерели та дріжджоподібні гриби роду *Candida*, частота виявлення яких вірогідно не відрізнялася при порівнянні з контрольною групою. Зрідка виявляли фекальний ентерокок. Лактобактерій у жінок основної групи не виявляли.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявляли в жінок основної групи в 6 випадках, що вірогідно не відрізнялося від контрольної групи. Однак, якщо в жінок контрольної групи дріжджоподібні гриби роду *Candida* співіснували з умовно-патогенними мікроорганізмами, то в жінок основної групи спостерігалася контамінація різних асоціацій умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів.

Не виявлено вірогідної різниці в наявності ешерихій та коринебактерій, які виявлялися на слизових оболонках піхви в жінок контрольної групи разом із лактобактеріями, у той час як у жінок основної групи вказані мікроорганізми

співіснували з умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами.

Наявність запальної реакції з боку жіночого організму визначалася за лейкоцитарною реакцією (більше 15 лейкоцитів). У всіх жінок основної групи спостерігалася підвищення лейкоцитів, кількість яких залежала від виявлених збудників. У 10 випадках наявність диплококів супроводжувалася підвищенням лейкоцитів до 80-100 (83 %) ( $p < 0,05$ ), у решти (2 випадки – 17 %) – до 60-80 ( $p < 0,05$ ). Найменш виражена лейкоцитарна реакція при хламідіозі – підвищення кількості лейкоцитів до 20-25 ( $p < 0,05$ ). У решти породіль основної групи кількість лейкоцитів була в межах 30-60 ( $p < 0,05$ ).

У жінок контрольної групи підвищення лейкоцитів до 20-30 спостерігалася лише у двох випадках (10 %) за наявності дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

### Висновки

1. Всього з патологічного матеріалу 30 жінок основної групи виділено та ідентифіковано 127 штамів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. У всіх жінок основної групи з аномаліями пологової діяльності виявляли, поряд з умовно-патогенними, патогенні мікроорганізми. У жінок контрольної групи з нормальною пологовою діяльністю виявляли лише лактобактерії та умовно-патогенні мікроорганізми.

2. У 27 жінок (90 %) виявили трихомонади, які створювали асоціації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що в 60 % склалися з двох різних за походженням штамів, у 30 % – з одного штаму.

3. Хламідії, як патогенні мікроорганізми, виявляли найрідше – 10 % та створювали асоціації лише з умовно-патогенними мікроорганізмами.

4. Інфікування статевих органів жінок основної групи супроводжувалося підвищенням кількості лейкоцитів, причому сильно виражена лейкоцитарна реакція була за наявності диплококів, слабше – хламідій.

5. Враховуючи наявність патогенних мікроорганізмів всіх жінок основної групи, доцільно проводити бактеріологічне обстеження в жінок з аномаліями пологової діяльності та передчасним розривом плодових оболонок одразу після пологів, навіть за відсутності клінічних симптомів.

**Перспектива подальших досліджень.** Визначення стану мікроцитозу піхви окремо в породіль лише з аномаліями пологової діяльності та породіль з аномаліями пологової діяльності і передчасним розривом плодових оболонок.

### Література

1. Буданов П.В. Нарушения микроценоза влагалища / П.В. Буданов, О.Р. Баев, В.М. Пашков // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. – 2005. – № 4 (2). – С. 78-88.
2. Колесник В.Л. Способы оптимизации реабилитации женщин репродуктивного возраста,



- больных на хронический сальпингоофорит / В.Л. Колесник, Л.Д. Москаленко // Актуал. вопр. мед. та биол. – 2005. – № 1-2. – С. 15-17.
3. Мавров Г.И. Особенности микрофлоры урогенитального тракта при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов / Г.И. Мавров, И.Н. Никитенко, Г.П. Чинов // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2004. – № 2 (13). – С. 64-67.
  4. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: возможности терапии / В.Н. Прилепская, А.С. Анкирская, Г.Р. Байрамова [и др.] // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 28-31.
  5. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2005. – 632 с.

### ВПЛИВІНІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ ПОЛОВИМ ПУТЕМ, НА ТЕЧЕННЯ РОДІВ

*А.В. Семеняк*

**Резюме.** Нами проведено обстеження 50 жінок – 30 рожениць основної групи со слабкістю родової діяльності і 20 рожениць з нормальною родовою діяльністю, склали контрольну групу. У рожениць основної групи виявлено одночасне наявність поряд з патогенними мікроорганізмами (піогенними стрептококками, диплококками, трихомонадами, хламідіями) представителів условно-патогенної флори. Серед условно-патогенної флори частими представителями були – стафілококки і ентерококки, які не проявлялись у жінок контрольної групи, рідше були виявлені коринобактерії, ешерихії, гарднерелли і дрожжеподібні гриби роду *Candida*, частота виявлення яких достовірно не відрізнялась при порівнянні з контрольною групою. Лактобактерії у жінок основної групи не виявляли.

**Ключевые слова:** условно-патогенная и патогенная флора влагалища, цервикального канала; инфекции, передающиеся половым путем; аномалии родовой деятельности.

### THE EFFECT OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS ON THE COURSE OF LABOR

*A.V. Semeniak*

**Abstract.** We have carried out an examination of 50 women – 30 parturient women of the basic group with powerless labor activity and 20 women in childbirth with normal labor activity who made up the control group. A simultaneous presence of representatives of the opportunistic flora along with pathogenic microorganisms (pyogenic streptococci, diplococci, trichomonas, chlamydiae) has been revealed in the women of the basic group. The commonest representatives among the opportunistic flora were staphylococci and enterococci which were detected in the women of the control group, corinobacteria, Escherichiae, gardnerellas and yeast-like fungi of the *Candida* genus were less seldom detected the whose frequency of detection did not differ significantly, when compared with the control group. Lactobacteria were not revealed in the women of the basic group.

**Key words:** opportunistic and pathogenic vaginal flora of cervical canal, sexually transmitted infections, labor activity anomalies.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 103-105

Надійшла до редакції 21.06.2012 року

УДК 616.342-002.44-053.7-07

С.В. Сокольник

## КЛІНІЧНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ДІТЕЙ ІЗ ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНОЮ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено дослідження вмісту ІЛ-1 $\beta$ , -4, -8 та ІЛ-1Ра у сироватці периферичної крові дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від строків загострення захворювання та практично здорових дітей. Встановлено, що вперше виявлена виразкова хвороба дванадцятипалої кишки характеризується фазністю секреції інтерлейкінів: на ранніх строках загострення переважає підви-

щення ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8, у період розпалу – незначне їх зниження та відносно підвищення ІЛ-1Ра та ІЛ-4, у фазу рубцювання – підвищення ІЛ-4 та збереження високого рівня ІЛ-1Ра.

**Ключові слова:** діти, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, інтерлейкіни-1 $\beta$ , -8, -4, рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1.

**Вступ.** Цілий ряд клінічних досліджень, що проведені протягом останніх десятиліть, вказують на роль імунних механізмів у розвитку та перебігу виразкової хвороби (ВХ) [2, 4, 7]. Вихідні зміни в імунному статусі виявляються у 85 % хворих на ВХ, а торпідний перебіг асоціюється з лабораторними ознаками вторинного імунodefіциту [1]. Доведено, що в патогенезі ВХ дванадцятипалої кишки (ВХДПК) у дітей певна роль належить порушенню функціональної активності Т-лімфоцитів-хелперів та цитокінів, що ними продукуються [3]. Встановлено, що цитокіни є початковою ланкою активації імунної відповіді, визначають ефективність та тип імунного реагування на інфекційні агенти, беруть безпосередню участь у регуляції імунної відповіді [6]. Оскільки цитокіни поліфункціональні, вони можуть посилювати або пригнічувати продукцію та функцію одне одного, утворюючи тим самим систему, що здійснює взаємодію клітин різного типу в імунній відповіді [5]. Основним різновидом цитокінів є інтерлейкіни, що відповідають за міжклітинні комунікації. У результаті своєї дії інтерлейкіни формують імунну відповідь на патогенний агент [8]. У літературі є дані про вміст окремих інтерлейкінів при ВХ у дорослих. Однак небагато відомостей, присвячених проблемі про- та протизапальних інтерлейкінів у дітей із ВХДПК та співвідношення їх концентрації з показниками клінічної та ендоскопічної активності захворювання. Тому необхідне вивчення вмісту інтерлейкінів із різними функціональними властивостями в сироватці периферичної крові, оскільки вони відображають ступінь розвитку патологічного процесу, характер перебігу та можуть слугувати як лікарські засоби, що скорочують термін загоєння виразки.

**Мета дослідження.** Оцінити рівень інтерлейкінів-1 $\beta$ , -4, -8 та рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 у сироватці периферичної крові дітей із вперше виявленою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в динаміці патологічного процесу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 53 дитини віком від 6 до 18 років, хворих на ВХДПК, що

перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ОДКЛ та МДКЛ м. Чернівці (основна група), та 46 практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Середній вік хворих – (12,3 $\pm$ 3,1) років. Досліджувані групи репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ( $p > 0,05$ ). Критерії включення дітей у дослідження: місце проживання (м. Чернівці, Чернівецька область); вперше виявлена ВХДПК (для дітей основної групи); вік 6-18 років; інформована згода на дослідження. Критерії виключення: антибактеріальна терапія впродовж трьох останніх місяців; шкідливі звички. Всі дослідження проводилися за загальноприйнятими методиками. Результати суб'єктивного, об'єктивного та інструментальних досліджень заносилися в анкети. Інструментальні методи дослідження включали езофагогастроуденоскопію за допомогою фіброгастроуденоскопа "Pentax FG – 24P" для верифікації діагнозу та визначення ендоскопічних критеріїв наявності гелікобактерної інфекції (НР). Інфікування НР підтверджували імуноферментним методом шляхом якісного визначення ІgG-антитіл до НР у сироватці крові (UBI MAYIWEWELL™, США). Для вивчення стану суміжних органів системи травлення, хворим проводилось ультразвукове дослідження черевної порожнини. Визначення вмісту інтерлейкінів-1 $\beta$ , 4, 8 (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-8) та рецепторного антагоністу інтерлейкіна-1 (ІЛ-1Ра) у сироватці крові дітей проводили шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) у день госпіталізації, на 10-12-у добу та після повного загоєння виразки (18-20-а доба). Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою пакета комп'ютерних програм «Statistica 6.0».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Тривалість захворювання на ВХДПК становила від трьох днів до двох тижнів. Госпіталізовані впродовж перших 3-5 днів із моменту появи клінічних ознак захворювання 22 дитини основної групи,

решта – від шести до восьми діб. Особливостями перебігу вперше виявленої ВХДПК у дітей були виражені клінічні прояви загострення захворювання. Так, у 47 (88,7 %) дітей виявлено інтенсивний больовий, інтоксикаційний та помірний диспепсичний синдром. У 5 (9,4 %) дітей больовий та інтоксикаційний синдроми середнього ступеня інтенсивності, однак відмічався виражений диспепсичний синдром. В однієї дитини були виражені диспепсичні прояви на тлі відсутності больового синдрому. Ендоскопічна картина характеризувалася чисельними ураженнями, виразками переважно середнього та великого розмірів (у середньому, коливалися в межах 0,4-1,2 см у діаметрі) та глибиною виразкових дефектів, 46 (86,8 %) дітей мали середню та велику глибину ураження. НР виявлено у 84,9 % дітей основної групи.

Аналіз рівня інтерлейкінів не виявив вірогідної різниці між їх значеннями в дітей обох груп залежно від статі та віку ( $p > 0,05$ ). Однак отримані результати показали, що вміст інтерлейкінів при ВХДПК зазнає значних змін у динаміці патологічного процесу. Індивідуальні коливання ІЛ-1 $\beta$  становили 25-760 пг/мл. Підвищений вміст ІЛ-1 $\beta$  відзначено у 36 (67,9 %) дітей основної групи, у середньому  $162 \pm 65,7$  пг/мл, що вірогідно вирізнялось від відповідних показників у дітей групи порівняння –  $32 \pm 12,7$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Максимальні значення ІЛ-1 $\beta$  виявлено лише в п'яти дітей, що були госпіталізовані на 2-3-й день клінічних проявів захворювання. Збільшення концентрації ІЛ-1 $\beta$  при загостренні ВХДПК відмічають і деякі дослідники [5,7].

Індивідуальні коливання ІЛ-8 становили 35-850 пг/мл. Підвищені показники цього інтерлейкіну виявлено в 39 (73,6 %) дітей основної групи, у середньому  $171 \pm 54,6$  пг/мл, що вірогідно вирізняється від дітей групи порівняння, в якій середнє значення ІЛ-8 становило  $22 \pm 8,7$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Максимальний вміст ІЛ-8 також визначався у хворих лише на ранніх строках госпіталізації. Аналогічні результати оприлюднені іншими науковцями [5, 7].

Підвищена кількість ІЛ-4 встановлена у 45 (84,9 %) дітей. Індивідуальні коливання ІЛ-4 у дітей основної групи становили 34-730 пг/мл, при середніх значеннях  $196 \pm 82,0$  пг/мл, які вірогідно

вищі, ніж у групі порівняння –  $16 \pm 11,3$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Максимальне підвищення ІЛ-4 відзначено на 10-14-й день появи клінічних ознак захворювання.

Концентрація ІЛ-1 $\alpha$  у дітей основної групи характеризувалася великим розмахом індивідуальних показників – від 48 до 3000 пг/мл. Середні значення концентрації ІЛ-1 $\alpha$  становили  $560 \pm 105,2$  пг/мл і вірогідно вищі, ніж у дітей групи порівняння –  $160 \pm 22,8$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Підвищений вміст ІЛ-1 $\alpha$  спостерігався в 32 (60,4 %) дітей, хворих на ВХДПК з максимальним значенням на 10-14-у добу захворювання.

Результати аналізу вмісту інтерлейкінів у сироватці крові дітей основної групи залежно від фази перебігу захворювання представлено на рисунку. Виявлено, що на ранніх строках загострення в периферичній крові переважало підвищення концентрації ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8 (у середньому  $241 \pm 79,4$  та  $182 \pm 54,8$  пг/мл відповідно). Це дозволяє розцінювати дані інтерлейкіни як маркери гострої фази захворювання. Концентрація ІЛ-4 та ІЛ-1 $\alpha$  становила 76 та 45 пг/мл відповідно. У розпалі загострення концентрація ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8 дещо знижувалася, сягаючи  $132 \pm 50,3$  пг/мл та  $101 \pm 33,2$  пг/мл відповідно, а концентрація ІЛ-4 та ІЛ-1 $\alpha$  вірогідно підвищилася (у сім та дев'ять разів відповідно). У фазу рубцювання констатовано вірогідне зниження вмісту прозапальних інтерлейкінів та збереження відносно високого рівня ІЛ-4 та ІЛ-1 $\alpha$ .

Аналогічні закономірності вмісту інтерлейкінів отримані низкою вчених у дорослих осіб [1, 4]. Однак не у всіх дітей основної групи виявлено таку закономірність. Так, у частини дітей у початковій фазі не визначено високого рівня ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8. Мабуть, це можна пояснити двома обставинами: пізніше звернення за медичною допомогою (пізніше 7-ї доби від початку клінічної симптоматики) та, можливо, послаблене реагування імунної системи. Привертає увагу й той факт, що у 8 (15,1 %) дітей вміст прозапальних інтерлейкінів знаходився на високому рівні впродовж тривалого часу, що можна розцінити як факт вираженого та затяжного запального процесу. У 2 (3,8 %) дітей основної групи не спостерігалось підвищення всіх груп інтерлейкінів, що може свідчити

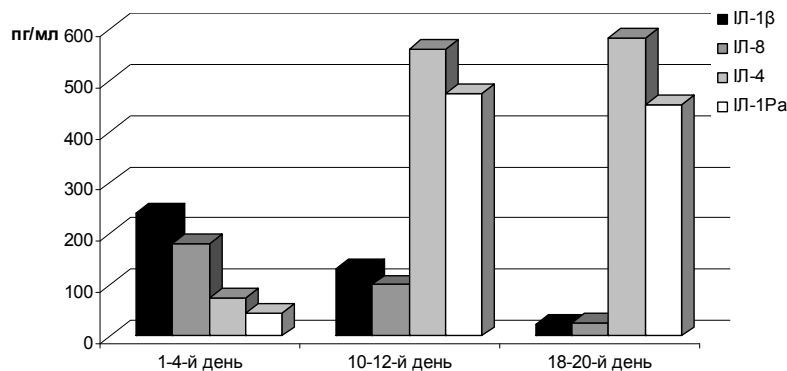


Рис. Показники інтерлейкінів у динаміці патологічного процесу

про відсутність значимої реакції з боку імунної системи. Причому ці діти були НР-негативні.

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 ( $r=0,72$ ,  $p<0,01$ ), ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8 ( $r=0,67$ ,  $p<0,01$ ), ІЛ-8 та ІЛ-4 ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ), що можна пояснити каскадним характером дії цитокінів та компенсаторним характером дії протизапальних інтерлейкінів щодо прозапальних.

Таким чином, вперше виявлена ВХДПК у дітей має характерні клінічні особливості, супроводжується порушеннями в продукції інтерлейкінів, які є факторами схильності до розвитку захворювання, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування.

#### Висновок

Вперше виявлена виразкова хвороба дванадцятипалої кишки характеризується збільшенням продукції ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, ІЛ-4 та ІЛ-1Ра лімфоцитами периферичної крові, рівень яких відображає динаміку патологічного процесу: на ранніх стадіях загострення переважає підвищення ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8, у період розпалу – незначне їх зниження та відносне підвищення ІЛ-1Ра та ІЛ-4, у фазу рубцювання – підвищення ІЛ-4 та збереження високого рівня ІЛ-1Ра.

**Перспектива подальших досліджень.** Необхідне подальше вивчення вмісту інтерлейкінів у сироватці крові дітей із різними варіантами перебігу ВХДПК для оцінки характеру та ступеня їх порушень із метою підбору адекватної тактики лікування.

#### Література

1. Галова Е.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста / Е.А. Галова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48-51.
2. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10-17.
3. Помыткина Т.Е. Цитокины сыворотки крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, работающих на химическом предприятии / Т.Е. Помыткина // Казан. мед. ж. – 2009. – Т. 90, № 6. – С. 893-897.
4. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
5. Штыгашева О.В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Иптышев // Сибир. мед. ж. – 2011. – № 1. – С. 88-90.
6. Cytokine expression in pediatric Helicobacter pylori infection / A.I. Lopes, M. Quiding-Jarbrink, A. Palha [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol. 12. – P. 994-1002.
7. Shimada T. Chemokine expression in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa / T. Shimada, A. Terano // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 33, № 5. – P. 613-617.

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

*С.В. Сокольник*

**Резюме.** Проведено исследование концентрации ИЛ-1 $\beta$ , -4, -8 и ИЛ-1Ра в сыворотке периферической крови детей с впервые выявленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от сроков обострения заболевания и практически здоровых детей. Установлено, что впервые выявленная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки характеризуется фазностью секреции интерлейкинов: в ранние сроки обострения преобладает повышение ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8, в период разгара – незначительное их снижение и относительное повышение ИЛ-1Ра и ИЛ-4, в фазе рубцевания – повышение ИЛ-4 и сохранение высокого уровня ИЛ-1Ра.

**Ключевые слова:** дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, интерлейкины-1 $\beta$ , -8, -4, рецепторный антагонист интерлейкина-1.

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF THE CONTENT OF INTERLEUKINS IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED PEPTIC DUODENAL ULCER

*S.V. Sokolnyk*

**Abstract.** An investigation of the concentration of IL-1 $\beta$ , -4, -8 and IL-1Ra in the peripheral blood serum of children with newly diagnosed duodenal ulcer depending on the terms of an exacerbation of the disease and apparently healthy children has been carried out. It has been found out that newly diagnosed peptic ulcer of the duodenum is characterized by a phasing character of the interleukin secretion: an elevation of IL-1 $\beta$  and IL-8 prevails during early periods of an exacerbation, at the height of the disease – a slight decrease and relative elevation of IL-1Ra and IL-4, during the phase of scarring – an elevation of a high level of IL-1Ra.

**Key words:** children, duodenal peptic ulcer, interleukins-1beta, -8, -4, interleukin receptor antagonist.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 106-108

Надійшла до редакції 03.07.2012 року

УДК 616.12-005.4:616.24-007.272

*В.К. Тащук<sup>1</sup>, Т.М. Амеліна<sup>1</sup>, О.С. Полянська<sup>1</sup>, І.В. Тихоход<sup>2</sup>***ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ  
СЕРЦЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ З ХРОНІЧНИМ  
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

1 – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,

2 – Вузлова клінічна лікарня станції м. Чернівці

**Резюме.** Досліджено вплив дисфункції ендотелію на про- та антиоксидантний захист, стан протеолізу та фібринолізу у хворих на ішемічну хворобу серця з хро-

нічним обструктивним захворюванням легень, встановлено механізми взаємозв'язку цих зрушень.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, ендотелін-1.

**Вступ.** Вивченню окремих патогенетичних ланцюгів розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) присвячено ряд досліджень, в яких доведено суттєву роль імунних порушень, запальних реакцій [2], дисліпідемічних змін [3], активації вільнорадикального окиснення ліпідів і білків на тлі зниженої активності систем антирадикального захисту [1] у прогресуванні обох нозологій. Порушення ендотеліальної функції є важливим чинником прогресування атеросклерозу, розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема ІХС [5, 7]. Доведено, що ендотелій забезпечує місцевий гемостаз, підтримує тонус і структуру судин, дисфункція ендотелію (ДЕ) є одним із ранніх проявів атеросклерозу та важливим фактором росту і нестабільності атеросклеротичної бляшки [7]. Результати проспективних досліджень показали, що ДЕ периферичних і вінцевих судин є фактором ризику виникнення смерті від серцево-судинних причин. У той же час детальне вивчення патогенетичних основ, механізмів розвитку, підходів до своєчасної діагностики може не тільки зменшити ризик, а й вийти на якісно нові стратегічні позиції щодо профілактики та лікування даної категорії пацієнтів.

Потенційними чинниками пошкодження ендотелію при патології легень є локальне або дифузне запалення бронхолегеневої тканини, порушення процесів вільнорадикального окиснення, гіпоксія, дисбаланс у системі протеїнази-інгібітори, нейрогуморальна дисфункція. Головними чинниками, що безпосередньо активують та пошкоджують ендотелій при патології легень, виступають клітинні та позаклітинні медіатори запалення (зокрема, дисбаланс у пулах цитокінів), бактеріальні токсини, поліанти тютюнового диму, імунні комплекси, гіпоксемія, вільні радикали [4, 6].

**Мета дослідження.** Вивчення основних патогенетичних механізмів дестабілізації ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

**Матеріал і методи.** Для реалізації поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів дослідження обстежено 113 хворих на хронічну ІХС. Середній вік пацієнтів становив (56,1±0,76) років. Чоловіків було – 105, жінок – 8. Тривалість захворювання з

моменту встановлення діагнозу становила від одного до шести років. Контрольну групу для порівняння результатів досліджень склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі, без ознак серцево-судинної, пульмонологічної чи іншої патології внутрішніх органів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність у пацієнта верифікованої на підставі скарг, даних анамнезу захворювання клінічної картини, інструментальних і лабораторних методів дослідження хронічної ІХС та згода на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (NYHA), наявність в анамнезі перенесеного мозкового інсульту, клінічно значущі порушення ритму та провідності серця, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, системні захворювання сполучної тканини та інша соматична патологія, яка супроводжується зміною досліджуваних параметрів і здатна, таким чином, вплинути на результати дослідження.

Включення пацієнтів із ХОЗЛ до груп, що аналізувалися, проведено скринінговим методом серед осіб, які надійшли до стаціонару й були відібрані випадковим способом відповідно до надходження. Верифікацію діагнозу та лікування пацієнтів проводили згідно з наказом МОЗ України від 19.03.2007 року № 128, код МКХ 10: J44. Залежно від виявлених змін пацієнтів розподілили на дві групи: до 1-ї увійшли 63 хворих на ІХС без супутньої патології, до 2-ї - 50 хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ, яке у всіх осіб було I-II стадії, що відповідало легкому та помірному ступеню тяжкості, та на момент обстеження було в стадії повної ремісії.

Вміст ендотеліну (1-21) у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «Biomedica» (Австрія). Стан пероксидного окиснення ліпідів визначали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) за методикою Ю. А. Владимірова, А.І. Арчакова. Стан окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за методикою О.Ю. Дубиніної в модифікації І.Ф. Мецишена. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за показником загальної антиоксидантної активності (ЗАОА) плазми крові, активністю каталази за методом М.А. Корольока та співавт., вмістом SH-груп,

рівнем церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові за методом І.В. Ревіна. Оцінювали протеолітичну (за лізісом низькомолекулярних (ЛНБ) і високомолекулярних білків (ЛВБ) плазми крові) та колагенолітичну активність плазми (КАП) крові, сумарну фібринолітичну активність (СФА), її ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА) ланки.

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням варіаційного статистичного аналізу на IBM PC Pentium IV. Для значної частини вибірок за  $p < 0,05$  встановлена відмінність розподілу величин від нормального, що характерне для результатів біомедичних досліджень. Тому  $t$ -критерію Стьюдента надавали перевагу лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використали непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Результат вважали достовірним, якщо коефіцієнт вірогідності дорівнював або був меншим 0,05.

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

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За нашими даними, у хворих на ІХС без супутнього ХОЗЛ рівень ЕТ-1 становив  $0,39 \pm 0,01$  фмоль/мл і високо вірогідно різнився з групою контролю ( $p < 0,0001$ ) (рис.). Вихідний рівень ЕТ-1 у плазмі крові хворих на ІХС із ХОЗЛ складав  $0,48 \pm 0,02$  фмоль/мл і був вірогідно вищим групи порівняння ( $p < 0,0001$ ). Встановлено, що рівень ЕТ-1 у плазмі крові хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ вірогідно вищий, ніж у групі осіб без супутньої патології.

Дослідження активності про- та антиоксидантних процесів виявило вірогідну різницю кожного показника, крім того, у хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ ці зміни носять глибший характер як за рахунок виснаження антиоксидантного захисту (АОЗ), так і посилення ПОЛ (табл. 1). Пригнічення АОЗ, очевидно, зумовлене посиленням використання його компонентів для нейтралізації активних радикалів і гальмування процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків. З іншої точки зору, як активні форми кисню, так і продукти ПОЛ володіють мембранодеструктивними властивостями, порушують функціонування мембранозв'язаних ферментних комплексів, призводять до пошкодження ДНК і РНК як наслідок порушення біосинтезу білків, у тому числі, й антиоксидантних ферментів.

При вивченні протеїназо-інгібіторної активності плазми крові нами встановлено пригнічення всіх ланок протеолізу як у хворих на ІХС при поєднанні з ХОЗЛ, так і хворих на ІХС без супутньої патології, однак, наявність ХОЗЛ значно зменшує лізис низькомолекулярних протеїнів (табл. 2). Одним із механізмів цих зрушень може бути підвищення активності низькомолекулярного глікопротеїду плазми крові  $\alpha 1$ -інгібітору протеїназ ( $\alpha 1$ -антитрипсину). Разом із пригніченням протеолізу у хворих на ІХС встановлено зниження сумарної фібринолітичної активності, у хворих на ІХС зменшення фібринолізу компенсується на перших етапах активацією ферментативної ланки, тоді як при поєднаному перебігу ІХС і ХОЗЛ ці зрушення усуваються за рахунок неферментативних процесів.

Між рівнем ЕТ-1 та станом оксидантно-антиоксидантного гомеостазу крові, процесами фібринолізу та протеолізу проведено кореляційний аналіз, який виявив наступне: прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕТ-1 та ОМБ ( $r_s = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ), ЕТ-1 та ЦП ( $r_s = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ), ЕТ-1 та вмістом SH-груп ( $r_s = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), зворотний кореляційний зв'язок між ЕТ-1 та лізісом азоаль-

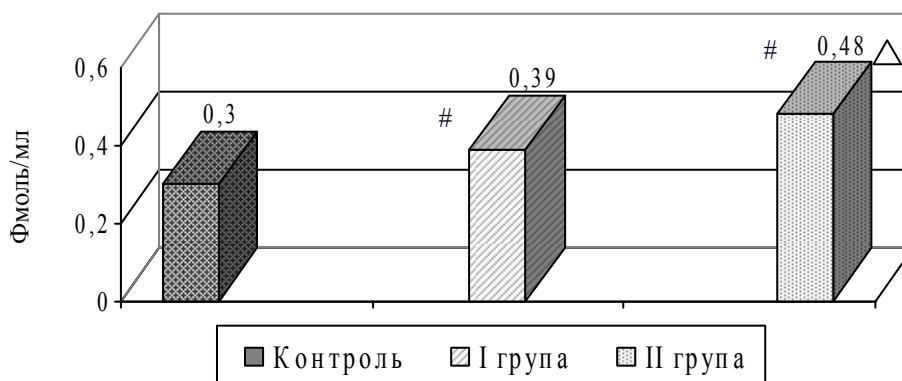


Рис. Рівень ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень

Примітка. # – різниця вірогідна порівняно з групою контролю ( $p < 0,0001$ ); Δ – різниця вірогідна порівняно з I групою ( $p < 0,0001$ )

Таблиця 1

## Показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу крові у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m, n)

Показники	Контроль (n=20)	I група (n=63)	II група (n=50)
ЗАОА пл., %	52,9±0,94	48,5±0,79*	48,7±1,22
ЦП пл., мг/л	221,6±6,28	318,5±10,28*	378,7±14,98*/**
SH-групи, мкмоль/мл	0,5±0,01	0,34±0,01*	0,3±0,14*
Каталаза, мкмоль/хв	13,7±0,25	10,5±0,23*	9,2±0,17*/**
МА, мкмоль/л	12,8±0,48	19,7±0,30*	22,04±0,24*/**
ОМБ, од.опт.густ./мл	1,29±0,05	1,94±0,06*	2,03±0,06*

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з групою контролю (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з I групою (p<0,05)

Таблиця 2

## Показники протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)

Показники	Контроль (n=10)	I група (n=30)	II група (n=25)
ЛНБ, мл/год	5,23±0,12	3,72±0,03*	3,57±0,04*/**
ЛВБ, мл/год	5,42±0,11	3,84±0,03*	3,80±0,05*
КАП, мл/год	0,23±0,02	0,16±0,01*	0,11±0,01*/**
СФА, мл/год	2,08±0,06	1,59±0,03*	1,64±0,07*
НФА, мл/год	1,09±0,03	0,78±0,01*	0,84±0,03*
ФФА, мл/год	0,99±0,03	0,81±0,02*	0,81±0,04*

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з групою контролю (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з I групою (p<0,05)

буміну (rs=-0,6, p<0,05), між ET-1 та лізісом азоту (rs=-0,5, p<0,05), кількістю ET-1 та НФА (rs=-0,5, p<0,05), вмістом ET-1 і ФВ (rs=-0,6, p<0,05).

У цілому послідовність подій, що викликають зміни функціональних властивостей ендотелію, можливо представити так: під впливом пошкоджувальних чинників (різних за силою та тривалістю) відбувається активація/пошкодження ендотелію, поступово компенсаторні можливості виснажуються та виникає аномальна (спотворена) реакція на дію цих чинників, інколи і на звичні стимули. Це проявляється тривалою вазоконстрикцією, підвищеною адгезивністю та тромбоутворенням, пригніченням бар'єрної функції, посиленням проліферації клітин, що знаходить своє відображення в клінічних проявах – формування судинної гіпертензії, набряку, ремоделювання судин.

Таким чином, в основі прогресування ІХС при поєднанні з ХОЗЛ зростання рівня ET-1 є основною ланкою патогенетичних перетворень, що негативно впливає на функціональний стан міокарда, інтенсифікує оксидативний стрес, виснажує антиоксидантний захист, погіршує мікро-

циркуляцію, сприяє ремоделюванню серцево-судинної системи та бронхолегеневого апарату, дестабілізації ІХС та прогресуванню розладів легеневої вентиляції. Виявлені порушення потребують призначення такої категорії пацієнтів адекватного диференційованого лікування, яке на ранніх етапах розвитку обох нозологій дозволить зменшити прояви та запобігти розвитку ускладнень.

## Висновки

1. Перебіг ішемічної хвороби серця з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень характеризується підвищенням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за рахунок збільшення рівня малонового альдегіду на 10,1 % (p<0,05) при зниженому функціонуванні системи антиоксидантного захисту зі зменшенням активності каталази на 11,4 % (p<0,05) і збільшенням рівня церулоплазміну на 14,5 % (p<0,05).

2. У хворих на ішемічну хворобу серця з хронічним обструктивним захворюванням легень виявлено вірогідне зменшення лізису низькомолекулярних протеїнів і колагенолітичної активності плазми крові, що корелює з проявами ендоте-

ліальній дисфункції ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) і ( $r=-0,56$ ;  $p<0,05$ ) відповідно, та може потенціювати ремоделювання судинної стінки.

3. У хворих ішемічну хворобу серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень встановлено вірогідне зростання рівня ендотеліну-1 на 18,8 %, що підтверджує провідну роль ендотеліальної дисфункції в прогресуванні серцево-судинної та легеневої патології.

#### Перспективи подальших досліджень.

Встановлення патогенетичних зрушень у даній категорії пацієнтів дозволить підібрати ефективну тактику лікування та сприятиме розробці комплексу заходів, спрямованих на запобігання дестабілізації серцево-судинної патології.

#### Література

1. Бугаенко В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких / В.В. Бугаенко, В.А. Слободской, В.В. Товстуха // Укр. кардіол. ж. – 2011. – № 5. – С. 72-78.
2. Взаємозв'язок між показниками ендотеліальної функції та результатами фізичного навантаження в ранній післяінфарктний період / В.О. Шумаков, Л.П. Терешкевич, І.Е. Малиновська [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2011. – № 2. – С. 61-66.
3. Нагорная В.Г. Клинико-инструментальные и биохимические маркеры развития хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / В.Г. Нагорная // Эксперим. і клін. мед. – 2011. – № 3 (52). – С. 75-78.
4. Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця / К.М. Амосова, О.Т. Стременюк, Є.В. Андреев [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2011. – № 4. – С. 14-19.
5. Albert P. Drugs (including oxygen) in severe COPD / P. Albert, P.M. Calverley // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 1114-1124.
6. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications / J. Mascarenhas, P. Lourenço, R. Lopes [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155, № 3. – P. 521-526.
7. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans / A.A. Elesber, M.M. Redfield, C.S. Rihal [et al.] // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153, № 6. – P. 1081-1088.

### ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ СОЧЕТАНОМ ТЕЧЕНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*В.К. Ташук, Т.М. Амелина, О.С. Полянская, И.В. Тихоход*

**Резюме.** Исследовано влияние дисфункции эндотелия на про- и антиоксидантную защиту, состояние протеолиза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких, установлены механизмы взаимосвязи этих нарушений.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, эндотелин-1.

### THE MAIN MECHANISMS OF DESTABILIZATION OF CORONARY DISEASE WITH A CONCOMITANT COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

*V.K. Tashuk, T.N. Amelina, A.S. Polians'ka, I.V. Tykhokhod*

**Abstract.** The effect of endothelial dysfunction on the pro-and antioxidant protection, the condition of proteolysis and fibrinolysis in patients with coronary disease with concomitant chronic obstructive lung disease has been investigated, the mechanisms of an interrelation of these disturbances have been established.

**Key words:** coronary disease, endothelin-1.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Railway Function Clinical Hospital of the Chernivtsi station

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Глашук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 109-112

Надійшла до редакції 07.06.2012 року



УДК 616.831-005.1:616

О.О. Філіпець

## КОРЕЛЯЦІЙНІ СПІВВІДНОШЕННЯ ІНДЕКСУ ОЦІНКИ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ З ТЯЖКІСТЮ ПЕРЕБІГУ НАЙГОСТРІШОГО ПЕРІОДУ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено клінічно-неврологічне обстеження 333 пацієнтів у найгострішому періоді мозкового інсульту з оцінкою загальномоозкових, вогнищевих симптомів, а також тяжкості фонові соматичної патології з використанням індексу коморбідності Чарлсона. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок індексу Чарлсона з рівнем свідомості за шкалою коми Глазго і позитивну кореляцію з тяжкістю інсульту за шкалою

NIHSS. Результати дослідження свідчать про значущість індексу та можливості його використання з метою прогнозування наслідків інсульту і подальшої корекції тактики лікування, реабілітації і вторинної профілактики.

**Ключові слова:** мозковий інсульт, коморбідність, індекс Чарлсона.

**Вступ.** Мозковий інсульт (МІ) є найбільш поширеним та тяжким за своїми наслідками судинним захворюванням головного мозку. Щорічно у світі реєструється 15,3 млн нових випадків гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК); більше третини з них закінчуються летально, при цьому 40 % фатальних МІ припадають на осіб віком до 70 років [6]. У теперішній час більше 55 млн осіб страждають від інвалідизуючих наслідків перенесеного інсульту [12]; близько 50 % таких хворих помирають упродовж 5-річного терміну після розвитку ГПМК [7].

У зв'язку з цим, особливо актуальним на сьогоднішній день є пошук нових підходів до зниження захворюваності, смертності від інсульту та покращення медико-соціальних наслідків захворювання. Останнім часом чимало уваги приділяється питанню якісної оцінки фонові соматичної патології та її впливу на довготривалий прогноз в осіб, що перенесли інсульт [10]. Ширшого використання набувають індекси коморбідності, як стандартизовані способи оцінки клінічного стану пацієнта на момент розвитку МІ [4].

Хоча багато альтернативних підходів до оцінки коморбідності верифіковано, індекс Чарлсона (ІЧ), що враховує наявність або відсутність 17 діагностичних категорій (захворювань, груп захворювань з урахуванням їх тяжкості), використовується найширше [1]. Багатьма дослідниками доведена клінічна та прогностична цінність індексу щодо його впливу на розвиток, перебіг та наслідки ГПМК. Так, встановлений зв'язок ІЧ зі збільшенням ризику МІ та смерті від нього у хворих на АГ, які отримують антигіпертензивну терапію [13]; з гіршим ступенем функціонального відновлення станом на 3-й та 9-й місяці після розвитку інсульту [14]; вищим рівнем 1-річної летальності [3]. Відкритим залишається питання дослідження зв'язку індексу з клінічними характеристиками гострого періоду інсульту та ризиком ранньої летальності.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив фонові соматичної патології на перебіг інсульту шляхом оцінки співвідношення індексу коморбідності з

клінічними характеристиками найгострішого періоду мозкового інсульту.

**Матеріал і методи.** Проведено клінічно-неврологічне обстеження хворих на інсульт, госпіталізованих до реанімаційного та неврологічного відділень міської клінічної лікарні № 3 у найгострішому періоді МІ. До групи обстежених увійшли 333 пацієнти (171 чоловік і 162 жінки) віком від 30 до 88 років; середній вік становив  $67,6 \pm 0,5$  року.

МІ діагностували відповідно до критеріїв ВООЗ. Диференціацію типу МІ проводили за результатами клінічного аналізу. У 102 пацієнтів (30,6 %) діагноз верифіковано даними комп'ютерної томографії головного мозку. У 207 пацієнтів (96 чоловіків і 111 жінок) діагностовано ішемічний інсульт (ІІ), у 126 випадках (75 чоловіків і 51 жінка) – внутрішньомозковий крововилив (ВК). Співвідношення ІІ до ВК становило 1,6:1. Середній вік хворих на ІІ становив  $70,9 \pm 0,8$  року, при ВК –  $62,2 \pm 0,9$  року.

Огляд пацієнтів проводили упродовж перших 24 годин із моменту госпіталізації. Загально-мозкову симптоматику оцінювали за шкалою коми Глазго (ШКГ; G. Teasdale, V. Jennet, 1974). Ступінь тяжкості МІ визначали за шкалою Національного Інституту здоров'я США, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale; T. Brott et al., 1989).

Аналіз супутньої соматичної патології проводили на підставі обов'язкової консультації терапевта, за показами – лікарів інших спеціальностей, а також детального вивчення анамнестичних даних і медичної документації. Для якісної оцінки коморбідності використовували індекс Чарлсона (M.E. Charlson et al., 1987) у модифікації L.V. Goldstein et al. [3]. Реєстрації підлягали: гострий коронарний синдром в анамнезі, застійна серцева недостатність, захворювання периферичних артерій (атеросклероз судин нижніх кінцівок), деменція, хронічні обструктивні захворювання легень, захворювання сполучної тканини, виразкова хвороба, помірне (хронічний гепатит) або тяжке (цироз, портальна гіпертензія) уражен-

ня печінки, помірний або тяжкий (з ознаками ураження органів-мішеней) цукровий діабет, помірно або тяжке захворювання нирок, злоякісні пухлини без метастазування (за виключенням повної ремісії протягом більше, ніж п'ять років), метастазуючі злоякісні пухлини, лейкоз, лімфома, СНІД. Випадки, в яких інсульт розвинувся на тлі первинного пухлинного процесу або метастатичного ураження головного мозку, виключались із дослідження. ІЧ визначали за сумою вагових коефіцієнтів, присвоєних кожній із категорій. Відповідно до отриманих результатів пацієнтів розподілено на групи з низькою (індекс дорівнював 0 або 1), середньою (2) і високою коморбідністю ( $\geq 3$ ).

Результати дослідження оброблені з використанням методів математичної статистики [2]. Вірогідність відмінності між абсолютними середніми значеннями низки даних визначали із застосуванням t-критерію Стьюдента. Різницю в середніх тенденціях між відносними величинами у двох порівнюваних групах визначали за допомогою точного двобічного F-критерію Фішера. Вірогідними вважали відмінності на рівні  $p < 0,05$ . Об'єктивний зв'язок між факторними та результативними ознаками виявляли шляхом кореляційного аналізу (за коефіцієнтом Пірсона,  $r$ ) з двобічним тестом. Рівень статистичної значимості дорівнював 0,05. Силу зв'язку між перемінними оцінювали за шкалою Чеддока.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Оцінка загальнономозкової симптоматики в пацієнтів за ШКГ у день госпіталізації показала, що стан свідомості 171 пацієнта (51,4 %) не порушувався. У 63 випадках (18,9 %) виявлено неглибокі форми порушення свідомості за типом оглушення; пригнічення свідомості у вигляді сопору спостерігалось у 16,5 % (55) осіб. У 13,2 % (44) пацієнтів виявлено глибокий розлад свідомості у вигляді коми (від помірної до термінальної). Середній бал за ШКГ склав  $12,7 \pm 0,15$ .

При II пригнічення або втрату свідомості спостерігали в 40,1 % обстежених, при цьому загальнономозковий синдром мав варіабельний характер. Порушення свідомості були провідними в клінічній картині ВК – відмічені в 62,7 % пацієнтів, причому переважали тяжкі форми розладів (сопор і кома) – у 41,3 %. Середній показник за ШКГ становив при II –  $13,4 \pm 0,15$  бала, при ВК –  $11,5 \pm 0,31$  бала ( $p < 0,01$ ).

Стан 151 пацієнта (45,3 %) оцінений за шкалою NIHSS у 5-14 балів, що характеризувало захворювання як інсульт середнього ступеня тяжкості. Тяжкий ступінь неврологічного дефіциту, який відповідав 15-20 балам, діагностовано у 21,6 % (72 пацієнта); надто тяжкий (21-40 балів) – у 20,4 % (68 пацієнтів). Середній бал за шкалою NIHSS склав  $14,1 \pm 0,33$ .

ВК у цілому характеризувався більш тяжкою клінічною картиною, ніж II, що відображає вищий середній бал за шкалою NIHSS –  $16,9 \pm 0,62$  проти  $12,3 \pm 0,40$  ( $p = 0,001$ ). Частка випадків, коли перебіг інсульту оцінювали як легкий, середньої

тяжкості, тяжкий і надто тяжкий становила при II 14,0, 51,7, 22,2 і 12,1 %, при ВК – відповідно 10,3, 34,9, 20,6 та 34,1 %. Отже, стан більшості хворих на II розцінено як інсульт середнього ступеня тяжкості, водночас при ВК відмічено вищу частку випадків надто тяжкого перебігу захворювання ( $p < 0,01$ ).

У більшості обстежених осіб (87,1 %) інсульт розвивався на тлі соматичної патології. Розподіл коморбідності відповідно до складових ІЧ у хворих на різні типи МІ наведено в табл. 1.

Отже, II частіше розвивався на тлі серцевої недостатності, хронічних захворювань легень, постінфарктного кардіосклерозу та/або нестабільної стенокардії, цукрового діабету, атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, захворювань сполучної тканини. Однак відмінності виявилися вірогідними лише для перших двох із перерахованих категорій, що, ймовірно, пов'язано з відносно невеликим об'ємом вибірки.

Для кожного з обстежених осіб розраховано ІЧ, величина якого варіювала від 0 до 9. Згідно з використаними критеріями, рівень соматичної захворюваності більшості пацієнтів, а саме 185 осіб (55,5 %) був низьким (індекс становив 0-1). Коморбідність 86 (25,8 %) пацієнтів розцінено як середню, а в 18,7 % (62 особи) встановлено її високий рівень (індекс  $\geq 3$ ). Середній показник ІЧ склав  $1,6 \pm 0,05$ .

При порівнянні показників залежно від типу інсульту показано, що високий сумарний показник соматичної патології частіше ставав фоном для розвитку II, ніж ВК, середнє значення індексу становило  $1,8 \pm 0,07$  та  $1,4 \pm 0,08$  ( $p < 0,01$ ). Частка осіб із низьким, середнім та високим ІЧ становила серед хворих на II 48,8, 28,0 і 23,2 %, при ВК – відповідно 66,7, 22,2 і 11,1 %.

Зважаючи на клінічну та прогностичну цінність індексу, ми провели оцінку взаємозв'язку між вираженістю соматичної патології та основними детермінантами несприятливого наслідку МІ: рівнем пригнічення свідомості і ступенем тяжкості інсульту.

При зіставленні показника ІЧ та стану свідомості хворих на різні типи МІ в першу добу госпіталізації ми отримали дані, що наведені в табл. 2.

Отже, хворі на МІ з високим ІЧ надходили до стаціонару з найбільшим рівнем пригнічення свідомості –  $11,9 \pm 0,37$  бала за ШКГ, при цьому встановлено істотні відмінності з показником у групі із середнім ІЧ ( $p < 0,05$ ). У хворих на II з високою коморбідністю на момент огляду ступінь порушення свідомості становив  $12,3 \pm 0,39$  бала, вірогідно відрізняючись від двох інших груп порівняння ( $p < 0,01$ ). Середній показник у пацієнтів з ВК був практично однаковим незалежно від фонові соматичної патології ( $p > 0,05$ ).

Визначення ступеня неврологічного дефіциту при розподілі залежно від показника ІЧ показано в табл. 3.

Отже, у пацієнтів, у яких інсульт виник на тлі високої коморбідності, середній показник за

Таблиця 1

## Структура соматичної патології у хворих на різні типи інсульту

Вид соматичної патології (діагностичні категорії індексу Чарлсона)	Ваговий коефіцієнт	Ішемічний інсульт n=207		Внутрішньо- мозковий крововилив n=126		p
		n	%	n	%	
Інфаркт міокарда в анамнезі / нестабільна стенокардія	1	33	15,9	13	10,3	0,210
Серцева недостатність	1	144	69,6	67	53,3	0,005
Захворювання периферичних судин	1	12	5,8	3	2,4	0,240
Деменція	1	7	3,4	4	3,2	0,999
Хронічні обструктивні захворювання легень	1	39	18,8	12	9,5	0,028
Захворювання сполучної тканини	1	10	4,8	3	2,4	0,630
Виразкова хвороба	1	11	5,3	7	5,6	0,999
Помірне ураження печінки	1	7	3,4	5	4,0	0,999
Цукровий діабет без ураження органів-мішеней	1	34	16,4	13	10,3	0,160
Цукровий діабет з ураженням органів-мішеней	2	15	7,2	7	5,6	0,999
Помірна або тяжка патологія нирок	2	6	2,9	5	4,0	0,999
Злоякісна пухлина без метастазування	2	5	2,4	2	1,6	0,999
Лейкоз	2	1	0,5	0	0	-
Лімфома	2	0	0	1	0,8	-
Тяжке ураження печінки	3	4	1,9	2	1,6	0,999
Злоякісна пухлина з метастазами	6	0	0	1	0,8	-
СНІД	6	0	0	0	0	-

Примітка. p – вірогідність різниці показників залежно від типу МІ

Таблиця 2

## Характеристика стану свідомості в пацієнтів із різним рівнем коморбідності

Індекс коморбідності Чарлсона	Стан свідомості за ШКГ, бали (M±m)		
	Обидва типи МІ, n=333	Ішемічний інсульт, n=207	Внутрішньомозковий крово- вилив, n=126
низький (0-1), n=185	12,6±0,15	13,6±0,19	11,4±0,37
середній (2), n=86	13,0±0,27	13,7±0,25	11,4±0,73
високий (≥3), n=62	11,9±0,37**	12,3±0,39***	11,4±0,76

Примітка. \* – вірогідність різниці щодо низької коморбідності; \*\* – вірогідність різниці щодо середньої коморбідності

шкалою NIHSS становив  $17,2 \pm 0,84$  бала, при цьому вірогідно перевищив показник у пацієнтів із низьким та середнім ІЧ (в обох випадках  $p < 0,01$ ). Аналогічні відмінності показано і у хворих на П. Тяжкість ВК істотно не відрізнялася між трьома групами ( $p > 0,05$ ).

Для встановлення взаємозв'язку рівня фонові соматичної патології з тяжкістю інсульту визначено кореляційні зв'язки ІЧ із глибиною розладів свідомості та неврологічного дефіциту (табл. 4).

Визначення кореляційних співвідношень показало, що величина ІЧ обернено зв'язана з балом за ШКГ та позитивно корелює з тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS. Виявлений зв'язок є слабким за силою, втім досягає статистичної значимості, з чого робимо висновок, що зі збільшенням рівня коморбідності розвиток інсульту супроводжується більш глибоким ступенем пригнічення свідомості та тяжчим початковим ступенем неврологічного дефіциту. Ця закономірність ви-

Таблиця 3

## Характеристика тяжкості інсульту в пацієнтів із різним рівнем коморбідності

Індекс коморбідності Чарлсона	Тяжкість інсульту, NIHSS, бали (M±m)		
	Обидва типи МІ, n=333	Ішемічний інсульт, n=207	Внутрішньомозковий крововилив, n=126
низький (0-1), n=185	12,6±0,31	10,8±0,46	17,5±0,70
середній (2), n=86	13,8±0,58	11,3±0,61	15,9±1,19
високий (≥3), n=62	17,2±0,84***	17,5±0,95***	18,8±1,90

Примітка. \* – вірогідність різниці щодо низької коморбідності; \*\* – вірогідність різниці щодо середньої коморбідності

Таблиця 4

## Кореляція індексу Чарлсона з показниками тяжкості перебігу мозкового інсульту, r

Факторна ознака	Індекс Чарлсона		
	Обидва типи інсульту	Ішемічний інсульт	Внутрішньомозковий крововилив
Стан свідомості за ШКГ	-0,119*	-0,268*	-0,071
Тяжкість інсульту, NIHSS	0,247*	0,435*	0,082

Примітка. \* – p<0,01

явилася більш вагомою для II – коефіцієнти становили відповідно -0,268 та 0,435 (зв'язок помірної сили). При ВК показники не досягли вірогідності (p>0,05).

Той факт, що досліджувані співвідношення не характерні для ВК, слід пов'язувати з патогенетичними особливостями інтрацеребральної геморагії. Тяжкість неврологічних проявів найгострішого періоду ВК залежить від локалізації артеріального розриву, ступеня перифокального і генералізованого набряку мозку, розширення гематоми (зумовлене високим фоновим артеріальним тиском, місцевим дефектом згортання крові та ін.) [8]. Серед соматичних захворювань, які входять до переліку ІЧ, на ці процеси можуть вплинути захворювання печінки (хронічні вірусні гепатити В і С, цироз) [9] та, за деякими даними, цукровий діабет [11]. Оскільки на тлі цукрового діабету 2-го типу ВК розвивається у 10-11 разів рідше, ніж II [5], а частка виявлення патології печінки в нашому дослідженні становила всього 5,3%, отриманий результат є очікуваним. Не слід виключати і нижчий загальний рівень коморбідності у хворих на ВК, порівняно з II, що також має значення при визначенні показників кореляції.

## Висновки

1. Розвиток мозкового інсульту на тлі високого рівня соматичної патології, оціненої за індексом Чарлсона супроводжується більш глибоким ступенем пригнічення свідомості й тяжчим неврологічним дефіцитом, ніж у пацієнтів із низькою та середньою коморбідністю.

2. Визначення кореляційних співвідношень показало, що величина індексу Чарлсона, обернено зв'язана з балом за шкалою коми Глазго та позитивно корелює з тяжкістю ішемічного інсульту за шкалою NIHSS у найгострішому періоді захворювання; аналогічні співвідношення при внутрішньомозковому крововиливі не досягли вірогідності.

3. Отримані кореляційні зв'язки мають помірну силу, що узгоджується з тим, що роль складових індексу Чарлсона не є визначальною в патогенезі інсульту, а тільки може обтяжувати перебіг тих чи інших процесів патокінезу гострих порушень мозкового кровообігу.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження слід спрямувати на доведення значущості ІЧ як складової клінічного прогнозування та можливості його використання у практиці для виявлення пацієнтів із високим ризиком смерті, підвищення шансів хворих на виживання, зменшення тяжкості наслідків МІ шляхом відповідної корекції тактики лікування, реабілітації та вторинної профілактики.

**Література**

1. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // Journal of Chronic Diseases. – 1987. – № 40. – P. 373-383.
2. Bourg D.M. Excel scientific and engineering cookbook / D.M. Bourg. – USA: O'Reilly Media, Inc., 2006. – 397 p.
3. Charlson index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies / L.B. Goldstein, G.P. Samsa, D.B. Matchar [et al.] // Stroke. – 2004. – № 35. – P. 1941-1945.
4. Comorbidity in patients after stroke: impact on functional outcome / A.G. Karatepe, R. Gunaydin, T. Kaya [et al.] // J. of Rehabilitation Medicine. – 2008. – № 40. – P. 831-835.

5. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome / A. Tuttolomondo, A. Pinto, G. Salemi [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2008. – № 18. – P. 152-157.
6. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modeling / S.C. Johnston, S. Mendis, C.D. Mathers [et al.] // Lancet Neurology. – 2009. – № 8. – P. 345-354.
7. Heart disease and stroke statistics 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie [et al.] // Circulation. – 2008. – № 117. – P. 25-146.
8. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage / S.M. Davis, J. Broderick, M. Hennerici [et al.] // Neurology. – 2006. – № 66. – P. 1175-1181.
9. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction / J. Sung, Y.-M. Song, Y.-H. Choi [et al.] // Stroke. – 2007. – № 38. – P. 1436-1441.
10. Impact of comorbidities on stroke rehabilitation outcomes: does the method matter? / D.R. Berlowitz, H. Hoenig, D.C. Cowper [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2008. – № 89. – P. 1903-1906.
11. Labovitz D.L. Intracerebral hemorrhage: update / D.L. Labovitz, R.L. Sacco // Current opinion in neurology. – 2001. – № 14 (1). – P. 103-108.
12. Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke) / T. Truelsen, P.U. Heuschmann, R. Bonita [et al.] // Lancet Neurology. – 2007. – № 6. – P. 134-139.
13. Tang J. Performance of comorbidity measures to predict stroke and death in a community-dwelling, hypertensive medicare population / J. Tang, J.Y. Wan, J.E. Bailey // Stroke. – 2008. – № 39. – P. 1938-1944.
14. Validation of the Charlson comorbidity index for predicting functional outcome of stroke / A. Tessier, L. Finch, S.S. Daskalopoulou [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2008. – № 89. – P. 1276-1283.

### КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СООТНОШЕНИЯ ИНДЕКСА ОЦЕНКИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЕЙШЕГО ПЕРИОДА МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

*Е.А. Филипец*

**Резюме.** Проведено клинично-неврологическое обследование 333 больных в острейшем периоде мозгового инсульта с оценкой общемозговых, очаговых симптомов, а также тяжести фоновой соматической патологии с использованием индекса коморбидности Чарлсона. Установлена обратная корреляционная связь индекса Чарлсона со степенью нарушения сознания по шкале комы Глазго и положительная корреляция с тяжестью инсульта по шкале NIHSS. Результаты исследования свидетельствуют о значимости индекса и возможности его использования с целью прогнозирования последствий инсульта и дальнейшей коррекции тактики лечения, реабилитации и вторичной профилактики.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, коморбидность, индекс Чарлсона.

### CORRELATIONS OF THE INDEX OF EVALUATING SOMATIC PATHOLOGY WITH THE SEVERITY OF THE COURSE DURING THE ACUTEST PERIOD OF CEREBRAL STROKE

*O.O. Filipets'*

**Abstract.** The author has carried out a cliniconeurological examination of 333 patients during the acutest period of cerebral stroke with an evaluation of general cerebral, focal signs, as well as the severity of background somatic pathology, using the Charlson comorbidity index. A correlative feedback of the Charlson index with the level of consciousness according to the Glasgow Coma Scale and the positive correlation with the severity of stroke based on the NIHSS scale have been established. The results of the investigation are indicative of the significance of the index and possibilities of its use for the purpose of prognosticating the consequences of stroke and further correction of the therapeutic approach, rehabilitation and secondary prophylaxis.

**Key words:** cerebral stroke, comorbidity, Charlson index.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 113-117

Надійшла до редакції 20.03.2012 року

УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

О.В. Шатілов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колісник, В.В. Болотов

## НООТРОПНІ, АНТИГІПОКСИЧНІ ТА ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ (2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Резюме.** Похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти чинять мнемотропний ефект у діапазоні доз (0,6-50 мг/кг), впливаючи на всі фази пам'яті, та перевищують пірацетам у дозі 200 мг/кг. У тесті екстраполяційного позбавлення виявлено позитивний вплив сполук на розсудливу діяльність тварин. Даним похідним прита-

манна церебропротекторна, антигіпоксична та антиоксидантна дія, однак її механізми дещо різняться.

**Ключові слова:** похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти, ноотропна дія, антигіпоксична дія, церебропротекторна дія.

**Вступ.** Однією з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем сьогодення є ураження головного мозку різного генезу [10]. Необхідність тривалої реабілітації та медикаментозного лікування актуалізує проблему. Ураження головного мозку часто супроводжуються порушенням когнітивних функцій та афективними розладами у вигляді депресії, що значно погіршує якість життя пацієнтів [12]. Це зумовлює актуальність пошуку нових ефективних та безпечних ноотропів із полімодальною дією. Перспективними в зазначеному аспекті є похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти. Окремі сполуки цього ряду виявляють антигіпоксичні, антиоксидантні, антидепресивні, стреспротективні, транквілізуювальні, мнемотропні, церебропротекторні властивості [1, 2, 7, 8].

**Мета дослідження.** Проаналізувати залежність «доза-ефект» мнемотропної дії, з'ясувати вплив похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти на різні фази пам'яті та елементи розсудливої діяльності. Поглиблено дослідити антигіпоксичні, антиоксидантні та інтегральні церебропротекторні властивості цих похідних.

**Матеріал і методи.** Досліди виконано на 223 безпородних білих мишах-самцях масою 15-20 г та 100 безпородних білих щурах-самцях масою 200-250 г відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001). Тварин утримували в стандартних умовах виварію. Досліджували дві сполуки, що є лідерами за антиамнестичною та стреспротекторною активністю: етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти (сполука 1) та N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін) (сполука 2) [1]. Хімічні формули наведено на рис. 1.

Мнемотропну дію вивчали за антероградної амнезії, що викликано скополаміном (1,5 мг/кг), у тесті умовного рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) [6]. Тварин розміщували на освітленій платформі приладу та реєстрували латентний період входу до темної камери, де їх піддавали електробольовому подразненню через електродну підлогу. Збереження УРПУ перевіряли через 24 год за латентним періодом входу. Тварин, у яких він становив 180 с, вважали такими, що до-

сягли критерію навченості. Для виявлення дозозалежності ноотропної дії сполуки вводили внутрішньошлунково протягом трьох діб у вигляді суспензії в персиковій олії, стабілізованій твіном-80, у дозах 0,6 мг/кг, 6 мг/кг, 12 мг/кг, 24 мг/кг та 50 мг/кг до процедури навчання, що дозволяє визначити вплив на першу фазу пам'яті – увід та первинну обробку інформації. Референс-препаратом служив пірацетам, який вводили внутрішньоочеревинно (200 мг/кг та 400 мг/кг). Для з'ясування впливу на фази пам'яті досліджувані сполуки вводили в дозі 12 мг/кг після процедури навчання (вплив на другу фазу пам'яті – консолідацію пам'ятного сліду) та перед відтворенням УРПУ через 24 год (вплив на третю фазу – репродукцію інформації).

У тесті екстраполяційного позбавлення оцінювали вплив похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти (12 мг/кг) на екстраполяційну поведінку, що характеризує елементи розумової діяльності тварин [9]. У центрі заповненого водою басейну розташовували циліндр, занурений на 1,5 см. Тварину вміщували до нього хвостом донизу таким чином, що вона повинна була пірнути під край циліндра для звільнення. Оцінювали час звільнення з аверсивної ситуації та кількість тварин, що вирішили цю задачу.

Гостру гіпобаричну гіпоксію відтворювали в мишей у припливно-витяжній барокамері. Тварин «підіймали» на висоту 11500 м зі швидкістю 50 м/с. Сполуки вводили внутрішньошлунково за 30 хв до «підйому» у дозі 12 мг/кг, яка забезпечує вищезазначені види активності. Мишам контрольної групи вводили розчин NaCl у відповідному об'ємі, група порівняння отримувала пірацетам у дозі 200 мг/кг внутрішньоочеревинно [6]. Антигіпоксичний вплив оцінювали за тривалістю життя тварин.

Церебропротекторну дію вивчали на двох моделях: гравітаційної церебральної ішемії та білатеральної каротидної оклюзії. Перший експеримент виконували на мишах-самцях, яких протягом 30 с піддавали перевантаженню 6g у краніокаудальному векторі, що викликає відтік крові від голови в усіх судинних басейнах [3]. Другу модель церебральної ішемії відтворювали незворотним перев'язуванням обох загальних сонних

артерій [6], яка викликає неповну передньомозкову ішемію, оскільки залишається кровопостачання мозку за рахунок хребетних артерій. Похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти вводили у шлунок протягом трьох діб у дозі 12 мг/кг. Препарати порівняння пірацетам (200 мг/кг) та кавінтон (5 мг/кг) вводили в такому ж режимі, останнє уведення за 0,5-1 год до ішемії. Контрольні тварини отримували відповідну кількість розчинника. Критерієм церебропротекторної дії обрано виживаність щурів – інтегральний показник, що дозволяє верифікувати наявність захисної дії.

Стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) вивчали в тканині мозку щурів на моделі білатеральної каротидної оклюзії. Тварини отримували досліджувані сполуки (12 мг/кг) та референс-препарат пірацетам (200 мг/кг) у профілактичному режимі протягом трьох діб. Під тіопенталовим наркозом (80 мг/кг) через 1 год після відтворення ішемії тварин декапітували та вилучали головний мозок при температурі 0-2°C. Мозок гомогенізували в 0,05 М трис-буфері (рН 7,35), гомогенати піддавали центрифугуванню при 3000 об./хв протягом 10 хв. Далі визначали в ньому вміст дієних кон'югатів (ДК), ТБК-реактивів та активність каталази [5], активність супероксиддисмутази (СОД) [4].

Результати обробляли статистично за критеріями t Стьюдента та кутовим перетворенням Фішера.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні дозозалежності антиамнестичної дії за тестом УРПУ (1-а фаза пам'яті) встановлено, що похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти виявляють мнемотропну дію в широкому діапазоні доз: 0,6 мг/кг, 6 мг/кг, 12 мг/кг, 24 мг/кг і 50 мг/кг. Розрахунок антиамнестичної активності свідчить, що вона становить для сполуки 1 відповідно 110, 53, 120, 121 % та 98 %, для сполуки 2 – 112, 92, 74, 111 % та 145 % (табл. 1). Показник антиамнестичної активності у тварин, що отримували пірацетам (200 мг/кг), становив 59%, що значно поступається активності досліджуваних сполук. Пірацетам у дозі 400 мг/кг ви-

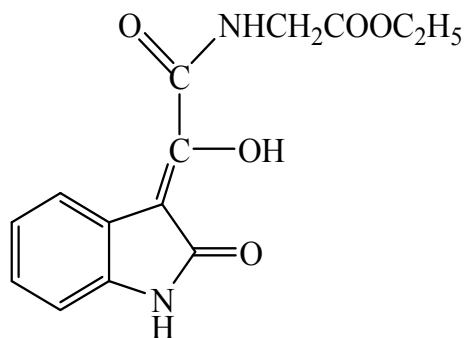
явив вищу антиамнестичну активність – 99 %, але був менш активним за сполуку 1 у дозах 0,6 мг/кг, 12 мг/кг, 24 мг/кг і сполуку 2 у дозах 0,6 мг/кг, 24 мг/кг і 50 мг/кг. У групі контролю амнезії латентний період входу не змінювався, жодна тварина не досягла критерію навченості.

Зниження мнемотропного ефекту сполуки 1 в дозі 6 мг/кг, яке спочатку розцінили як випадкове, спостерігалось у повторних дослідках. Це дозволяє припустити зміну механізму дії залежно від дози. У низькій дозі 0,6 мг/кг не можна виключити пептидергічну ланку механізму, оскільки сполука 1 містить фрагмент гліцину (рис.), що входить до складу ноотропів із пептидергічним компонентом механізму дії (ноопепт, пірацетам). Нейротропні пептиди виявляють активність саме в низьких дозах. Сполука 1 містить також оксоіндоліновий цикл, що може розглядатися як безоконденсований аналог 2-оксопіролідину – структурний фрагмент всіх рацетамів [7], яким властива NMDA-рецепторна дія. У вищих дозах може виявлятися політропність механізму, а саме опосередкований вплив на AMPA-рецептори, перерозподіл розщеплення глюкози в напрямку пентозофосфатного шунта, модульовальна дія на холінергічну та амінацидергічну нейротрансмісію [11]. Це потребує окремих досліджень.

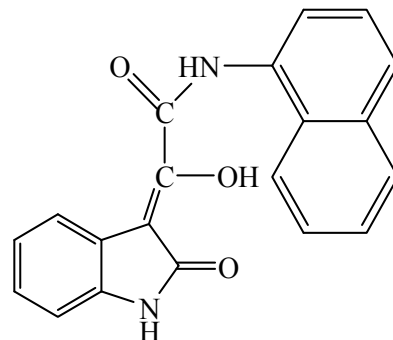
Сполука 1 чинила виражену мнемотропну дію на всі фази пам'яті, не поступаючись пірацетаму, а за впливом на другу фазу значно перевищувала його ( $p < 0,05$ ). Сполука 2 за впливом на всі три фази пам'яті виявляла ефект на рівні референс-препарату (табл. 2).

У тесті екстраполяційного позбавлення в контрольній групі час пірнання склав  $88,4 \pm 12,7$  с, лише 42,9 % тварин вирішили завдання. Щури, що отримували сполуку 1, розв'язали аверсивну ситуацію в 100% випадків ( $p < 0,01$ ), сполуку 1 – у 85,7 % ( $p < 0,05$ ). Групи сполук 1 та 2 порівняно з контролем витратили значно менше часу – відповідно  $28,3 \pm 11,0$  с ( $p < 0,01$ ) і  $38,6 \pm 16,6$  с ( $p < 0,05$ ). Пірацетам виявив лише тенденцію до зменшення часу на вирішення завдання –  $79,3 \pm 14,6$  с.

Тривалість життя за гіпобаричної гіпоксії в групі контролю склала  $72,5 \pm 13,6$  с, на тлі сполу-



Сполука 1



Сполука 2

Рис. Хімічні формули досліджуваних сполук

Примітка. Сполука 1 – етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти; сполука 2 – N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталін)

Таблиця 1

**Дозозалежність антиамнестичної дії похідних (2-оксоіндоліліден-3)-оцтової кислоти на моделі скополамінової амнезії**

Сполука 1					
Дози	0,6 мг/кг n=7	6 мг/кг n=7	12 мг/кг n=7	24 мг/кг n=6	50 мг/кг n=7
Час входу до темної камери - до навчання, с - після навчання, с	24,4±4,9 159±22,4*	11,7±3,8 88,7±32,7**	21,3±5,0 172±8,9*^	33,0±7,4 174±4,6*^	8,43±2,6 158,3±23,5*
Кількість тварин, що досягли критерію навченості, абс./%	6/85,7	3/42,9	6/85,7	4/66,7	6/85,7
Антиамнестична активність, %	110	53	120	121	98
Сполука 2					
Дози	0,6 мг/кг n=6	6 мг/кг n=6	12 мг/кг n=6	24 мг/кг n=7	50 мг/кг n=6
Час входу до темної камери - до навчання, с - після навчання, с	3,5±1 180±0*	7,3±2,1 149,5±21*^	7,0±0,7 111±40,5**	5,03±1,95 178,9±1,2*^	7,1±2,2 180±0*^
Кількість тварин, що досягли критерію навченості, абс./%	6/100	4/66,7	2/33,3	6/85,7	6/100
Антиамнестична активність, %	112	92	74	111	145
	Інтактний контроль	Скополамін (контроль амнезії)	Пірацетам		
Дози	– n=6	1,5 мг/кг n=11	200 мг/кг n=6	400 мг/кг n=6	
Час входу до темної камери - до навчання, с - після навчання, с	5,7±1,4 174,5±6,0*	2,5±0,6 8,2±1,6	15,8±5,5 89,0±30,0**	9,6±3,2 145±31,0*	
Кількість тварин, що досягли критерію навченості, абс./%	5/83,3	0	1/16,7	4/66,7%	
Антиамнестична активність, %			59	99	

Примітка. Статистично значущі відмінності: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем амнезії, ^ –  $p < 0,05$  порівняно з групою пірацетаму (200 мг/кг)

ки 1 – 182,7±47,1 с, сполуки 2 – 166,5±60,8 с, пірацетаму – 95,4±15,3 с. Зростання тривалості життя тварин у групі сполуки 1 становило 152 % ( $p < 0,05$ ), у групах сполуки 2 і пірацетаму – відповідно 130 % і 31 %, що не сягнуло значущого рівня ( $p < 0,05$ ). Очевидно, антигіпоксична активність сполуки 2 не є головним механізмом її церебропротекторного впливу.

У дослідженні церебропротекторної дії на моделі гравітаційної ішемії найефективнішою була сполука 2: виживаність становила 85,7 %. Статистично значущі відмінності в групі сполуки 2

( $p < 0,05$ ) було виявлено порівняно як із групою контрольної патології (виживаність 37,5 %), так і з групою пірацетаму (200 мг/кг) – 40 % (табл. 3). Сполука 1 та препарат порівняння кавінтон (5 мг/кг) виявили лише тенденцію до покращання виживаності (62,5 %). У досліджах на моделі білатеральної каротидної оклюзії обидві сполуки значно збільшували виживаність: сполука 1 – до 71,4 %, сполука 2 – до 70 % проти 27,3 % у групі контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

Дані попередніх досліджень свідчать про наявність антиоксидантної дії в похідних (2-



Таблиця 2

Вплив сполук похідних (2-оксоіндоліліден-3)-оптової кислоти на фази пам'яті порівняно з пірацетамом на моделі скололамінової амнезії

Показники	Кон- троль амнезії (n=7)	Уведення та первинна обробка інформації			Консолідація			Репродукція		
		Пірацетам	Сполука 1	Сполука 2	Пірацетам	Сполука 1	Сполука 2	Пірацетам	Сполука 1	Сполука 2
		400 мг/кг (n=6)	12 мг/кг (n=7)	12 мг/кг (n=6)	400 мг/кг (n=6)	12 мг/кг (n=7)	12 мг/кг (n=6)	400 мг/кг (n=6)	12 мг/кг (n=7)	12 мг/кг (n=6)
Латентний період входу до темної камери, с: – вихідний – через 24 год	7,3±2,7 7,0±0,7	21,3±5,0 172±8,9*	7,0±0,7 111±40,5*	10,2±3,7 98,0±27,5*	11,8±0,8 172±8,9*^	18,0±4,4 78,3±38,2*	17,1±5,2 127±33,1*	28,1±6,2 134±28,0*	4,2±1,8 89,2±30,6*	
Кількість мишей, що досягли критерію на- вченості через 24 год (абс./%)	0 0 %	4 66,7 %*	2 33,3 %	2 33,3 %	5 83,3 %*^	2 33,3 %	2 33,3 %	3 42,9 %*	2 33,3 %	

Примітка. Статистично значущі відмінності: \* – p<0,01 порівняно з групою контролю амнезії, ^ – p<0,05 порівняно з групою пірацетаму

Таблиця 3

## Вплив похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти (12 мг/кг) на виживаність тварин на моделях церебральної ішемії

Модель	Вживаність тварин, %				
	Інтактний контроль	Пірацетам (200мг/кг)	Кавінтон (5мг/кг)	Сполука 1	Сполука 2
Гравітаційна ішемія	37,5 (n=8)	40,0 (n=8)	62,5 (n=8)	62,5 (n=8)	85,7*^ (n=7)
Каротидна оклюзія	27,3 (n=8)	37,5 (n=8)	—	72,0*^ (n=11)	70,0*^ (n=10)

Примітка. Статистично значимі відмінності: \* –  $p < 0,05$  порівняно з групою інтактного контролю, ^ –  $p < 0,05$  порівняно з групою пірацетаму

Таблиця 4

## Дослідження антиоксидантних властивостей похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти (12 мг/кг) на моделі каротидної оклюзії

Речовина	Кількість тварин	Каталаза, мкат/мг тканини	СОД, мкЕД/мг тканини	ТБК-реактанти, нмоль/г	ДК, нмоль/г
Контрольна патологія	7	1,82±0,60	0,19±0,04	24,5±1,70	149,9±9,61
Псевдооперовані	7	4,76±0,10**	0,36±0,03**	15,6±0,81**	62,8±3,19**
Сполука 1 (12 мг/кг)	7	3,01±0,14	0,36±0,05*	21,1±1,20	137,8±8,2 #
Сполука 2 (12мг/кг)	7	5,29±1,21*	0,51±0,05**##	16,5±0,71 **	124,6±5,79 *#
Пірацетам (200 мг/кг)	7	4,94±1,72	0,53±0,04**##	16,2±1,21 **	121,8±7,63 *#

Примітка. Статистично значимі відмінності: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з групою контрольної патології, # –  $p < 0,01$ , ## –  $p < 0,05$  порівняно з групою псевдооперованих тварин, ^ –  $p < 0,01$  порівняно з групою пірацетаму

оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти [1]. Тому було вивчено її можливу роль у реалізації церебропротекторної дії. Порівняно з псевдооперованими щурами в групі контрольної патології вірогідно збільшився вміст продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів і ДК, знизилася показники активності СОД і каталази, що свідчить про виснаження резервів АОС (табл.4). Сполука 2 та пірацетам значно знижували вміст ТБК-активних продуктів і ДК порівняно з контрольною патологією. Сполука 1 меншою мірою запобігала накопиченню продуктів ПОЛ та вірогідно зменшувала лише вміст ДК. За впливом на АОС сполука 1, сполука 2 та пірацетам продемонстрували збільшення активності СОД (відповідно 0,36 мкЕД/мг, 0,51 мкЕД/мг, 0,51 мкЕД/мг) порівняно з групою модельної патології (0,2 мкЕД/мг). Вірогідне збільшення активності каталази в гомогенаті мозку тварин забезпечили лише сполука 2 та пірацетам. Антиоксидантний вплив сполук частково може бути пояснено наявністю фрагмента молекули мелатоніну, що входить до їх складу та виявляє антиоксидантну дію [7].

## Висновки

1. Антиамнестичний вплив похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти спостерігається в

широкому діапазоні доз (0,6-50 мг/кг) та перевищує відповідний ефект пірацетаму в дозі 200 мг/кг.

2. Досліджувані сполуки покращують всі три фази пам'яті.

3. У тесті екстраполяційного позбавлення виявлено позитивний вплив сполук на розсудливу діяльність тварин за умов стресової ситуації.

4. Похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти виявляють потужні антиоксидантні властивості за умов церебральної ішемії, що викликає на перев'язкою каротидних артерій.

5. Всі досліджувані похідні (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової кислоти виявляють церебропротекторну дію. Але на різних моделях ураження головного мозку ефективність відрізняється. Етиловий естер N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти чинить значний антигіпоксичний ефект. Позитивний вплив N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-(1-амінонафталіну) більш виражений на моделі гравітаційної церебральної ішемії. Обидві сполуки ефективні на моделі оклюзійної передньомозкової ішемії.

## Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням перспективності створення нових ноотропних і церебропротекторних препаратів на основі похідних (2-оксоіндолініліден-3)-оцтової

кислоти та поглибленого вивчення можливих рецепторних і нереперторних ланок механізму їхньої дії.

### Література

1. Дослідження антидепресивної активності похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти в тесті Порсолта / Р.В. Луценко, Т.О. Дев'яткіна, А.Г. Сидоренко [та ін.] // Клін. фармація. – 2009. – № 1. – С. 47-49.
2. Експериментальні моделі церебральної ішемії у мишей: порівняльна характеристика гравітаційного перевантаження та каротидної оклюзії / С.Ю. Штриголь, В.С. Штриголь, О.А. Єсева [та ін.] // Клін. фармація. – 2008. – № 2. – С. 39-43.
3. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
4. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов / [Н.Г. Щербань, Т.В. Горбач, Н.Р. Гусева и др.] // Метод. реком. для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР. – Х.: ХГМУ, 2004. – 36 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2 изд. – М.: ОАО издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
6. Синтез, властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]- $\omega$ -амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов, О.В. Лященко // Ж. орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т. 7, вип. 4 (28). – С. 55-59.
7. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник [та ін.] // Вісн. фармації. – 2008. – № 3 (55). – С. 60-63.
8. Avoidance perseveration during extinction training in Wistar-Kyoto rats: An interaction of innate vulnerability and stressor intensity / X. Jiaoa, K.C.H. Panga, K.D. Becka [et al.] // Behav. Brain Research. – 2011. – Vol. 221, № 1. – P. 98-107.
9. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment / J.V. Bowler // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 386-388.
10. Malykh A.G. Pyracetam and pyracetam-like drugs. From basic science to novel clinical applications to CNS disorders / A.G. Malykh, M.R. Sadaie // Drugs. – 2010. – Vol. 70 (3). – P. 287-312.
11. Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europ / M. King, I. Nazareth, G. Levy [et al.] // The British J. of Psychiatry. – 2008. – Vol. 19. – P. 362-367.

## НООТРОПНЫЕ, АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ (2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

*А.В. Шатилов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колесник, В.В. Болотов*

**Резюме.** Производные (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты оказывают мнемотропный эффект в диапазоне доз 0,6-50 мг/кг, воздействуя на все фазы памяти, и превосходят пирacetам в дозе 200 мг/кг. Выявлено позитивное влияние исследуемых соединений на рассудочную деятельность животных. Данным производным свойственны церебропротекторное, антигипоксическое и антиоксидантное действие, однако механизмы его реализации у соединений этого ряда различаются.

**Ключевые слова:** производные (2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты, ноотропное действие, антигипоксическое действие, церебропротекторное действие.

## NOOTROPIC, ANTIHYPOXIC AND CEREBROPROTECTIVE PROPERTIES OF (2-OXOINDOLINILIDEN-3)-ACETIC ACID DERIVATIVES

*O.V. Shatilov, O.V. Shtryhol', S.V. Kolisnyk, V.V. Bolotov*

**Abstract.** The derivatives of (2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid exert a mнемotropic effect in the 0,6-50 mg/kg dosage range, influencing on all the phases of memory and exceed pyracetam in a dose of 200 mg/kg. A positive effect of the compounds on the reasoning activity of animals is detected in a test of extrapolation deliverance. The derivatives in question are characterized by a cerebroprotection, antihypoxic and antioxidant action, however its mechanisms somewhat differ.

**Key words:** (2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid derivatives, nootropic action, antihypoxic action, cerebroprotective action.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 118-123

Надійшла до редакції 1.06.2012 року

УДК 616.716.4-018.3-085.453.22:616.71-007.234]-092.9

Г.В. Щуцька

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ І ГІПОКІНЕТИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

**Резюме.** У динаміці посттравматичного періоду у тварин із політравмою антиоксидантно-прооксидантний баланс змінюється в бік переважання прооксидантів на 10-ту добу й повертається до рівня контролю на 20-ту після травмування. В умовах політравми і гіпокінетичного остеопорозу антиоксидантно-прооксидантний баланс носить коливальний характер і характеризу-

ється значною інтенсифікацією вільнорадикального окиснення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту на 30-ту добу.

**Ключові слова:** політравма, гіпокінетичний остеопороз, вільнорадикальне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

**Вступ.** Політравма належить до актуальних проблем сьогодення. З кожним роком її частота невпинно зростає, зумовлюючи необхідність пошуку патогенетичних механізмів розвитку травматичної хвороби і на їх основі розробки адекватних методів корекції [1].

Урбанізація суспільства, малорухомих спосіб життя створюють передумови для розвитку гіпокінетичного остеопорозу. При цьому настають системні відхилення, які характеризуються низькою масою кісток та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищення крихкості кісток і ризику виникнення переломів [2]. Зрозуміло, що гіпокінетичний остеопороз створює несприятливий фон для виникнення переломів навіть при незначній кінетиці удару, сприяючи розвитку політравми, та погіршує умови репаративного остеогенезу.

Важливою ланкою патогенезу тяжкої травми є активація вільнорадикального окиснення ліпідів, чому сприяє пошкодження тканин, викид медіаторів запалення, виникнення системних реакцій [3]. Враховуючи спільність вільнорадикальних процесів у механізмах розвитку політравми та гіпокінетичного остеопорозу [4, 5], важливим аспектом у забезпеченні оптимального репаративного остеогенезу є антиоксидантно-прооксидантний баланс.

**Мета дослідження.** З'ясувати антиоксидантно-прооксидантний баланс у тварин із гіпокінетичним остеопорозом у динаміці політравми.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на нелінійних білих щурах масою 180-200 г у групах по шість тварин. У першій серії експериментів моделювали гіпокінетичний остеопороз за методом Кундуровича шляхом накладання на тіло тварини гіпсового корсета. У другій серії травмували тварин без остеопорозу. Контрольну групу склали інтактні тварини. Нанесення травм здійснювалося в умовах тіопентало-натрієвого знеболення ( $40 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ ). Всі експерименти здійснювалися згідно з пунктами Європейської конвенції із захисту прав тварин.

Інтенсивність вільнорадикального окиснення оцінювали за вмістом у сироватці крові ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення лі-

підів (ПОЛ) [6]. Рівень антиоксидантної системи визначали за активністю каталази в сироватці крові [7]. Співвідношення анти- і прооксидантів оцінювали за антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ): активність каталази / вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ [8].

Отримані цифрові дані аналізували методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як видно з даних таблиці, в умовах політравми (серія 2) активність каталази сироватки крові була істотно вищою, ніж у контролі (у середньому на 81,3 %,  $p < 0,001$ ), проте, залишалася практично однаковою впродовж усього експерименту. На тлі остеопорозу і політравми (серія 1) активність каталази сироватки крові теж підвищувалася, досягаючи найбільшої величини на 20-ту добу після травмування, що більш, ніж у два рази перевищувало контроль ( $p < 0,001$ ). На 30-ту добу даний показник знижувався, не досягаючи контрольного рівня. Слід відмітити, що на 10-ту і 20-ту доби активність каталази сироватки крові у тварин із політравмою і остеопорозом істотно перевищувала аналогічну тварин із самою політравмою ( $p < 0,05$ ).

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у всі терміни спостереження після політравми (серія 2) виявився статистично вірогідно більшим, ніж у контролі (у середньому на 99,9 %,  $p < 0,001$ ), причому спостерігалася тенденція до зменшення даного показника з 10-ї до 30-ї доби. В умовах політравми і остеопорозу (серія 1) даний показник виявився ще більшим і в середньому перевищував контрольний рівень на 151,7 % ( $p < 0,001$ ). Привертає увагу той факт, що до 30-ї доби експерименту вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ не знижувався, а наростав, вірогідно переважаючи попередні терміни спостереження та на 58,9 % – групу без остеопорозу ( $p < 0,001$ ).

У цих експериментальних умовах в обох серіях експериментів величина АПІ була зниженою. На 10-ту добу АПІ в серії 1 зменшувалося стосовно контролю на 15,1 % ( $p < 0,01$ ), у серії 2 – на 17,2 % ( $p < 0,01$ ). На 20-ту добу в обох групах

Таблиця

Особливості антиоксидантно-прооксидантного балансу в умовах політравми і гіпокінетичного остеопорозу ( $M \pm m$ )

Показник	Серія	Контроль	Термін обстеження, доба		
			10-та	20-та	30-та
Каталаза, мкат $\times$ л <sup>-1</sup>	1	0,119 $\pm$ 0,001	0,235 $\pm$ 0,006***	0,263 $\pm$ 0,010*** p <sub>1</sub> <0,05	0,227 $\pm$ 0,008*** p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05
	2		0,215 $\pm$ 0,006***	0,222 $\pm$ 0,008*** p <sub>1</sub> >0,05	0,210 $\pm$ 0,007*** p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
p			<0,05	<0,05	>0,05
ТБК активні продукти ПОЛ, мкмоль $\times$ л <sup>-1</sup>	1	5,03 $\pm$ 0,18	11,57 $\pm$ 0,40***	11,70 $\pm$ 0,42*** p <sub>1</sub> >0,05	14,71 $\pm$ 0,40*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
	2		10,97 $\pm$ 0,66***	9,94 $\pm$ 0,72*** p <sub>1</sub> >0,05	9,26 $\pm$ 0,65*** p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> >0,05
p			>0,05	<0,10	<0,001
АПІ, ум.од.	1	2,39 $\pm$ 0,08	2,03 $\pm$ 0,04**	2,26 $\pm$ 0,14 p <sub>1</sub> >0,05	1,55 $\pm$ 0,06*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
	2		1,98 $\pm$ 0,08**	2,27 $\pm$ 0,11 p <sub>1</sub> <0,10	2,30 $\pm$ 0,11 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
p			>0,05	>0,05	<0,001

Примітка. 1. \* – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001). 2. p – вірогідність відмінностей між показниками серії 1 і 2. 3. p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей стосовно показників на 10-ту добу спостереження. 4. p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей стосовно показників на 20-ту добу спостереження

рівень показника підвищувався, досягаючи контрольний рівень, проте на 30-ту добу в серії 1 він різко знизився до (1,55 $\pm$ 0,06) ум.од., у той час, як у серії 2 залишався на рівні контролю (2,30 $\pm$ 0,11) ум.од., що виявилось статистично вірогідно більшим.

Отримані результати свідчать про те, що вільнорадикальне окиснення ліпідів відіграє важливу роль у патогенезі політравми в особин із гіпокінетичним остеопорозом. У них вищою є активність каталази на 10-ту і 20-ту доби, що вказує на більший вміст активних форм кисню, порівняно з тваринами із самою політравмою. Наростання концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ до 30-ї доби експерименту на тлі зниження активності каталази, на тлі політравми і остеопорозу, свідчить про зниження компенсаторних можливостей антиоксидантної системи та існування механізмів генерації активних форм кисню. Дане припущення яскраво підтверджує динаміка АПІ, яка до 30-ї доби у тварин із політравмою і остеопорозом знижується, у той час як на тлі самої політравми – зростає.

## Висновки

1. У динаміці посттравматичного періоду у тварин із політравмою антиоксидантно-прооксидантний баланс змінюється в бік перева-

жання прооксидантів на 10-ту добу й повертається до рівня контролю на 20-ту після травмування.

2. В умовах політравми і гіпокінетичного остеопорозу антиоксидантно-прооксидантний баланс носить коливальний характер, відхиляючись у прооксидантний бік на 10-ту добу, повертаючись до рівня контролю на 20-ту зі значною інтенсифікацією вільнорадикального окиснення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту на 30-ту добу.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому слід дослідити виявлений феномен у контексті адекватного антиоксидантного забезпечення особин із політравмою та гіпокінетичним остеопорозом.

## Література

- Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі: методичні рекомендації / [Рошчін Г.Г., Гайдаєв Ю.О., Мазуренко О.В. та ін.]. – К., 2003. – 33 с.
- Томашевская В.А. Минеральная плотность костной ткани у детей, больных бронхиальной астмой / В.А. Томашевская, Л.А. Щеплягина, В.А. Ревякина // Рос. педиатр. ж. – 2005. – № 6. – С. 36-40.

3. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др.]. – Донецк: Либідь, 2002. – 360 с.
4. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О.В. Петухова, И.М. Устьянцева, В.В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65-68.
5. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. – 2-е изд. – К.: МОРИОН, 2006. – 160 с.
6. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А.П. Левицький, В.М. Почтар, О.А. Марченко [та ін.] // Одес. мед. ж. – 2006. – № 1. – С. 22-25.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В УСЛОВИЯХ ПОЛИТРАВМЫ И ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО ОСТЕОПОРОЗА

*Г.В. Щуцкая*

**Резюме.** В динамике посттравматического периода у животных с политравмой антиоксидантно-прооксидантный баланс изменяется в сторону преобладания прооксидантов на 10-ые сутки и возвращается к уровню контроля на 20-ые после травмирования. В условиях политравмы и гипокинетического остеопороза антиоксидантно-прооксидантный баланс носит колебательный характер и характеризуется значительной интенсификацией свободнорадикального окисления липидов и снижения антиоксидантной защиты на 30-ые сутки.

**Ключевые слова:** политравма, гипокинетический остеопороз, свободнорадикальное окисление липидов, антиоксидантная защита.

### PATHOGENETICAL FEATURES OF ANTIOXIDANT-PROOXIDANT BALANCE UNDER THE CONDITIONS OF POLYTRAUMA AND HYPOKINETIC OSTEOPOROSIS

*H.V. Shuts'ka*

**Abstract.** The antioxidant-prooxidant balance changes towards a predominance of prooxidants on the 10<sup>th</sup> day and returns to the control level on the 20<sup>th</sup> day after being injured in the dynamics of the posttraumatic period in animals with polytrauma. Under the conditions of polytrauma and hypokinetic osteoporosis the antioxidant-prooxidant balance bears a fluctuating nature and is characterized by a considerable intensification of free radical lipid peroxidation and a decrease of the antioxidant defense on the 30<sup>th</sup> day.

**Key words:** polytrauma, hypokinetic osteoporosis, free radical lipid peroxidation, antioxidant protection.

State Medical University named after I.Ya. Horbachevs'kyi of Ukraine's MHP (Ternopil')

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 124-126

Надійшла до редакції 21.06.2012 року

# Наукові огляди

УДК 611.21.013

*О.П. Антонюк, Б.Г. Макар, Н.Б. Кузник, К.І. Яковець*  
**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АТРЕЗІЇ ХОАН**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** В огляді літератури наведені сучасні дані стосовно атрезії хоан. Залишаються дискусійними питання відносно причин, термінів і механізмів виникнення атрезії хоан та інших вад носової порожнини.

**Ключові слова:** атрезія хоан, ембріологія, людина.

Фізіологічна атрезія – це розростання епітелію, яке виникає на певному етапі внутрішньоутробного розвитку в деяких органах травної, дихальної та сечостатевої систем, а також у природних отворах голови – очної щілини, зовнішніх носових отворах, зовнішньому та внутрішньому слуховому проході. Трубчасті органи і отвори тимчасово втрачають свій просвіт; потім настає процес реканалізації – відновлення порожнин органів або відкриття отворів [1, 2, 7].

Як зазначає Б.В. Гатальський [2], епітеліальна “пробка” створює різницю тиску між закритою носовою порожниною і відкритою ротовою порожниною, при рефlekсах відкриття рота, сприяє горизонталізації піднебінних відростків. До появи функціонування м'язів м'якого піднебіння закриття носової порожнини забезпечують епітеліальні “пробки” в зовнішніх носових отворах. Відсутність епітеліальних “пробок” у зовнішніх носових отворах унеможливило б ковтальні рухи плода, оскільки амніотична рідина вилиталася б через ніс. Епітеліальні склеювання в ділянці зовнішніх носових отворів, так само як і в органах дихальної і травної систем, є тимчасовими структурами, що мають значення для формоутворення піднебіння і становлення фізіологічних функцій плода.

Атрезія хоан – це однобічна або двобічна обструкція задніх відділів носової порожнини і є незвичайною природженою вадою як наслідок збереження носопіднебінної мембрани. Частота атрезії хоан складає 1 на 5000-7000 новонароджених. Співвідношення жінок і чоловіків становить 2:1, з них 90 % є кісткова атрезія, у той час як інші 10 % – мембранні. Однобічні атрезії трапляються частіше, ніж двобічні (2:1). Однобічна атрезія хоан формується частіше в дівчаток, поєднується з іншими вадами розвитку [9, 20, 35]. Однобічна атрезія може залишитися поза увагою лікаря-отоларинголога. При однобічній атрезії хоан правобічна трапляється вдвічі частіше, ніж лівобічна. Неповну атрезію хоан називають стенозом. Оториноларингологи мають проявляти пильність відносно діагнозу новонароджених, особливо в пацієнтів з однобічним виділенням із носа. Двобічна атрезія хоан вимагає невідкладної медичної допомоги, і майже завжди представлена

в новонароджених дихальною недостатністю і ціанозом [19, 37, 40]. Атрезія хоан, якщо вона повна і двобічна, є однією з причин дихальних розладів, що виникають відразу після народження. Це пов'язано з відсутністю носового дихання в новонароджених. Однобічна атрезія рідше стає причиною респіраторного дистресу, симптомом однобічної хоанальної атрезії зазвичай є порушення евакуації мукоїдного секрету [21, 41].

Відповідно до класифікації природжених вад розвитку зовнішнього носа і його порожнини за методом Б.В. Шевригіна (1984), атрезія хоан являє собою персистенцію (персистенція передбачає збереження тих елементів, яких на момент народження не повинно існувати). Атрезія хоан може бути одно- і двобічна; часткова або повна; перетинчаста, хрящова, кісткова або змішана. Поряд із цим виділяють передні, середні і задні (маргінальні, інтраназальні та екстраназальні) носові атрезії. При екстраназальній формі зарощування локалізується в носоглотці; інтраназальні атрезії розміщуються в носовій порожнині попереду від хоан; маргінальні – в її передній ділянці [36].

О.Е. Brown et al. [25], використовуючи джерела літератури, проаналізували 47 томограм атрезії хоан і 16 випадків із власного клінічного досвіду. Виявлено 18 (29 %) випадків чисто кісткової атрезії, 45 (71 %) – змішані кістково-перетинчасті атрезії. Авторами пропонується класифікація атрезій хоан: кісткова, кістково-перетинчаста і перетинчаста, що, на їх думку, вона повніше відображає анатомічне відхилення будови хоан від норми.

Упродовж 5-6 тижнів внутрішньоутробного розвитку в зовнішніх носових отворах у результаті інтенсивної проліферації епітелію утворюються епітеліальні канатики – “пробки” [2, 9].

Наприкінці 7-го тижня в передплідів 17,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) носові порожнини зближуються, шар тканини між двома носовими порожнинами зменшується, носова перегородка спереду зрощена з первинним піднебінням, позаду нависає над закладкою язика. Збоку від язика вертикально розташовуються піднебінні валики. Епітеліальна “пробка” формується в зовнішніх носових отворах – первинна носова

порожнина вузьким отвором ще відкрита назовні. Наростання епітеліальної тканини прямує знизу доверху таким чином, що над нею ще залишається невеликий просвіт [27, 36, 45].

У дослідженнях С.А. Козей, Р.М. Петрової [5] зазначається, що горизонталізація піднебінних відростків здійснюється завдяки існуванню фізіологічної атрезії в суміжних органах та початку рухової активності плода (розгинання голови, каудальне зміщення нижньої щелепи і язика, диференціація їх нервових структур, тиск амніотичної рідини на піднебінні відростки). До такого комплексу взаємодії зовнішніх і внутрішніх факторів, що безумовно впливають на зміну положення і зрощення відростків, відносять формоутворювальні процеси, які відбуваються у верхній щелепі та в самих піднебінних відростках. Порушення цього складного процесу може стати морфологічною передумовою розвитку різного ступеня розтворів піднебіння, які часто поєднуються з іншими вадами лицеві ділянки.

Зворотний процес – реканалізація відбувається в результаті розсмоктування епітелію [1, 6]. Фізіологічна атрезія є універсальним феноменом у пренатальному онтогенезі травної системи [7] і має місце при розвитку ніздрів, носослізної протоки і слізного мішка [3, 14].

Б.Г. Макар [8], на основі проведених власних досліджень, стверджує, що наприкінці зародкового періоду (зародки 12,5-13,0 мм ТКД) відбувається прорив носових камер у первинну ротову порожнину, внаслідок чого утворюється первинна носова порожнина і, кулястої або овальної форми, первинні хоани. Первинні носові і ротову порожнини розділяє первинне (примітивне) піднебіння. Продовжується ріст носових і верхньощелепних відростків. Вважалося, якщо носові камери не прориваються наприкінці зародкового періоду в первинну ротову порожнину, то це призводить до атрезії хоан. Або точніше, завдяки прориву носових камер утворюються тільки первинні хоани. Вторинні хоани формуються значно пізніше (середина передплодового періоду) і на значній відстані від первинних хоан. Атрезія хоан, мабуть, пов'язана з неправильним ростом лемеша і присередніх пластинок крилоподібних відростків. Адже леміш розвивається із двох пластинок, які розходяться доверху, а в процесі подальшого розвитку вони наближуються і зливаються, окрім задньо-верхнього краю. При порушенні цього процесу пластинки лемеша продовжують рости латерально і дозад. Неправильне розташування присередніх пластинок крилоподібних відростків клиноподібної кістки і надмірний їх ріст досередини теж може призвести до зменшення просвіту хоан або навіть до повного їх закриття. Не можна не враховувати і механізм зміни положення піднебінних пластинок із вертикального на горизонтальне та можливого перегинання їх задніх кінців до верхньої стінки [4, 10, 12].

На даний час запропоновано декілька теорій ембріонального формування атрезії хоан. Одна з найвизначніших теорій виникнення вади – недо-

статність розриву або збереження носопіднебінної мембрани. Атрезія хоан виникає між 6-м і 12-м тижнями гестації внаслідок зближення і послідовного зрощення заднього краю лемеша із задніми кінцями носових раковин [8, 9].

Відповідно до теорії V. Schzotter, I.B. Kunarat (1950) атрезія хоан виникає в результаті розростання перпендикулярної пластинки піднебінної кістки в напрямку середньої лінії до злиття з краями хоан. M. Biot (1959) вказує на існування кісткових утворень – ossa triangularia nasopalatina, які зростаються з краями хоан, замикаючи її.

За даними G. Berlinger (1962) і H. Charaisek (1968), природжена атрезія хоан формується за рахунок екстенсивного росту, зближення і зрощення перпендикулярної пластинки піднебінної кістки і задніх кінців нижніх носових раковин із заднім краєм лемеша. При цьому виділяють три теорії внутрішньоутробного утворення атрезії хоан: а) часткова гіперплазія носових раковин, б) надлишкове формування перпендикулярної пластинки піднебінної кістки; в) гіпоплазія всієї ділянки хоан і глотки. Існує ще спадкова теорія виникнення атрезії хоан (B. Finder, 1966).

Як зазначає В.Р. Чистякова [16] найбільш тяжко проходить двобічна повна атрезія хоан, яка проявляється вже при народженні з тяжкою асфіксією. Виникає необхідність своєчасної діагностики і проведення реанімаційних і лікувальних заходів у щойно народжених дітей із даною патологією [23, 46].

М.К. Манюк [11] описує комбіноване порушення розвитку зовнішнього носа і його порожнини: природжену атрезію лівої хоани, дермоїдну кісту і норицю носової перегородки, придаток носової перегородки справа і розщеплення кінчика носа. На думку автора, подібна вада могла виникнути при дії пошкоджувального чинника-агента в ранній фазі ембріонального розвитку носа, оскільки множинні вади розвитку будь-якого органа, швидше всього, розвиваються в початковому періоді онтогенезу під час диференціювання клітин.

Клінічна картина атрезії хоан визначається локалізацією, ступенем зрощення і різноманітністю стенозу [17, 38]. Діагноз атрезії носової порожнини встановлюється за допомогою передньої і задньої риноскопії, ендоскопічного дослідження носової порожнини, зондування носової ділянки глотки через загальний носовий хід, пальцевого її обстеження, КТ- і МРТ досліджень носової порожнини і приносних пазух.

Метод комп'ютерної томографії відіграє основну роль при дослідженні дітей з атрезією хоан і проводиться в аксіальній, корональній проєкціях. М.А. Попов [13] наводить результати комп'ютерної томографії дитини віком шести місяців: ліва половина носової порожнини деформована, лійкоподібної форми внаслідок зміщення бічної стінки носової порожнини медіально, а лемеша – латерально. У ділянці атрезії хоан визначається певний рівень рідини. Між бічною стінкою носової порожнини і лемешем візуалізу-



вався кістковий мостик товщиною 3,0 мм. Тверде піднебіння зліва зміщене доверху. Нижня носова раковина гіпоплазована.

J.M. Stansbie [44] зазначає, що за допомогою комп'ютерної томографії можна візуалізувати атрезію хоан особливо в ділянці середнього носового ходу, що є важливим моментом з точки зору планування операції. Відповідне пошарове сканування повинно бути аксіальним у ділянці, а не дотичним до обструктивної мембрани.

Лікування пацієнтів з атрезією хоан лише хірургічне [11, 32]. Важлива роль своєчасної діагностики атрезії хоан і проведення реанімаційних і лікувальних заходів у щойно народжених дітей з даною патологією і при подальшому спостереженні за цими дітьми, коли прояви дихальної недостатності відходять на другий план, а провідними стають симптоми запальних змін з боку носа, приносівих пазух, глотки і нижніх дихальних шляхів дітей з даною патологією.

D. Manica et al. [42] вважають, що закладеність носа в новонароджених є потенційно небезпечною та може призвести до тяжкої ситуації обструкції дихальних шляхів із циклічним ціанозом та проявом атрезії хоан. Ціаноз погіршується з годуванням і покращується при плачі дитини.

Лікування атрезії хоан ще не уніфіковане. N.R. Friedman [33] підкреслює, що діагностика та лікування атрезії хоан за останні 10 років не змінилася. У сучасній ринохірургії в ділянці хоан використовують чотири основних хірургічних підходи: ендоназальний, транспалатинний, транссептальний (з попередньою резекцією носової перегородки) і трансмаксиллярний. Багато методів використовуються для відновлення просвіту хоан, у тому числі, із використанням ендоскопічної техніки, простого проколу, дилатації та стентування [24, 39]. Кожний із методів має свої переваги і недоліки. Покази до операції залежать від віку, типу атрезії хоан і загального стану пацієнта. Останніми роками все ширше використовується ендоназальний мікрохірургічний метод усунення атрезії хоан з використанням операційного мікроскопа або фіброволоконнооптичних ендоскопів [30, 46].

Ендоскопічна трансназальна хірургія атрезії хоан забезпечує відмінну візуалізацію і дозволяє точно виконувати операції пацієнтам різного віку, і навіть новонародженим. Протипоказом ендоскопічного підходу може бути тривала слизова травма під час стенозування. Незалежно від методу хірургічного втручання після операції в ділянці сформованої хоани вводять різного виду протектори, переважно термопластичні трубки, які закріплюють навколо голови дитини за допомогою товстої шовкової нитки, поміщеної в середині тонкого м'якого катетера [47].

Одним із найбільш складних розділів пластичної ринохірургії є усунення атрезії хоан і відновлення вільного носового дихання. З клінічної і анатомічної точок зору атрезії носової порожнини поділяють на передні, середні і задні [15, 18]. Передня і середня порожнини, як правило, розвиваються в результаті специфічного рубцево-

виразкового ураження слизової оболонки носової порожнини (вовчак, сифіліс, склерома тощо). Атрезія задніх відділів носової порожнини і хоан найчастіше буває природженою. В етіологічному плані вона викликана мультифакторними природженими вадами розвитку, зумовленими генетичними порушеннями або екзогенними факторами.

У клініках світу зареєстровано значну кількість пацієнтів з одnobічною і двобічною атрезією хоан. Рідкісний випадок двобічної атрезії хоан наводять N.K. Panda et al. [43], яку вперше діагностовано у 22 роки. Пацієнт не мав ціанозу або апное, була тільки двобічна закладеність носа і втрата нюху. Наявність кісткової атрезії було підтверджено комп'ютерною томографією, а трансназальна ендоскопічна операція використана для відновлення доступу повітря через носові ходи.

J. Harris et al. [35] описав комплекс природжених вад, які позначаються в назвах головних клінічних особливостей – CHARGE-синдром: С – колобома зіниці судинної системи або сітківки (Coloboma of the eye), Н – уроджена вада серця (Heart defect), А – атрезія хоан (Atresia choanae), R – затримка росту і розвитку (Retarded growth and development), G – гіпоплазія геніталій (Genitourinary abnormalities), E – аномалія розвитку вушної раковини або глухота (Ear anomalies and/or Deafness).

T.A. Burrow et al. [26] на основі власних досліджень прийшли до висновку, що атрезія хоан і стеноз пов'язані з широким спектром захворювань CHARGE-синдрому, а також із неврологічними порушеннями, які проявляються відхиленнями в розвитку новонароджених і, як правило, є у всіх уражених осіб. Двобічні атрезії хоан і стеноз частіше спостерігали в пацієнтів, у яких визначені конкретні діагнози або інші природжені аномалії. Одnobічні атрезії та стеноз трапляються в поодиноких випадках. Ізольовані атрезія хоан і стеноз були виявлені в 34 хворих (26,4 %). Пов'язані з іншими аномаліями – у 95 пацієнтів (73,6 %). Значні відхилення було діагностовано у 66 осіб (51,2 %); CHARGE-синдром найбільш виражений у 33 пацієнтів (25,6 %).

H. Yasar, M.H. Ozkul [48] виявили й описали двобічну природжену атрезію хоан у 51-річної жінки. Упродовж раннього періоду дитинства в неї спостерігалися ознаки дихальної недостатності. Хірургічне втручання не проводилося. Травми носової порожнини не виявлено. В історії хвороби ніяка інша природжена аномалія не записана.

H. El-Sawy et al. [31] описують рідкісний випадок у молодій пацієнтки двобічної атрезії, яка, ймовірно, набула і пов'язана з носовою й параносовою гіпоплазією пазухи та гіпогаммаглобулінемією.

У роботі J.R. Gras et al. [28] подано опис ембріологічного дослідження атрезії хоан та відмічено її зв'язок з іншими природженими вадами розвитку.

J. Barwell et al. [29] виявили чотири випадки атрезії хоан у дітей, які постраждали внаслідок лікування вагітних високими дозами карбімазону

в критичний період розвитку хоан між 35 і 38 днями внутрішньоутробного розвитку.

U. Vatansever et al. [22] підкреслюють, що генетичні аспекти атрезії хоан залишаються нев'ясненими, ймовірно вони є багатфакторними. Автори виявили в монозиготних близнюків, що народилися передчасно, однакові двобічні атрезії хоан, які не пов'язані з іншими вадами розвитку.

Отже, незважаючи на багаторічні морфологічні та клінічні дослідження різноманітних вад носової ділянки, все ще залишаються дискусійними питання відносно причин, термінів і механізмів виникнення таких вад ділянки носа, як атрезії хоан, мозкових гриж, відхилення в розвитку ніздрів, носової перегородки, носових раковин тощо.

#### Література

- Ахтемійчук Ю.Т. Органогенез заочервного простору / Ю.Т. Ахтемійчук. – Чернівці: Видавництво «Прут», 1997. – 148 с.
- Гатальский Б.В. Физиологическая атрезия как ключевой момент в формировании полости носа и неба / Б.В. Гатальский // Вестн. оториноларингол. – 2005. – № 3. – С. 25-28.
- Деменков В.Р. Двусторонняя полная костная атрезия хоан у новорожденного / В.Р. Деменков, Л.В. Остапушенко // Ж. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2002. – № 4. – С. 79-80.
- К вопросу о патогенезе носовых расщелин / В.Н. Круцяк, П.А. Мельник, Б.Г. Макар [и др.] // Органне особенности морфогенеза и реактивности тканевых структур в норме и патологии: Труды Крымского мединститута. – Симферополь. – 1989. – Т. 125. – С. 78-80.
- Козей С.А. Формирование неба в эмбриогенезе человека и млекопитающих / С.А. Козей, Р.М. Петрова // Актуал. пробл. развития человека и млекопитающих: Труды Крымского мединститута. – Симферополь. – 1983. – Т. 101. – С. 127-128.
- Кручинина И.Л. О врожденных кистах и свищах носа у детей / И.Л. Кручинина // Вестн. оториноларингол. – 1953. – № 3. – С. 20-23.
- Лобко П.И. Физиологическая атрезия, эмбриогенез, функциональная анатомия / П.И. Лобко, Р.М. Петрова, Е.Н. Чайка. – Минск: Беларусь, 1983. – 254 с.
- Макар Б.Г. Становлення структур присінка носа і його фізіологічна атрезія в ранньому періоді онтогенезу людини / Б.Г. Макар // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 3. – С. 106-109.
- Макар Б.Г. Становлення та топографо-анатомічні взаємовідношення нижньої стінки порожнини носа із суміжними структурами у ранньому онтогенезі людини / Б.Г. Макар // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія Медицина. – 1999. – Вип. 7. – С. 32-36.
- Макаров В.И. Врожденная атрезия хоан у новорожденных / В.И. Макаров // Метаболические нарушения плода и их коррекция. – М., 1974. – С. 35-40.
- Манюк М.К. Комбинированное уродство носа / М.К. Манюк // Ж. уш., нос. и горл. болезней. – 1975. – № 2. – С. 107-108.
- Методы устранения врожденной атрезии хоан у детей / З.М. Ашуров, В.В. Шевцов, Е.В. Мельникова [и др.] // Рос. оториноларингол. – 2004. – № 5. – С. 31-33.
- Попов М.А. Компьютерная томография носа и околоносовых пазух в диагностике атрезии хоан / М.А. Попов // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2004. – № 1. – С. 57-58.
- Резник И.Е. Врожденная атрезия хоан у новорожденного ребенка / И.Е. Резник // Ж. уш., нос. и горл. болезней. – 1980. – № 4. – С. 76-77.
- Симультанные операции в ринологии / В.П. Нечипоренко, З.Т. Климов, В.И. Лоцицкая [и др.] // Ж. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2002. – № 3. – С. 131.
- Чистякова В.Р. Врожденная атрезия хоан / В.Р. Чистякова // Рос. мед. ж. – 2005. – № 3. – С. 24-26.
- Чистякова В.Р. Врожденная атрезия хоан у детей / В.Р. Чистякова, Н.И. Ушакова // Дет. больница. – 2003. – № 3 (13). – С. 26-30.
- Эндоскопические операции при атрезии хоан / В.П. Нечипоренко, В.И. Лоцицкая, З.Т. Климов // Ж. вуш., нос. і горл. хвороб. – 2001. – № 6. – С. 1-5.
- Юнусов А.С. Современные аспекты хирургического лечения врожденной атрезии хоан у детей / А.С. Юнусов, О.А. Бруевич, С.В. Рыбалкин // Рос. оториноларингол. – 2005. – № 3. – С. 31-33.
- A new dynamic endonasal stent for bilateral congenital choanal atresia / M. Mantovani, F. Mosca, M. Laguardia [et al.] // Acta Otorhinolaryngol Ital. – 2009. – Vol. 29, № 4. – P. 209-212.
- Auroux M. Foetopathies: Toxiques et médicaments / M. Auroux // Eurobiologiste. – 1996. – Vol. 30, № 222. – P. 11-17.
- Bilateral Choanal Atresia in Premature Monozygotic Twins / U. Vatansever, R. Duran, B. Acuna [et al.] // J. Perinatology. – 2005. – Vol. 25. – P. 800-802.
- Bilateral Choanal Atresia: A Neonatal Respiratory Emergency / C.H. Perss, K.G. Cantwell, A. Lomo [et al.] // J. Natl. Med. Assoc. – 1980. – Vol. 72, № 6. – P. 595-596.
- Bilateral congenital choanal atresia in a 7-day-old patient: transnasal endoscopic repair with stent / K. Ceylan, H. Emir, Z. Kizilkaya [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2007. – Vol. 264. – P. 837-840.
- Brown O.E. Choanal atresia: A new anatomic classification and clinical management applications / O.E. Brown, P. Pownell, S.C. Manning // Laryngo scope. – 1996. – Vol. 106. – P. 97-101.
- Characterization of congenital anomalies in individuals with choanal atresia / T.A. Burrow, H.M. Saal, A. de Alarcon [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2009. – Vol. 135. – № 6. – P. 543-547.
- Choanal Atresia and Rare Craniofacial Clefts: Report of Three Cases With a Review of the Literature / G. Bonafos, N. Capon-Degardin, P. Fa-

- youx [et al.] // J. Cleft Palate-Craniofacial. – 2004. – Vol. 41, Issue 1. – P. 78-83.
28. Choanal atresia: review of embryology and pathogenesis / J.R. Gras, E. Domenech, J.R. Paredes [et al.] // An. Otorhinolaringol. Ibero. Am. – 1991. – Vol. 18, № 3. – P. 249-263.
  29. Choanal Atresia: The Result of Maternal Thyrotoxicosis or Fetal Carbimazole / J. Barwell, G.F. Fox, J. Round [et al.] // Am. J. Med. Genetics. – 2002. – Vol. 111. – P. 55-56.
  30. Deutsch E. Transnasal endoscopic management of choanal atresia / E. Deutsch, M. Kaufman, A. Eilon // Int. J. Pediatr. Otorhinolaringol. – 1997. – Vol. 40, № 1. – P. 19-26.
  31. El-Sawy H. Bilateral choanal atresia and paranasal sinus hypoplasia in an adult patient with hypogammaglobulinaemia / H. El-Sawy, M.A. Siddiq, A. Anbarasu // Eur. Arch. Otorhinolaringol. – 2006. – Vol. 263, № 12. – P. 1136-1341.
  32. Endoscopic treatment of congenital choanal atresia / E. Pasquini, V. Sciarretta, D. Saggese [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaringol. – 2003. – Vol. 7. – P. 271-272.
  33. Friedman N.R. Surgical repair of bilateral choanal atresia / N.R. Friedman // Otolaryngology. – 2009. – Vol. 20, Issue 3. – P. 175-177.
  34. Hamad Al Muhaimed. Choanal atresia repair: 14 years' experience / Hamad Al Muhaimed // Annals of Saudi Medicine. – 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 273-275.
  35. Harris J. Epidemiology of choanal atresia with special reference to the CHARGE association / J. Harris, E. Robert, B. Källen // J. Pediatrics. – 1997. – Vol. 99. – P. 363-367.
  36. Hengerer A.S. Choanal atresia: a new embryologic theory and its influence on surgical management / A.S. Hengerer, M. Strome // Laryngoscope. – 1982. – Vol. 92, Issue 8. – P. 913-921.
  37. Hengerer A.S. Choanal atresia: embryologic analysis and evolution of treatment, a 30-year experience / A.S. Hengerer, T.M. Brickman, A. Jeyakumar // Larungoscope. – 2008. – Vol. 118, № 5. – P. 862-866.
  38. Keller J.L. Choanal atresia, charge association, and congenital nasal stenosis / J.L. Keller, A. Kacker // Otolaryngol Clin. North Am. – 2000. – Vol. 33, № 6. – P. 1343-1351.
  39. Koltai P.J. The surgical management of choanal atresia / P.J. Koltai // Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 1994. – Vol. 5, Issue 1. – P. 5-11.
  40. Management of bilateral choanal atresia in the neonate: an institutional review / C.S. Gujrathi, S.J. Daniel, A.L. James [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaringol. – 2004. – Vol. 68. – P. 399-407.
  41. Mohammadi G. Unilateral choanal atresia in adults / G. Mohammadi // J. Pak. Med. Sci. – 2009. – Vol. 25 (Part 1), № 5. – P. 876-877.
  42. Nasal Obstruction of the Newborn: a Differential Diagnosis / D. Manica, M.M. Smith, C. Schweiger [et al.] // Int. Archive Otolaryngol. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 647-670.
  43. Panda N.K. Bilateral choanal atresia in an adult: is it compatible with life? / N.K. Panda, S. Simhadri, S. Ghosh // J. Laryngol. Otol. – 2004. – Vol. 118, № 3. – P. 244-245.
  44. Stansbie J.M. Unilateral choanal atresia / J.M. Stansbie // J. Royal Society Med. – 1992. – Vol. 85. – P. 368.
  45. Takeo Kumoi. The Embryologic Development of the Human Anterior Nasal Aperture / Takeo Kumoi, Yoshiniko Nishimura, Kohei Shiota // Acta Otolaryngol (Stockh). – 1993. – Vol. 113, № 1-2. – P. 93-97.
  46. Topical mitomycin as an adjunct to choanal atresia repair / M. Prasad, R.F. Ward, M.M. April [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2002. – Vol. 128. – P. 398-400.
  47. Uri N. Endoscopic repair of choanal atresia: practical operative technique / N. Uri, E. Greenberg // Am. J. Otolaryngol. – 2001. – Vol. 22. – P. 321-323.
  48. Yasar H. Bilateral congenital choanal atresia in a 51-year-old woman / H. Yasar, M.H. Ozkul // Am. J. Rhinol. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 16-18.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АТРЕЗИИ ХОАН

*О.П. Антониук, Б.Г. Макар, Н.Б. Кузьяк, К.И. Яковец*

**Резюме.** В обзоре литературы приведены современные данные об атрезии хоан. Остаются дискуссионными вопросы относительно причин, сроков и механизмов возникновения атрезии хоан и других пороков носовой полости.

**Ключевые слова:** атрезия хоан, эмбриология, человек.

## THE MODERN STATE OF THE PROBLEM OF CHOANAL ATRESIA

*O.P. Antoniuk, B.H. Makar, N.B. Kuznjak, K.I. Yakovets'*

**Abstract.** Modern findings pertaining to choanal atresia are presented in a bibliographical review. Questions related to the causes, terms and mechanisms of the onset of choanal atresia remain debatable.

**Key words:** choanal atresia, embryology, human.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. І.Ю. Олійник

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 127-131

Надійшла до редакції 05.03.2012 року

УДК 616.441:616.24-002.5

*А.О. Герман, Л.Д. Тодоріко, А. В. Бойко***ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗИ ЛЕГЕНЬ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Встановлено, що перебіг та прогноз туберкульозу залежить від тиреоїдної функції, яка впливає на активність специфічного імунітету та цитокинову регуляцію. Дисбаланс імунітокінової регуляції, особливо при хронічних формах туберкульозу легень, мо-

же провокувати і поглиблювати розвиток тиреоїдного дисбалансу.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, тиреоїдна функція, туберкульоз легень, хіміорезистентний туберкульоз.

Складна ситуація щодо епідемії туберкульозу (ТБ) в Україні, яка оголошена ВООЗ у 1995 році, підкреслює необхідність фундаментальних досліджень у галузі фізіатрії [9]. Ситуація ускладнюється зростанням частоти хіміорезистентного туберкульозу, у тому числі полі- та мультирезистентного туберкульозу. Проблема хіміорезистентності збудника туберкульозу, особливо полірезистентності, набула глобального значення [4]. Стійкість мікобактерій туберкульозу до ізоніазиду та рифампіцину розглядається як множинна стійкість. Лікування хворих на мультирезистентний ТБ пов'язано зі значними труднощами. При цьому, частина з них залишається джерелом інфекції тривалий період часу. Мультирезистентний туберкульоз – один із найважливіших показників неефективної боротьби з туберкульозом та основна причина його пандемії [18]. Перші міжнародні рекомендації щодо ведення випадків мультирезистентного туберкульозу опубліковано ВООЗ у 1996 р. (Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis Geneva, World health Organization, 1996. – 2010 р.). Цей документ переважно спирався на експертну думку та теоретичні знання щодо розвитку мультирезистентного туберкульозу, а не на клінічний досвід, і не містив програмного підходу до розв'язання цієї проблеми. Все вищезазначене вказує на високий інтерес до вивчення особливостей збудника, патогенезу, клінічних проявів та лікування хіміорезистентного туберкульозу.

Поширення хіміорезистентного туберкульозу супроводжується значним зниженням ефективності антимікобактеріальної терапії хворих на туберкульоз. Різноманітні клінічні прояви захворювання при туберкульозі, недостатня ефективність лікувальних заходів при даному захворюванні змушують учених глибше досліджувати патофізіологічні механізми при туберкульозі. Не зменшуючи значення класичних рентгенологічних, мікробіологічних методів дослідження, необхідно розробляти нові ефективні методи для визначення особливостей перебігу захворювання.

Таким чином, актуальним стає пошук засобів, що здатні впливати на імунітет хворого. У наш час велика увага приділяється вивченню ролі ендокринної системи при захворюванні на тубер-

кульоз [2, 3]. Це пов'язано з розширенням знань про фізіологічну роль ендокринної системи при туберкульозі, а особливо гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи [7]. Дослідженню ендокринної системи при ТБ присвячена ціла низка досліджень [3, 10]. Відомо, що імунна та ендокринна система утворюють єдиний механізм підтримки гомеостазу, а імунодефіцитні стани та автоімунні захворювання супроводжуються патологією ендокринних залоз, а особливо, щитоподібної залози, кори надниркових залоз та гонад [18]. Вказаний зв'язок знаходить підтвердження у добре відомих загальних положеннях про імуносупресивний вплив стероїдних гормонів та антагоністичних кореляційних співвідношень структурно-функціонального стану кори надниркових залоз та імунокомпетентних утворень [15, 16]. Метою проведення даного огляду є аналіз досліджень щодо особливостей функціонування ЩЗ та особливостей імунологічної реактивності у хворих на туберкульоз легень, у тому числі хіміорезистентний.

Інфікування організму МБТ запускає в організмі різноманітні захисні механізми, серед яких важливе значення для формування імунітету мають макрофаги та Т-клітинна ланка. Розвиток тубінфекції багато в чому визначається антимікробною активністю макрофагів, значний вплив на яку здійснюють Т-лімфоцити (CD<sub>4+</sub> та CD<sub>8+</sub>) 1-го типу, що продукують відповідні прозапальні цитокини (ЦК) такі, як ІЛ-2, ФНП-β, ІФНγ, ІЛ-12, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор, що беруть участь головним чином у реакціях гіперчутливості уповільненого типу, активують цитотоксичні Т-клітини та макрофаги. Наявність при ТБ виражених змін імунного статусу [5, 6, 12, 14], що є об'єктом гормональної регуляції [1, 3, 4, 17], свідчить про значну роль ендокринних механізмів у походженні вказаних змін. Специфічні рецептори до гормонів є у всіх імунокомпетентних клітинах, що зумовлює можливість впливу будь-якої складової зрушень в ендокринному гомеостазі на функціональну активність імунної системи.

Враховуючи важливу роль тиреоїдних гормонів у регуляції багатьох метаболічних процесів, дослідники вважають, що функціональні змі-

ни тиреоїдного статусу суттєво впливають на перебіг та прогноз різноманітних захворювань, у тому числі і на туберкульоз [3].

Беручи до уваги унікальну роль щитоподібної залози (ЩЗ) у формуванні протитуберкульозного імунітету, вивчення її функції набуває важливого значення, особливо у хворих на хронічний туберкульоз легень. Щитоподібна залоза відіграє важливу роль у стимуляції Т-клітинного імунітету, у зв'язку з чим вивчення взаємозв'язку тиреоїдної функції та туберкульозного процесу зберігає актуальність і в наші дні [15, 16].

Вивченням функції ЩЗ у хворих на туберкульоз легень займалися відомі вчені: засновник кафедри туберкульозу Харківського медичного інституту професор І.І. Файншмідт, засновник кафедри факультетської терапії цього ж інституту професор С.Я. Штернберг та інші покоління дослідників. Сама щитоподібна залоза рідко втягується в туберкульозний процес. Вперше туберкульоз ЩЗ описаний наприкінці XIX століття. У доантибактеріальну еру частота туберкульозу ЩЗ досягала 14 % серед всіх позалегенових форм туберкульозу, що встановлено при секційних дослідженнях [7]. Недостатньо вивчені питання щодо поширеності та характеру функціональних розладів тиреоїдного гомеостазу при туберкульозі, а також його роль у розвитку ускладнень захворювання. У деяких роботах функціональний стан ЩЗ вивчений лише на рівні йодпоглинальної функції, в інших – визначений неповний спектр гормонів тиреоїдного статусу [3, 7, 8]. Відомо, що ТБ супроводжується тиреотоксикозом чи гіпотиреозом [19]. Зниження тиреоїдної функції частіше спостерігалось в осіб, хворих на поєднану патологію та туберкульоз [9, 11]. У 61 % хворих на туберкульоз визначався низький рівень вмісту трийодтироніну або порушення співвідношення тироксину та трийодтироніну [17].

Результатами окремих досліджень щодо рівня тиреоїдних гормонів у крові хворих на хронічний деструктивний туберкульоз, встановлено вірогідне зниження рівнів вільного трийодтироніну (вТ3) та вільного тироксину (вТ4) порівняно зі здоровими особами. Також встановлено зниження рівня тиротропного гормону (ТТГ) гіпофіза порівняно зі здоровими особами [13]. Окремі автори стверджують, що у хворих на хронічний деструктивний туберкульоз спостерігається помірне зниження функції ЩЗ. Але гіпотиреоз у даному випадку носить вторинний характер, оскільки одночасно зі зниженням вільних трийодтироніну та тироксину спостерігається зниження ТТГ.

Беручи до уваги участь гормонів ЩЗ у процесі Т-клітинного імуногенезу, який є основним захисним механізмом організму проти туберкульозної інфекції, встановлено, що при хронічному специфічному запаленні настає функціональне виснаження ЩЗ із розвитком у ній атрофічних і дегенеративних змін, що, у свою чергу, визначає несприятливий перебіг ТБ, про що свідчать дані дослідження.

При ультразвуковому дослідженні ЩЗ у хворих на хронічний туберкульоз виявлено ознаки автоімунного тиреоїдиту у вигляді нерівномірності (мозаїчності) структури залози, яка містить ділянки нормальної, підвищеної та зниженої ехогенності, дифузного розростання міжчасточкового фіброзу, потовщенням капсули залози. При цьому об'єм залози був зменшений на 5-6 см<sup>3</sup> у жінок та до 10-12 см<sup>3</sup> у чоловіків, що передбачає атрофічний варіант автоімунного варіанта тиреоїдиту. При мікроскопічному дослідженні зрізів ЩЗ у хворих, які померли від хронічного деструктивного туберкульозу, виявлено багато великих фолікулів, які були розтягнуті колоїдом, що застиг. Спостерігаються явища вираженого гіалінозу та склерозу ЩЗ, а також потовщення та дегенерація ядер тиреоцитів. У деяких випадках спостерігалась відсутність вакуолізації колоїду в фолікулах. Виявлені зміни характерні для значного пригнічення функціонального стану ЩЗ. Дані гормональних досліджень, ультразвукового дослідження ЩЗ у хворих на ТБ у поєднанні з результатами патоморфологічного дослідження секційного матеріалу свідчать про наявність атрофічного варіанта автоімунного тиреоїдиту з помірним, однак вірогідним зниженням тиреоїдної функції щитоподібної залози без виражених клінічних проявів гіпотиреозу в пацієнтів з хронічним деструктивним туберкульозом легень [8].

Залишаються невирішеними питання патогенезу дисфункції ЩЗ, впливу стандартної терапії основного захворювання на функціональний стан ЩЗ при туберкульозі.

Постійно зростає збільшення кількості мультирезистентного туберкульозу та, як наслідок, обмежені можливості хіміотерапії, особливо хронічних форм туберкульозу, скеровують зусилля дослідників не стільки на створення нових антимікобактеріальних препаратів, скільки на пошуки нових імуномодуючих препаратів, здатних впливати на стан Т-клітинного імунітету. Встановлено, що зниження рівня тиреоїдних гормонів перешкоджає процесам репарації при туберкульозному процесі, а з цього виникає питання щодо необхідності проведення замісної терапії тироксином для компенсації дефіциту тиреоїдних гормонів. Це відновлює тиреоїдний статус та знижену Т-клітинну лімфопроліферативну відповідь та підвищує ефективність лікування хворих на хронічний хіміорезистентний туберкульоз [6].

Окремі дослідники, обґрунтовують можливість використання синтетичних аналогів гормонів ЩЗ як препаратів супроводу антимікобактеріальної хіміотерапії осіб із хронічним деструктивним туберкульозом легень, із замісною та імуномодуючою метою для підвищення ефективності лікування туберкульозу в цих пацієнтів.

Таким чином, перебіг та прогноз туберкульозу легень залежить від тиреоїдної функції, яка впливає на активність специфічного імунітету та цитокінову регуляцію, і навпаки. Дисбаланс імуноцитокінової регуляції, особливо при хронічних

формах туберкульозу легень, може провокувати і поглиблювати розвиток тиреоїдного дисбалансу.

### Література

1. Балаболкин М.И. Биосинтез и механизм действия тиреоидных гормонов / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Эндокринология. – 1998. – № 2. – С. 225-237.
2. Баласанянц Г.Б. Особенности химиотерапии у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких / Г.Б. Баласанянц, М.С. Греймер // Химиотерапия туберкулеза. – М., 2000. – С. 24-25.
3. Егорова И.Л. Значение эндокринного статуса в течении и исходах туберкулеза легких: автореф. дис. на соиск. науч. ст. докт. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / И.Л. Егорова. – М., 2000. – 29 с.
4. Зюзя Ю.Р. К вопросу о морфологической диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Ю.Р. Зюзя, Л.Н. Лепеха, Л.Е. Гедымин // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 56-60.
5. Кирбик Б.С. Некоторые особенности лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у больных с остро прогрессирующими деструктивными формами туберкулеза легких / Б.С. Кирбик, В.Г. Челнокова // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 2. – С. 41-43.
6. Кузьмина Н.В. Особенности течения туберкулеза и нарушения иммунитета у больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-резистентные микобактерии туберкулеза: автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Н.В. Кузьмина. – М., 1996. – 30 с.
7. Кулешова Е.И. Особенности течения туберкулезной инфекции у детей и подростков в зависимости от состояния щитовидной железы: автореф. дис. на соиск. науч. степени докт. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е.И. Кулешова. – М., 2000. – 23 с.
8. Матвеева С.Л. Результат комплексного исследования функции щитовидной железы у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких / С.Л. Матвеева // Эндокринология от других специалистов. – 2009. – № 2. – С. 36-40.
9. Матвеева С.Л. Тиреоидная функция у больных туберкулезом и сахарным диабетом / С.Л. Матвеева, Ю.Н. Пашков // Мед. сегодня и завтра. – 1996. – № 3. – С. 112-113.
10. Пальцев М.А. Значение биомедицинских фундаментальных исследований для фтизиатрии / М.А. Пальцев // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 2. – С. 3-7.
11. Смурова Т.Ф. Эндокринные расстройства и принципы их коррекции у больных легочным туберкулезом и сопутствующим сахарным диабетом // Т.Ф. Смурова, И.Л. Егорова // Клин. мед. – 1993. – № 71. – С. 58-62.
12. Хоменко И.С. Течение деструктивного туберкулеза легких больных с иммунодефицитом: автореф. дис. на стиск. науч. степени докт. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / И.С. Хоменко. – М., 1993. – 36 с.
13. Черенько С. О. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами / С.А. Черенько, С.Л. Матвеева // Укр. пульмонол. ж. – 2011. – № 2. – С. 35-37.
14. Abel B. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice / B. Abel // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169, № 6. – P. 3155-3162.
15. Immunoendocrine Alterations during Human Tuberculosis as an Integrated View of Disease Pathology / O. Botasso, M.L. Bay, H. Besedovsky [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2009. – № 16. – P. 68-77.
16. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / C.V. Mahual, V.V. Bozza, C. Boque [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2007. – № 21. – P. 171-179.
17. Kelestimir F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function / F. Kelestimir // J. Endocrinol. Invest. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 380-386.
18. Ormerod L.P. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment / L.P. Ormerod // Br. Med. Bull. – 2005. – Vol. 73-74. – P. 17-24.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*А.О. Герман, Л.Д. Тодорико, А.В. Бойко*

**Резюме.** Установлено, что течение и прогноз туберкулеза зависит от функции щитовидной железы, которая влияет на активность специфического иммунитета и цитокиновую регуляцию. Дисбаланс иммуноцитокиновой регуляции, особенно при хронических формах туберкулеза легких, может провоцировать и углублять развитие тиреоидного дисбаланса.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, тиреоидная функция, туберкулез легких, химиорезистентный туберкулез.

**THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND WITH  
PULMONARY TUBERCULOSIS – STATE OF THE ART***A.O. Herman, L.D. Todoriko, A.V. Boiko*

**Abstract.** It has been found out that the course and prognosis of tuberculosis depend on the function of the thyroid gland which affects the activity of specific immunity and cytokine regulation. An immuno-cytokine imbalance regulation, especially in case of chronic forms of pulmonary tuberculosis may induce and enhance the development of thyroid imbalance.

**Key words:** thyroid gland, thyroid function, pulmonary tuberculosis, drug-resistant tuberculosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 132-135

Надійшла до редакції 30.05.2012 року

© А.О. Герман, Л.Д. Тодоріко, А.В. Бойко, 2012

УДК 616.233-007.272:616.24-002.5

*I.O. Sem'yaniv, L.D. Todoriko, V.O. Stepanenko***ЧАСТОТА ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО  
СИНДРОМУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведений огляд джерел літератури щодо частоти, поширеності та клінічного перебігу бронхообструктивного синдрому у хворих на різні форми туберкульозу легень.

**Ключові слова:** бронхообструктивний синдром, туберкульоз легень, функція зовнішнього дихання, дихальні шляхи.

Вагомою проблемою сучасності є збільшення частоти захворювань органів дихання, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом (БОС).

БОС – універсальний патологічний синдром, характерний для більшості захворювань респіраторної системи, у тому числі й для туберкульозу (ТБ) легень. Наявність БОС ускладнює перебіг основного захворювання [2, 4, 8].

БОС трапляється при всіх формах ТБ, частота його виявлення залежить від тривалості перебігу специфічного процесу [1, 2] та вираженості залишкових змін у легенях [2, 4].

За причинами розвитку БОС виділяють:

- інфекційний (гострі респіраторні вірусні інфекції, бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема легень, облітеруючий бронхіоліт, пневмонія, туберкульоз легень та бронхів, бронхоектатична хвороба);
- алергійний (бронхіальна астма, екзогенний алергійний альвеоліт, бронхолегеневий аспергільоз);
- обтураційний (сторонні тіла дихальних шляхів, пухлини легень);
- гемодинамічний (захворювання серцево-судинної системи з розвитком серцевої недостатності);
- при деяких захворюваннях центральної нервової системи та опорно-рухового апарату.

Результати досліджень окремих авторів [7, 9] засвідчують, що важливою ланкою у патогенезі формування епідемічного ТБ легень є дифузне ураження бронхів туберкульозним процесом із розвитком генералізованої обструкції дихальних шляхів.

Туберкульозний процес у бронхах виявляється при всіх клінічних формах ТБ. Він є невід'ємною компонентою патоморфологічних змін при ТБ і в уражених ділянках легень спостерігається в 100 % випадків [7].

При вогнищевому туберкульозі бронхіальна обструкція трапляється в 52,7 %, при інфільтративному ТБ – у 56,6 %, при фіброзно-кавернозному ТБ – у 76,9 % [5, 6, 9], дисемінованому ТБ – у 88,2 %.

Розрізняють три форми поєднання БОС з ТБ [2]:

1. Паратуберкульозний (попередній ТБ) як прояв хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

2. Метатуберкульозний БОС, що виникає при тривалому активному ТБ.

3. Посттуберкульозний БОС, що розвивається після лікування активного туберкульозу на тлі залишкових посттуберкульозних змін у легенях [4].

Бронхіальна обструкція, яка передуює ТБ, частіше за все є проявом ХОЗЛ і діагностується у 21 % випадків [9]. В останні 15-20 років відзначено істотне зростання захворюваності на ХОЗЛ, яке завдає значних економічних збитків суспільс-

© I.O. Sem'yaniv, L.D. Todoriko, V.O. Stepanenko, 2012

тву як у зв'язку з частою тимчасовою втратою працездатності, так і з інвалідністю [8].

Метатуберкульозний БОС виникає при тривалому перебігу туберкульозу в 75,8 % випадків [6, 7, 8]. При цьому на ступінь вираженості бронхіальної обструкції впливає поширеність специфічного процесу в легенях. У хворих з обмеженими процесами різко виражені порушення бронхіальної прохідності і виявлені в 40,1 % випадків, а при поширених змінах – у 83,3 % випадків [9]. Також розвитку бронхіальної обструкції за наявності ТБ сприяє хірургічне лікування захворювання, коли в результаті оперативного втручання порушується архітектоніка структурних елементів легеневої тканини, відбувається деформація бронхів. Відмінною рисою виникнення бронхіальної обструкції при туберкульозі є поєднання «неспецифічних» етіологічних чинників: куріння, хронічне подразнення, пов'язане з побутовим або виробничим запиленням і дією іритантів зі специфічним компонентом (інтоксикація, подразнення дренажних бронхів).

Поширеність БОС серед осіб із посттуберкульозними змінами в легенях відзначається в 2-3 рази частіше, ніж серед решти населення, становлячи від 59,5 % до 83,9 % [6]. Етіологічні фактори розвитку БОС у цього контингенту осіб різноманітні. Нерідко захворювання виникає на тлі залишкових змін перенесеного ТБ [11]. При цьому встановлено, що чим істотніші залишкові посттуберкульозні зміни в легенях, тим вища частота розвитку БОС [6].

Доведено положення про те, що БОС у хворих на ТБ пов'язаний із туберкуліновою алергією, у розвитку якої суттєву роль відіграє гістамін [14]. Крім того, бронхіальна гіперреактивність розглядається як параспецифічна реакція слизової оболонки дихальних шляхів, зумовлена рефлексорним впливом туберкульозної інтоксикації, активацією біологічно активних речовин [6, 15]. У ході численних досліджень встановлено, що вираженість патологічних змін у нижніх дихальних шляхах наростає відповідно інтенсивності ексудативної фази туберкульозного процесу і згасає з її затиханням [6, 8]. При поширеному туберкульозному процесі спостерігаються дистрофічні зміни слизової оболонки бронхів з елементами неспецифічного запалення, які в процесі загоєння специфічного процесу призводять до перебудови стінки бронха і виникнення в 50 % випадків бронхоектазів [6]. При вперше виявленому ТБ БОС спостерігається від 57,4 до 63,8 %, за тривалості захворювання понад 4 роки – у 80 % випадків [9, 10]. З ознак бронхіальної обструкції найбільш часто спостерігається підвищення бронхіального опору на видиху і зниження питомої бронхіальної прохідності (39,5 %), підвищення бронхіального опору на вдиху (29,2 %). У 24,1 % випадків відзначається збільшення загального бронхіального опору [4, 16]. Наявність бронхіальної обструкції при ТБ сприяє регіонарному погіршенню газообміну, розвитку гіпоксемії і гіперкап-

нії, порушенню бронхіальної прохідності, розвитку дихальної недостатності, формуванню хронічного легеневого серця, що, у свою чергу, є причиною високої інвалідизації і смертності хворих на хронічні форми туберкульозу [5, 12, 24].

Перебіг туберкульозу в осіб із бронхіальною обструкцією має свої особливості. Встановлено, що в таких пацієнтів спостерігається більш виражена симптоматика з більшою частотою ускладнень і утворенням порожнин розпаду з бактеріовиділенням, частішим (у 3,4 рази) хвилеподібним перебігом і побічними реакціями на хіміопрепарати (в 1,6 рази) [14, 18].

Більшість дослідників стверджує, що наявність БОС у хворих на ТБ суттєво знижує ефективність лікування і ускладнює терапію таких пацієнтів [2, 9]. Імовірно, у частини випадків це пов'язано з порушенням механізмів саногенезу деструктивних змін паренхіми легень, в інших випадках – це може бути зумовлено гіпоксичною вазоконстрикцією гіповентилюваних ділянок (рефлекс Ейлера-Лільєстранда). За таких обставин БОС створює сприятливі умови для тривалої персистенції мікобактерій туберкульозу, а з іншого боку, перешкоджає концентрації антимікобактеріальних препаратів у зоні активного запалення [3, 6, 14].

Аналіз респіраторних скарг продемонстрував, що важливими симптомами прояву БОС у хворих на ТБ є відчуття нестачі повітря (близько 70 % пацієнтів) та слабкопродуктивний кашель (майже у 80 % осіб), частота проявів яких, однак, не корелювала з результатами об'єктивного обстеження, зокрема, наявністю сухих хрипів у легенях та подовженого видиху, що ще раз підкреслило обов'язковість призначення дослідження функції зовнішнього дихання таким пацієнтам [8, 9].

Отже, бронхообструктивний синдром є характерним для сучасного перебігу туберкульозу органів дихання. У більшості пацієнтів бронхообструкція є генералізованою з переважанням порушення бронхіальної прохідності в дистальних і середніх відділах дихальних шляхів, а обов'язковою морфологічною ознакою є наявність запальних змін, бронхоспазму, мукоциліарної дисфункції, що є переважно зворотними.

### Література

1. Зайков С.В. Переваги інгаляційної терапії у хворих на туберкульоз легень з бронхообструктивним синдромом / С.В. Зайков, А.Б. Дудник // Укр. пульмонолог. ж. – 2010. – № 1. – С. 35-38.
2. Зайков С.В. Можливості патогенетичної терапії бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз / С.В. Зайков, А. Б. Дудник // Ліки України. – 2009. – № 8. – С. 96-99.
3. Зайков С.В. Бронхообструктивний синдром: принципи діагностики і терапії / С.В. Зайков // Укр. пульмонолог. ж. – 2009. – № 1. – С. 45-49.
4. Зайков С.В. Частота, клінічні особливості та ефективність лікування бронхообструктивно-



- го синдрому у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / С.В. Зайков, А.Б. Дудник // Укр. пульмонолог. ж. – 2009. – № 2. – С. 37-40.
5. Норейко С.Б. Лікування туберкульозу легень, ускладненого бронхообструктивним синдромом / С.Б. Норейко // Укр. пульмонолог. ж. – 2008. – № 3. – С. 171-172.
  6. Новожилова І.О. Патоморфоз бронхологічних змін у хворих із туберкульозом органів дихання / І.О. Новожилова // Укр. пульмонолог. ж. – 2007. – № 4. – С. 24-28.
  7. Опыт применения тиотропия бромида при бронхообструктивном синдроме у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких / М.Н. Гришин, О.Б. Тимченко, Е.А. Охота [и др.] // Укр. пульмонолог. ж. – 2009. – № 1. – С. 13-16.
  8. Особливості бронхіальної патології у хворих на туберкульоз легень з порушеннями функції зовнішнього дихання в залежності від типу специфічного процесу / О.М. Разатовська, Н.С. Пухальська, О.А. Растворов [та ін.] // Запорізьк. мед. ж. – 2008. – № 1. – С. 30-31.
  9. Островський М.М. Бронхообструктивний синдром: актуальні питання діагностики та лікування / М.М. Островський // Укр. пульмонолог. ж. – 2001. – № 2. – С. 14-16.
  10. Пухальська Н.С. Диференційований підхід до вибору бронхолітиків при лікуванні хворих на рецидиви туберкульозу легень з порушеннями функції зовнішнього дихання / Н.С. Пухальська // Укр. пульмонолог. ж. – 2008. – № 3. – С. 188-189.
  11. П'ятночка І.Т. Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень в залежності від стану бронхіального дерева / І.Т. П'ятночка // Укр. пульмонолог. ж. – 2009. – № 1. – С. 17-21.
  12. 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.
  13. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії туберкульозу на сучасному етапі // Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук // Бук. мед. вісник. – 2010. – № 4 (56). – С. 171-174.
  14. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев // Concillium medicum. – 2007. – № 4. – С. 5-7.
  15. Duarte E.C. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data / E.C. Duarte, A.L. Bierrenbach, J.B. da Silva // J. of Epidemiology and Community Health. – 2009. – № 63. – P. 233-238.
  16. Lee J. H. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculosis destroyed lung / J.H. Lee, G.N. Chang // Resp. Med. – 2003. – Vol. 97, № 1. – P. 1287-1242.
  17. Schiffman G. Tuberculosis Symptoms / G. Schiffman // Medicine Health. - 2009. – P. 231.
  18. Segall L. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy / L. Segall, A. Covic // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – № 5. – P. 1114-1122.

## ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

*И.О. Семьянив, Л.Д. Тодорико, В.А. Степаненко*

**Резюме.** В статье приведен анализ обзора литературных источников по частоте, распространенности и клинического течения бронхообструктивного синдрома у больных различными формами туберкулеза легких.

**Ключевые слова:** бронхообструктивный синдром, туберкулез легких, функция внешнего дыхания, дыхательные пути.

## FREQUENCY AND CLINICAL FEATURES OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

*I.O. Semianiv, L.D. Todoriko, V.O. Stepanenko*

**Abstract.** The paper reviews an analysis of literature, regarding the frequency, prevalence and clinical course of broncho-obstructive syndrome in patients with various forms of pulmonary tuberculosis.

**Key words:** bronchoobstructive syndrome, tuberculosis, respiratory function, respiratory tracts.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 135-137

Надійшла до редакції 30.05.2012 року

УДК 611.92.616.31

А.А. Шостенко, О.В. Цигикало\*

**АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ПАТОЛОГІЇ ЩІЧНОЇ ДІЛЯНКИ ЛЮДИНИ**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича\*

**Резюме.** Проаналізована сучасна література, присвячена дослідженню анатомічних особливостей щічної ділянки. Визначені сучасні погляди на морфологічні передумови виникнення анатомічних варіантів, природжених вад та набутих захворювань щічної ділянки. Встановлено, що існує брак сучасних комплексних

даних про особливості морфології та синтопії структур щічної ділянки в динаміці перинатального періоду онтогенезу та в новонароджених.

**Ключові слова:** щічна ділянка, жирове тіло щоки, щічний м'яз, привушна протока, людина.

Анатомічні структури щічної ділянки людини забезпечують важливі функції нашого тіла – жування, артикуляцію, мають важливе естетичне значення для людини. Вичерпні знання особливостей її будови у віковому аспекті дозволять більш ефективно проводити заходи діагностики та хірургічної корекції природжених та набутих захворювань обличчя [1, 2].

Щічна ділянка являє собою комплекс м'яких тканин, який обмежений нижнім краєм нижньої щелепи, нижнім краєм очної ямки, переднім краєм жувального м'яза, носощічною та рото-щічною складками шкіри. На порівняно невеликій ділянці зосереджені численні анатомічні структури, серед яких термінальний відділ протоки привушної залози, жирове тіло щоки Біша, кровоносні та лімфатичні судини, нерви. Слід зазначити високу статево-вікову диференціацію анатомічної будови цієї ділянки. Детальні дані про розвиток, варіантну та мікрохірургічну анатомію, особливості топографії та мікроскопічної будови м'яких тканин щічної ділянки є морфологічним підґрунтям для розуміння етіопатогенезу природжених вад та набутих захворювань обличчя [3-5]. Тканини ділянки є також об'єктом естетичних оперативних втручань та матеріалом для автопластики в щелепно-лицевій хірургії та онкології, що зумовлює прискіпливу увагу вчених-анатомів та практиків до комплексних анатомічних досліджень бічного лицевого відділу з метою розробки нових методів хірургічної корекції її патології [6, 7].

Особливістю щічної ділянки є також і велика маса жирової клітковини, яка в науковій літературі отримала назву щічного клітковинного простору [8, 9]. Він обмежений щічним м'язом медіально, поверхневим листком власної фасції шиї та мімічними м'язами – спереду та латерально, жувальним м'язом, верхньою щелепою, бічним і присереднім крилоподібними м'язами та привушною залозою – ззаду. Щічний м'яз бере початок від зовнішньої поверхні коміркових відростків верхньої та нижньої щелепи, прикріплюючись до крило-нижньощелепного шва в місці його сполучення з верхнім м'язом-звужувачем глотки [10]. Ззовні щічний простір обмежений мімічними

м'язами – великим і малим виличними м'язами та м'язом сміху. Ці м'язи прямують передньомедіально, прикріплюючись до переднього краю верхньої щелепи, відмежовуючи щічну ділянку від ротової. Спереду простір відмежований від ротової ділянки коловим м'язом рота та м'язом-підіймачем верхньої губи. Щічний клітковинний простір досить часто сполучається з клітковинним простором жувального м'яза, тому що привушно-жувальна фасція інколи не зрощена на його медіальній поверхні, що призводить до її сполучення із щічно-глотковою фасцією. Це так звані справжні медіальна та латеральна межі щічного клітковинного простору. Проксимально він без чітких меж переходить у жирову клітковину скроневої ямки, а дистально – у піднижньощелепний клітковинний простір, куди можуть поширюватися запальні процеси.

Жирова клітковина в задньому відділі щічної ділянки поступово зменшується і може бути залишком жирового тіла щоки Біша – особливого виду жирової тканини, яку називають сисаркозом [1, 11]. Вона схожа на жирове тіло очної ямки і відрізняється від підшкірної жирової клітковини за морфологічною будовою. Цей вид жирової клітковини допомагає рухам м'язів обличчя, які забезпечують відкривання та закривання рота. Від центрального жирового тіла щоки розходяться чотири відростки, щільно прилягаючи до щічного м'яза.

Латеральний відросток прямує вздовж протоки привушної слинної залози та стикається з верхньолатеральною частиною поверхневої частки привушної залози. Він вкритий привушножувальною фасцією медіально та поверхневим листком власної фасції шиї з мімічними м'язами – латерально.

Медіальний відросток жирового тіла щоки простягається медіально до нижньої щелепи та латерально до верхньої щелепи, і нерідко сполучається з жувальним клітковинним простором ззаду, слугуючи шляхом можливого поширення гнійно-запальних процесів з нього.

Верхній, або поверхневий, відросток жирового тіла щоки розміщується попереду протоки привушної залози та лицевої вени, проникаючи між

щічним м'язом та поверхневим листком власної фасції ший. Саме ця частина жирового тіла щоки утворює форму щічної ділянки вище кута рота.

Скроневий відросток жирового тіла щоки спрямований доверху, розділяється на глибоку та поверхневу частини по відношенню до скроневого м'яза. Глибока частина проходить позаду бічної стінки очної ямки, передньомедіально до сухожилка скроневого м'яза, простягається доверху до великого крила клиноподібної кістки. Поверхнева частина скроневого відростка жирового тіла щоки розміщена між скроневим м'язом та фасцією, яка вкриває його ззовні [3]. За даними інших дослідників [12], жирове тіло щоки має щічний, крилоподібний, крило піднебінний та скроневий (поверхневий та глибокий) відростки.

Анатомічні особливості будови жирового тіла щоки мають велике практичне значення в пластичній та естетичній хірургії. За даними досліджень низки авторів [6-9], у ньому можна виділити три частки – передню, проміжну та задню, відповідно до особливостей топографії її фасції, зв'язок та джерел кровопостачання. Задня частка розгалужується на відростки. Жирове тіло щоки фіксоване сімома зв'язками до верхньої щелепи, задньої частини виличної дуги, до внутрішнього та зовнішнього країв нижньої очноямкової щілини, сухожилка скроневого м'яза або щічної мембрани. Кожна частка живиться кількома кровоносними судинами, вени утворюють сплетення під капсулою жирового тіла щоки. Основна функція її – слугувати м'яким остовом глибоких тканин щічної ділянки та, ковзаючи, забезпечувати жування та міміку. Об'єм жирового тіла щоки змінюється впродовж онтогенезу.

Щічна ділянка містить протоку привушної залози, малі слинні залози, додаткові часточки привушної залози, лицеві та щічні артерії, лицеву вену, лімфатичні судини, гілки лицевого та нижньощелепного нервів. Лицева вена зазвичай розміщена вздовж латерального краю щічного м'яза, дещо вище головної протоки привушної залози Стенсона (Stenson). Додаткові, ізольовані, часточки привушної залози спостерігаються у 21 % випадках [12] і розміщуються вздовж протоки залози. Малі слинні залози зазвичай не візуалізуються на КТ- та МРТ-грамах, але вони можуть бути задіяні у запальний чи онкологічний процеси.

Головна привушна протока залози прямує поперечно крізь жирове тіло щоки, пронизуючи щічний м'яз навпроти другого верхнього кутнього зуба. Ця протока розділяє клітковинний простір щоки на два майже однакові за розміром відділи – передній та задній. Аналіз комп'ютерних томограм дорослих осіб показує, що об'єм заднього відділу менший від верхнього відділу та за об'ємом прилеглих клітковинних просторів [5, 9].

Місце впадіння привушної протоки в ротову порожнину (сосочок привушної протоки) та взаємовідношення термінального відділу протоки з волокнами щічного м'яза мають велике теоретичне та практичне значення, оскільки вони беруть

участь у сфінктерній регуляції виділення слини. Дослідники цього питання вказують на існування маленьких м'язових волокон, які беруть початок від щічного м'яза та прикріплюються до кінцевого відрізка привушної протоки, оточуючи її та виконуючи роль її пасивного сфінктера, який регулює слиновиділення та узгоджує цей процес з рухами нижньої щелепи [5, 13].

Найважливіші нервові структури щічного клітковинного простору – це щічні розгалуження лицевого нерва та щічна гілка нижньощелепного нерва. Гілки лицевого нерва, пронизуючи товщу привушної залози, проходять у щічній ділянці паралельно до привушної протоки, іннервують щічний та мімічні м'язи, які обмежують щічний клітковинний простір ззовні [8, 9]. Щічна гілка нижньощелепної частини трійчастого нерва з'являється нижче овального отвору клиноподібної кістки в жувальному клітковинному просторі. Звідси вона прямує вздовж глибокої поверхні гілки нижньої щелепи, прилягаючи до сухожилка скроневого м'яза, та входить до щічного клітковинного простору через його вільну від фаціального покриву задню межу. Цей нерв іннервує слизову оболонку, яка вкриває щічний м'яз, та шкіру, яка вкриває щічну ділянку.

Головними артеріальними структурами щічного клітковинного простору є лицева артерія з її кінцевим відділом – кутовою артерією, та щічна артерія. Лицева артерія є гілкою зовнішньої сонної артерії, виходить з фаціальної піхви сонних судин, проходить навколо нижньої щелепи та прямує через щічний клітковинний простір до носогубної ділянки. Щічна артерія відходить від верхньощелепної артерії в підскроневій ямці та прямує через жувальний клітковинний простір до задньомедіальної межі щічного клітковинного простору між медіальним краєм жувального м'яза та латеральним краєм щічного м'яза. На зовнішній поверхні щічного м'яза кінцева гілка щічної артерії утворює аркаду, яка анастомозує з гілками лицевої артерії [2, 3].

Лицева вена проходить вздовж латерального краю щічного м'яза, прямує крізь щічний клітковинний простір від носогубної ділянки до місця впадіння в зовнішню яремну вену. Серед численних приток лицевої вени – глибока вена обличчя, яка проходить серед крилоподібного сплетення в межах жувального клітковинного простору, та кутова вена. Сполучення цих вен з очноямковими та підочноямковими венами може бути анатомічним шляхом поширення інфекції з поверхневих вен у глибокі та спричинити синус-тромбоз [14].

Аферентні лімфатичні судини щічної ділянки дренують м'які тканини передніх відділів бічної ділянки лица від носогубної складки до виличного підвищення. Еферентні лімфатичні судини впадають у щічні лімфатичні вузли, які далі сполучаються з регіонарними піднижньощелепними лімфовузлами, з яких лімфа відтікає вздовж яремної вени. Зазвичай простежується від одного до

трьох лімфатичних вузлів по латеральному краю щічного м'яза. Вони розділяються на передні та задні відносно привушної протоки чи лицевої вени [15].

Щічний клітковинний простір може бути провідником пухлинних та інфекційних процесів між привушною залозою та ділянкою рота. Патологічні процеси можуть поширюватися в суміжні ділянки чи з них у щічний клітковинний простір завдяки його верхнім, нижнім та заднім відгалуженням [9].

Низка захворювань, які виникають у щічній ділянці, мають зазвичай ембріологічний, інфекційний чи непластичний етіопатогенез. Додаткова тканина привушної залози, природжена фістула привушної протоки, дермоїдна кіста та судинні аномалії в цілому є вадами розвитку тканин щічної ділянки [2, 3, 14].

Додаткова тканина привушної залози трапляється приблизно у 20 % популяції, виявляється в щічному клітковинному просторі, зазвичай попереду від воріт привушної залози, прилягаючи до переднього краю жувального м'яза. Ця патологія виявляється під час комп'ютерно-томографічного дослідження частіше, ніж під час магнітно-резонансного сканування. Додаткова тканина привушної залози може бути одно- та двобічною за локалізацією, гістологічно та фізіологічно тотожна тканині головної привушної залози [8].

Прості дермоїдні кісти зазвичай візуалізуються на комп'ютерних томограмах як чіткі тонкостінні однокамерні низької щільності міхури. Складні дермоїдні кісти мають більш різноманітну форму та щільність, яка залежить від вмісту жирової тканини в них. При їх нагноєнні майже неможливо відрізнити їх від абсцесу за допомогою методів медичної візуалізації [9].

Гемангіоми – це непластичні ушкодження судин у результаті підвищеної проліферації та перетворення ендотеліальних клітин. Оскільки вони дуже рідко мають клінічні прояви в новонароджених, їх виявляють упродовж першого місяця життя. Гемангіоми швидко збільшуються та стають звивистими вже до підліткового віку. Вони добре простежуються на магнітно-резонансних сканах [15, 16].

Судинні аномалії мають природжений етіопатогенез. Їх проліферація та перетворення носять нормальний характер, демонструють повільний і стабільний темп росту, відповідний до росту дитини, але який надалі не припиняється. Судинні аномалії щічної ділянки можуть бути капілярні, венозні, артеріовенозні та лімфатичні. Венозні аномалії дуже подібні до гемангіоми, ідентифікуються під час комп'ютерно-томографічного дослідження за високоінтенсивним гомогенним сигналом, який вказує на скупчення венозної рідини або наявність флеболіту – венозного конкремента. Артеріовенозні аномалії демонструють сповільнений кровотік на магнітно-резонансних томограмах. Аномалії лімфатичних судин щічної ділянки мають вигляд кістозних утворень внаслідок

дисплазії ендотеліальної вистілки лімфатичних судин, заповнених багатою на білок рідиною [16].

Отже, аналіз літератури доводить актуальність подальшого дослідження анатомічних особливостей, варіантної анатомії та просторово-часових перетворень топографії щічної ділянки. Наукові відомості про морфогенез та анатомічні передумови природженої патології структур щічної ділянки фрагментарні та суперечливі [17]. Потреби сучасної загальної, щелепно-лицевої, дитячої та естетичної хірургії, травматології та онкології потребують морфологічного підґрунтя для удосконалення існуючих та розробки нових методів перинатальної діагностики та оперативної корекції захворювань щічної ділянки людини. Актуальним завданням морфологічної науки в цьому напрямку, на нашу думку, може бути комплексне вивчення розвитку та становлення топографії структур щічної ділянки в ранньому періоді онтогенезу.

### Література

1. The anatomy and clinical applications of the buccal fat pad / J.M. Stuzin, L. Wagstrom, H.K. Kawamoto [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1990. – Vol. 85, № 1. – P. 29-37.
2. CT and MR Imaging of the Buccal Space: Normal Anatomy and Abnormalities / H.-C. Kim, M.H. Han, M.H. Moon [et al.] // *Chang Korean J. Radiol.* – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 22-30.
3. CT and MR Imaging of the Buccal Space and Buccal Space Masses / R.P. Tart, I.M. Kotzur, A.A. Mancuso [et al.] // *RadioGraphics.* – 1995. – Vol. 15, № 3. – P. 531-550.
4. Computed tomography in the diagnosis of buccal space masses / T. Kurabayashi, M. Ida, N. Yoshino [et al.] // *Dentomaxillofac. Radiol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 347-353.
5. Morphological study of the parotid duct in human fetuses with special emphasis on the relationship between the buccinator muscle and the parotid duct / K. Amano, H. Moriyama, K. Shimada [et al.] // *J. Med. Invest.* – 2009. – Vol. 56. – P. 255-257.
6. The use of buccal fat pad in oral reconstruction – a review / W.L. Adeyemo, A.L. Ladeinde, M.O. Ogunlewe [et al.] // *Niger. Postgrad. Med. J.* – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 207-211.
7. The use of the buccal fat pad for reconstruction of oral defects: review of the literature and report of 15 cases / A.D. Rapidis, C.A. Alexandridis, E. Eleftheriadis [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2000. – Vol. 58, № 2. – P. 158-163.
8. A review of the gross anatomy, functions, pathology, and clinical uses of the buccal fat pad / S. Yousuf, R.S. Tubbs, C.T. Wartmann [et al.] // *Surg. Radiol. Anat.* – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 427-436.
9. Anatomical Structure of the Buccal Fat Pad and Its Clinical Adaptations / H.-M. Zhang, Y.-P. Yan, K.-M. Qi [et al.] // *Plastic & Reconstructive Surgery.* – 2002. – Vol. 109, № 7. – P. 2509-2518.

10. Human Facial Muscles: Dimensions, Motor Endplate Distribution, and Presence of Muscle Fibers With Multiple Motor Endplates / W. Happak, J. Liu, G. Burggasser [et al.] // *The Anatomical Record*. – 1997. – Vol. 249. – P. 276-284.
11. Tostevin P.M. The buccal pad of fat: a review / P.M. Tostevin, H. Ellis // *Clin. Anat.* – 1995. – Vol. 8, № 6. – P. 403-406.
12. Shah G.V. MR imaging of salivary glands / G.V. Shah // *Clin. N. Am.* – 2002. – Vol. 10. – P. 631-662.
13. An anatomical study of the buccinator muscle fibres that extend to the terminal portion of the parotid duct, and their functional roles in salivary secretion / H.-C. Kang, H.-H. Kwak, K.-S. Hu [et al.] // *J. Anat.* – 2006. – Vol. 208. – P. 601-607.
14. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck: MR characterization / L.L. Baker, W.P. Dillon, G.B. Hieshima [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 1993. – Vol. 14. – P. 307-314.
15. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations / S. Kern, C. Niemeyer, K. Darge [et al.] // *Acta Radiol.* – 2000. – Vol. 41. – P. 453-457.
16. Venous malformation of the corpus adiposum buccae / S. Slaba, H. Semrani-Younan, N. Hokayem [et al.] // *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* – 1999. – Vol. 116, № 6. – P. 372-375.
17. Spelber G.H. Craniofacial Development and Growth (Craniofacial Development) / G.H. Spelber. – London: BC Decker Inc., 2001. – 220 p.

### АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПАТОЛОГИИ ЩЕЧНОЙ ОБЛАСТИ

*А.А. Шостенко, А.В. Цигикало*

**Резюме.** Проанализирована современная литература, посвященная исследованию анатомических особенностей щечной области. Определены современные взгляды на морфологические предпосылки возникновения анатомических вариантов, врожденных пороков и приобретенных заболеваний щечной области. Установлено, что существует нехватка современных комплексных данных об особенностях морфологии и синтопии структур щечной области в динамике перинатального периода онтогенеза и новорожденных.

**Ключевые слова:** щечная область, жировое тело щеки, щечная мышца, околоушный проток, человек.

### ANATOMICAL PECULIARITIES AND MORPHOLOGICAL PRECONDITIONS OF PATHOLOGY OF THE HUMAN BUCCAL REGION

*A.A. Shostenko, O.V. Tsyhykalo*

**Abstract.** Modern literature, dealing with a study of the anatomical characteristics of the buccal region, has been analyzed. Present day views of the morphological preconditions of the origination of anatomical variants, congenital malformations and acquired diseases of the buccal region have been determined. It has been found out that there exists a deficiency of present day comprehensive evidence, pertaining to the peculiar features of the morphology and syntopy of the structures of the buccal region in the dynamics of the perinatal period of ontogenesis and in newborns.

**Key words:** buccal region, buccal fat pad, buccal muscle, parotid duct human.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Yuri Fed'kovych National University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Б.Г. Макап

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 138-141

Надійшла до редакції 12.04.2012 року

УДК 616.379-008.64-06:616.8]-092

С.О. Якобчук, А.Г. Іфтодій, О.Б. Колотило, О.П. Москалюк

## ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** В огляді літератури наведені сучасні уявлення про патогенез діабетичної полінейропатії, знання і узагальнення якого є необхідною складовою етіопатогенетичного лікування даної патології.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична полінейропатія, патогенез.

Розповсюдженість діабетичної полінейропатії (ДПН), як найбільш частоті форми цукрового діабету (ЦД), велика і, за даними різних авторів, коливається від 15,5 до 77,6 % [7, 8, 12].

Згідно з угодою, прийнятою у Сан-Антоніо [15], неврологічні порушення при ЦД розподіляють на такі основні групи:

1. Субклінічну нейропатію, яка характеризується наявністю порушень при проведенні електродіагностичних і кількісних сенсорних досліджень;
2. Дифузну клінічну нейропатію з дистальними симетричними сенсорно-руховими й автономними синдромами:
  - проксимальна моторна нейропатія;
  - дистальна симетрична полінейропатія;
  - діабетична нейропатія дрібних нервових волокон;
  - гостра больова нейропатія;
  - хронічна больова нейропатія;
  - діабетична нейропатія великих нервових волокон (магістральних волокон);
  - фокальні синдроми [1, 13].

В основі цього небезпечного ускладнення лежать метаболічні, судинні, нейротрофічні та імунні зміни [4].

У патогенезі ДПН мають значення різні патофізіологічні механізми. Метаболічні та судинні розлади виявляють спочатку у вигляді зворотних функціональних змін нервів, які згодом стають незворотними морфологічними ушкодженнями. Розрізняють:

- демієлінізуючий тип ушкоджень (вогнищеві зміни мієлінових оболонок без порушення аксона зі зменшенням швидкості нервової провідності);
- аксональний тип (дегенерація основного циліндра з порушенням транспортування з аксона в плазму крові важливих елементів, що призводить до незворотної деградації дистального відділу нейрона);
- змішані форми (спостерігають найчастіше) [6, 13, 16].

Відповідно до сучасних уявлень, безперечним провідним уражаючим фактором при ДПН є тривала гіперглікемія. Гіперглікемія, як основний чинник патогенезу діабетичних ускладнень, зумовлює численні структурні та метаболічні зміни в центральній та периферичній нервовій системі.

За участі внутрішньоклітинних медіаторів ( $\text{NO}$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{ONOO}^-$ ) індукується розвиток оксидативного стресу, посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), посттрансляційної та окисної модифікації білків, активується поліоловий шлях обміну глюкози [10].

Дисфункції нервової системи за ЦД пов'язані також з інгібуванням активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - АТФази та порушенням нейротрансмісії. Крім того, у розвитку ЦД та його ускладнень важливе місце посідають процеси вільнорадикального пошкодження макромолекул, у тому числі структурних компонентів хроматину. Репарація розривів ДНК, викликаних вільними радикалами, пов'язана з активацією полі-АДФ-рибозилування ядерних білків. Незважаючи на особливу фізіологічну роль основного ферменту рибозилування клітинних ядер полі-АДФ-рибозополімерази (ПАРП) у процесах репарації, транскрипції, реплікації, рекомбінації ДНК, модифікації структури хроматину, регуляції клітинної проліферації та генної експресії, останнім часом також наголошується на опосередкованому ПАРП механізмі індукції апоптичної або некротичної загибелі клітин за деяких патологій, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях. [11].

Широко розповсюдженою є "осмотична гіпотеза" розвитку ДПН, згідно з якою нагромадження осмотично активного сорбітолу в лемцитах супроводжується їх набуханням, набряком і подальшою демієлінізацією [3].

Існує також гіпотеза недостатності міоїнозиту. Міоїнозитол (МІ) – субстрат для синтезу мембранного фосфатидилінозиту – ендогенного регулятора мікросомальної  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  -АТФази. Тривале зменшення концентрації внутрішньоклітинного МІ при ЦД призводить до зменшення фосфоінозитидів у мембрані та пригнічення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  -АТФази. Встановлено, що у хворих на ДПН концентрація МІ в цереброспінальній рідині нижча, ніж у пацієнтів без цього ускладнення. Існує думка, що порушення метаболізму МІ є наслідком посилення активності сорбітолового шляху і, можливо, таким чином впливає на функцію периферичної нервової системи при ЦД [7, 8].

В умовах гіпоксії, паралельно зі змінами енергетичного обміну, спостерігається порушення енергетичного балансу в тканинах, що супроводжується низкою деструктивних змін клітинних елементів, дезорієнтацією клітинних структур

тур, набуханням мітохондрій, дезорієнтацією молекулярної гетерогенності протоплазми. Цілком імовірно, що ці зміни є результатом порушення активного транспорту іонів через мембранні структури клітин [2].

Неферментативне глікозилювання білків супроводжується структурно-метаболическими змінами в нервах, що призводить до порушень функціональної активності нервової системи. Хронічна гіперглікемія посилює неферментативне глікозилювання білків, включаючи білки периферичних нервів, зокрема тубулін, що призводить до порушення їх функції [18].

Останнім часом особлива увага в патогенезі ДПН приділяється автоімунним механізмам. Підтверджено наявність у хворих на ЦД 1-го типу органоспецифічних, комплементфіксуючих аутоантитіл до антигенів мозкового шару наднирникових залоз і гангліїв симпатичної нервової системи. Виявлені антитіла до негативно заряджених фосфоліпідів, які є складовою частиною нервових клітин, а також до гангліозидів, рівень яких корелює зі ступенем вираженості ортостатичної гіпотонії. Особливе значення надається також антитілам до інсуліну, які мають перехресну реакцію з фактором росту нервів. Нейтралізація фактору росту нервів антитілами до інсуліну, можливо, і є додатковою причиною тяжкості і швидкого прогресування ДПН при 2-му типі ЦД. Також інсулін виступає нейротропним фактором як безпосередньо, так і через інсуліноподібні фактори росту (ІРФ I і II), а також через інші фактори, зокрема росту нервів [7, 19].

ЦД супроводжується порушенням метаболізму ряду водо- і жиророзчинних вітамінів та коферментів. Недостатність вітамінів групи В також може сприяти розвитку нейропатії. Нервова тканина належить до інсулінонезалежних тканин і використовує для реалізації своєї функції майже виключно енергію, що звільняється при окисненні вуглеводів [5].

Не втратила своєї актуальності і була однією з перших гіпотез розвитку ДПН - судинна теорія, згідно з якою мікроангіопатія судин *vasa nervorum* є основною причиною порушень стану нервової системи при ЦД. У хворих на ЦД спостерігається характерне потовщення стінки ендоневральних капілярів, яке більш виражене, ніж зміни епіневрального судин [14].

Деякі автори виявляють пряму залежність між давністю ЦД і ступенем вираженості мікроциркуляторних розладів. Система мікроциркуляції виявляється найбільш чутливою до метаболических змін, які характерні для ЦД, і вже в субклінічну стадію захворювання супроводжується сповільненням тканинного кровотоку в кінцівках, зниженням напруги кисню в тканинах із розвитком дисциркуляторної гіпоксії і в периферичному нейро-моторному апараті. Тому, без сумніву, роль судинного фактору в патогенезі ДПН можна вважати визначальною. Початкові (латентні) прояви ДПН виникають у половини спостережень, на базі

вже сформованих морфоструктурних змін у периферичних нервах і судинах дрібного, середнього калібру, переважно нижніх кінцівок [9, 24].

У патогенезі ДПН значне місце відводиться ішемії. У хворих на ЦД виявлені органічні зміни капілярів периферичних нервів, причому ступінь ендоневральних порушень корелювала з тяжкістю перебігу нейропатії [21, 23].

На сьогоднішній день накопичується все більше доказів на користь того, що вільнорадикальний стрес посідає одне з провідних місць у патогенетичних механізмах розвитку ДПН. Оксидативний стрес (ОС) – це порушення в організмі балансу між прооксидантами та системою антиоксидантного захисту, який у різному ступені вираженості супроводжує дефіцит інсуліну або інсулінорезистентність, які являють собою один з обов'язкових компонентів патогенезу судинних ускладнень ЦД. ОС є невід'ємною часткою метаболических порушень, які ініціюють численні механізми розвитку пізніх ускладнень ЦД [18].

ОС – це стан, який характеризується збільшеною активністю токсичних похідних кисню внаслідок порушення рівноваги між продукцією і усуненням останніх. Прогресування патофізіологічних порушень супроводжується дисбалансом про- і антиоксидантних процесів, інтегральності системи “клітина – тканина”. Надлишок вільних радикалів призводить до оксидації і пероксидації ліпідів, порушення структурно-функціонального стану білків, нуклеїнових кислот та інактивації ряду ферментів. Одним із наслідків ОС може бути зниження рівня АТФ, збільшення концентрації  $Ca^{2+}$  в клітині, підвищена проникність мембран клітин [22].

ОС при ЦД може бути наслідком кількох механізмів: а) підвищеного утворення реактивних оксидантів, які утворюються при окисненні як самих вуглеводів, так і вуглеводів у комплексі з різними білками, а також у результаті автоокиснення жирних кислот у тригліцеридах, фосфоліпідах та ефірах холестерину; б) зниження активності антиоксидантної системи в організмі, яка представлена глутатіоном, глутатіонпероксидазою, каталазою, супероксиддисмутазою, вітамінами К, Е і С та іншими антиоксидантами (таурин, каротен, сечова кислота та убіквінол); в) порушення ферментів поліолового обміну глюкози, мітохондріального окиснення, обміну простагландинів і лейкотриєнів та зниження активності гліоксалази; г) порушення концентрації або обміну глутатіону та іонів деяких металів [20].

Навіть у хворих із вперше виявленим ЦД 1-го типу спостерігаються початкові порушення стану автономної нервової системи у вигляді послаблення тону симпатичного і парасимпатичного її відділів, зниження активації церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної і гуморальної регуляції, що в деяких осіб вже досягає статусу кардіоваскулярної автономної нейропатії. Чинниками ризику виникнення ранніх проявів діабетичної автономної нейро-

патії є обтяжлива за ЦД спадковість, запізнілий початок інсулінотерапії, виражені порушення вуглеводного та жирового обмінів [17, 19].

Таким чином, патогенез ДПН дуже багатогранний, що потребує від лікарів ретельного вивчення всіх його ланок і врахування їх при лікуванні даної категорії пацієнтів. Ефективною профілактикою ДПН має бути адекватний метаболічний контроль ЦД.

### Література

1. Алексеева Е.А. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике осложненных форм диабетической стопы / Е.А. Алексеева // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2011. – № 2. – С. 51-54.
2. Барінов Е. Ф. Молекулярні механізми порушення регуляції інос моноцитів у хворих при синдромі діабетичної стопи / Е. Барінов, О. Сулаєва, М. Барінова. – 2010 // Клін. хірургія. – 2010. – № 4. – С. 40-44.
3. Біляєва О.О. Вплив апікаційних сорбентів нового покоління на результати комплексного лікування хворих з синдромом діабетичної стопи / О.О. Біляєва, В. Нешта, В. Курилишин // Клін. хірургія. – 2009. – № 5. – С. 35-37.
4. Бреговский В.Б. Болевые формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы) / В.Б. Бреговский // Боль. – 2008. – № 1. – С. 29-34.
5. Леженко Г.О. Діабетична нейропатія: погляд на проблему та можливі шляхи її розв'язання / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Дит. лікар. – 2009. – № 1. – С. 42-54.
6. Синдром диабетической стопы в клинической практике / В. Оболенский, Т. Семенова, П. Леваль [и др.] // Міжнар. ендокринол. ж. – 2010. – № 3. – С. 32-42.
7. Паньків В.І. Діабетична полінейропатія: патогенез, клініка, діагностика, підходи до лікування / В.І. Паньків // Здоров'я України. – 2008. – № 20. – С. 21-25.
8. Паньків В.І. Сучасна медична допомога хворим на цукровий діабет / В.І. Паньків // Прак. ангіол. – 2008. – № 2. – С. 5-8.
9. Сучасні методи лікування гнійно-некротичних ускладнень у хворих на цукровий діабет / В.П. Польовий, Б.О. Мільков, С.Ю. Каратєєва [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 104-108.
10. Росул М.В. Ефективність озонотерапії у хворих з виразковими ураженнями стоп на тлі цукрового діабету / М.В. Росул, Б.М. Пацкань // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2010. – № 2. – С. 291-293.
11. Скрипко В.Д. Клінічно-морфогістохімічна діагностика життєздатності кінцівки у хворих на синдром діабетичної стопи з критичною ішемією та його лікування / В.Д. Скрипко // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 79-83.
12. Тронько Н.Д. По материалам 42-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета / Н.Д. Тронько // Здоров'я України. – 2006. – № 21. – С. 10-11.
13. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) – study protocol and patient characteristics at baseline / P. Bramlage, C. Binz, K. Anselm Gitt [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2010. – Vol. 9. – P. 53.
14. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion / L. Catherine // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, № 2. – P. 340-344.
15. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy / American Diabetes Association, American Academy of Neurology // Diabetes Care. – 1988. – Vol. 11, № 2. – P. 592-597.
16. Curtis Triplitt Improving Treatment Success rates for Type 2 diabetes: recommendations for a changing environment // Am. J. Manag. Care. – 2010. – Vol. 16. – P. 195-200.
17. De Fronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus / R.A. De Fronzo // Diabetes. – 2009, Apr. – Vol. 58 (4). – P. 773-95.
18. Huizinga M., Peltier A. Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centred Review / M. Huizinga, A. Peltier // Clinical Diabetes. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 6-15.
19. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 17-30.
20. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis / G. Scherthaner, A.H. Barnett, D.J. Betteridge [et al.] // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53. – P. 1258-1269.
21. Why don't diabetes patients achieve recommended risk factor targets? Poor adherence versus lack of treatment intensification / J.A. Schmittziel, C.S. Uratsu, A.J. Karter [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2008. – Vol. 23 (5). – P. 588-594.
22. Wright E.E. Jr. In support of an early polypharmacy approach to the treatment of type 2 diabetes / Jr. E.E. Wright, A.H. Stonehouse, R.M. Cuddihy // Diabetes Obes Metab. – 2010. – Vol. 12, № 11. – P. 929-940.
23. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients / D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky [et al.] // Diabetes Care. – August, 2009. – Vol. 32. – P. 1479-1484.
24. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 / D. Ziegler, W. Rathmann, T. Dickhaus [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 464-469.



**ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ**

*С.А. Якобчук, А.Г. Ифтодий, А.Б. Колотило, А.П. Москалюк*

**Резюме.** Библиографический обзор посвящен современным представлениям о патогенезе диабетической полинейропатии, знания и обобщение которых является необходимым компонентом для этиопатогенетического лечения осложнений сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, патогенез.

**PROBLEMS OF THE PATHOGENESIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY**

*S.O. Yakobchuk, A.H. Iftodii, O.B. Kolotylo, O.P. Moskaliuk*

**Abstract.** A bibliographical review deals with modern concepts of the pathogenesis of diabetic polyneuropathy, whose knowledge and generalization is an indispensable component for etiopathogenetic treatment of the pathology in question.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pathogenesis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 142-145

Надійшла до редакції 23.04.2012 року

# Соціологічні дослідження

УДК 614.2:616-084(-22)

*І.В. Навчук, М.З. Вацук, М.І. Грицюк, Ж.А. Ревенко, Г.Я. Кардаш*

## ДИНАМІКА ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2001-2010 РР.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено та проаналізовано показники поширеності хвороб системи кровообігу й захворюваності на них за 2001-2010 рр. серед населення Чернівецької області. Показано позитивну динаміку роботи

первинної ланки медичної допомоги та кардіологічної служби області.

**Ключові слова:** динаміка, хвороби системи кровообігу, поширеність, захворюваність, смертність.

**Вступ.** Хвороби системи кровообігу (ХСК) в Україні мають свої особливості: зростання смертності від них, зокрема серед сільського населення; північно-східний вектор їх поширеності; „помолодшання” контингенту хворих; високий рівень захворюваності з тимчасовою втратою працездатності; інвалідності в чоловіків працездатного віку [4, 5, 6, 7].

Враховуючи ці обставини, стає очевидним, що в Україні вкрай необхідно є належна медико-соціальна робота щодо ХСК, оскільки боротьба з ними найбільш ефективна, а в деяких випадках – єдино можлива лише в профілактичній площині [1, 2, 3, 5]. Зазначимо, що за останні десять років ефективність такої роботи, яка виконується кардіологічною службою України, зросла. Це відзначено на засіданні XI Національного конгресу кардіологів ще в 2010 році.

**Мета дослідження.** Вивчити і проаналізувати динаміку хвороб системи кровообігу в Чернівецькій області.

**Матеріал і методи.** Для аналізу динаміки ХСК використано дані МОЗ України щодо захворюваності населення України та смертності від них. Показники динаміки опрацьовано за допомогою аналітичного, математико-статистичного методів дослідження та розраховано за загальноприйнятною методикою.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У нашій роботі ми досліджували динаміку ХСК з 2001 по 2010 роки, темпи зростання і приросту цих хвороб, визначали їх абсолютний приріст та проводили порівняльний аналіз отриманих даних по Чернівецькій області та Україні загалом.

У результаті дослідження встановлено, що поширеність усіх форм артеріальної гіпертензії (АГ) за останні 10 років в області має стійку тенденцію до зростання (табл. 1) з 20616,2 випадку на 100 тисяч дорослого населення у 2001 році до 32397,8 випадку на 100 тисяч дорослого населення у 2010 році, тобто абсолютний приріст (АП) становить 11781,6 випадку на 100 тисяч дорослого населення або +57,1 %, що є нижчим, ніж по Україні (+67,7 %).

За окремими адміністративними територіями найвищі темпи приросту, порівняно з 2001 роком, отримано в Заставнівському районі (+80 %). У Хотинському, Герцаївському районах він становить по +68 %, а у Вижницькому, Глибоцькому та Путильському – по +62 %. Найнижчі показники приросту були в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ) м. Чернівці (+49,5 %), а також Сокирянському і Сторожинецькому районах (+47–48 %).

Розповсюдженість усіх форм ішемічної хвороби (ІХС) у Чернівецькій області за це десятиліття зросла на 53 % (з 16423,4 випадку у 2001 році до 25160,6 випадку на 100 тисяч дорослого населення у 2010 році) та має стійку тенденцію до подальшого зростання, а по Україні загалом – на 55,5 %.

Якщо розглядати за адміністративно-територіальними одиницями, то найвищий приріст усіх форм ІХС маємо, порівняно з 2001 роком, у Путильському (+94,2 %), Сторожинецькому (+67,4 %) і Вижницькому (+65,7 %) районах, а також у м. Новодністровськ (+79,4 %), а найнижчий – у Герцаївському (+17,9 %), Сокирянському (+31,4 %) районах.

3-поміж усіх форм ІХС поширеність стенокардії за це десятиліття у Чернівецькій області зросла на 38,3 % (з 7455,0 випадку у 2001 році до 10312,8 випадку на 100 тисяч дорослого населення у 2010 році) та постійно зростає, однак темп приросту дещо знизився, а по Україні він становить +81,5 %.

За даними щодо цього захворювання по районах, найвищим є приріст у Путильському районі (у 5 разів), у Вижницькому він становить +83 %, а найнижчим є його показники в Кіцманському (+27,2 %), Сторожинецькому (+21 %), Герцаївському (+23 %) районах та ЛПЗ м. Чернівці (+28,3 %).

Позитивним, на нашу думку, є те, що в структурі захворюваності на всі форми ІХС частка стенокардії знизилася з 45 % у 2001 році до 41 % у 2010 році.

Поширеність же гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та захворюваність на нього в області, не-

Таблиця 1

## Поширеність хвороб системи кровообігу в населення Чернівецької області за 2001-2010 рр. (на 100 тис. дор. нас.)

№ п/п	Назва нозологічної форми	2001 р.	2002 р.	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.	2010 р.
1.	Артеріальна гіпертензія (всі форми)	20616,2	22258,3	22545,0	25319,7	25638,3	26712,0	28819,2	30749,3	31771,4	32397,8
	Україна	19172,9	22604,6	25811,1	27103,7	28169,3	29060,0	29899,0	30809,6	31473,4	32154,0
2.	Ішемічна хвороба (всі форми)	16423,4	17279,7	17067,8	18794,5	18952,3	19495,9	20796,1	22323,6	24673,5	25160,6
	Україна	15082,3	17177,0	19166,5	20075,7	20751,4	21365,2	21877,5	22566,0	22917,6	23455,8
3.	зокрема:										
	Стенокардія	7455,9	8295,3	8386,2	8834,8	8952,5	9412,0	9634,9	9714,3	10186,6	10312,8
4.	Україна	4796,1	6382,5	7169,5	7536,9	7775,3	7985,7	8169,3	8400,1	8555,5	8707,5
	Гострий інфаркт міокарда	92,1	112,4	106,7	116,7	120,9	111,7	116,3	111,7	116,0	117,8
	Україна	59,2	113,6	123,2	128,0	130,8	131,3	129,6	133,0	133,1	132,6

Таблиця 2

## Захворюваність системи кровообігу населення Чернівецької області за 2001-2010 рр. (на 100 тис. дор. нас.)

№ п/п	Назва нозологічної форми	2001 р.	2002 р.	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.	2010 р.
1.	Артеріальна гіпертензія (всі форми)	1282,2	1211,1	1204,6	2518,5	1574,8	1708,8	2525,3	1871,4	2251,1	2365,6
	Україна	2269,1	2314,3	2494,7	2660,1	2586,3	2580,3	2591,6	2666,1	2577,8	2536,1
2.	Ішемічна хвороба (всі форми)	1069,1	992,5	1030,2	1563,2	1243,2	1311,3	1749,3	1334,4	1876,2	2022,1
	Україна	1631,9	1595,4	1704,9	1766,2	1697,5	1701,9	1712,3	1777,8	1721,1	1708,4
3.	зокрема:										
	Стенокардія	606,7	537,3	490,9	570,6	576,5	638,6	579,6	529,7	710,7	690,7
4.	Україна	617,7	674,3	680,8	671,4	638,9	619,2	620,7	639,2	619,9	612,0
	Гострий інфаркт міокарда	92,1	112,4	106,7	116,7	120,9	111,7	116,3	111,7	116,0	117,8
	Україна	58,3	113,6	123,2	128,0	130,8	131,3	129,6	133,0	133,1	132,6

зважаючи на тимчасові коливання, зросли з 92,1 % до 117,8 % на 100 тисяч дорослого населення, що становить +27 % приросту у 2010 році порівняно з 2001 роком. По Україні у 2010 році цей показник досяг 127,4 %.

За даними по районах, позитивним є зниження ГІМ у Герцаївському районі (-47 %) та ЛПЗ м. Чернівці (-22 %) порівняно з 2001 роком. Водночас темпи приросту ГІМ найвищі в Путильському (у 2 рази), Хотинському (+85,4 %), Заставнівському районах (+64 %). У структурі всіх ІХС зниження частки ГІМ не є суттєвим і становить 0,09 %.

Переходячи до аналізу первинної захворюваності (табл. 2), треба зазначити, що захворюваність – це показник, який є свідченням активної роботи загальноотерапевтичної служби з виявлення захворювань.

Захворюваність на АГ за період з 2001 по 2010 роки у Чернівецькій області зросла на 84,5 %, а в Україні загалом – на 11,76 %. Найвищі її показники за цей період зафіксовано в Сторожинецькому (у 6,8 рази), Заставнівському (у 2,9 рази) районах та в м. Новодністровськ (у 2 рази).

За минуле десятиліття захворюваність на ІХС у Чернівецькій області за всіма формами зросла на 89,1 % (з 1069,1 випадку до 2022,1 випадку на 100 тисяч дорослого населення). По районах найвищий темп приросту маємо в Заставнівському (у 3 рази), Сторожинецькому (у 2,9 рази), Глибоцькому (у 2,7 рази), а найнижчий – у Вижицькому (+10 %), Кельменецькому (+13 %), Путильському (+19%) районах.

Захворюваність на стенокардію за цей період у Чернівецькій області зросла на 13,8 %, а по Україні – знизилась на 0,9 %. Найбільший приріст захворюваності на стенокардію був у таких районах, як Путильському (у +4,5 рази), Кельменецькому (+73 %), Хотинському (+54 %) та в м. Новодністровськ (у 4 рази). Зниження ж приросту захворювань на стенокардію маємо порівняно з 2001 роком у Новоселицькому (-43 %), Сокирянському (-40 %), Вижицькому (-32 %) районах.

Варто зауважити, що в Чернівецькій області з-поміж усіх форм ІХС стенокардія наприкінці десятиліття становила 34 %, тобто третину, однак за окремими адміністративними її частка становила від 15 % у Новоселицькому до 71 % у Заставнівському та Кельменецькому районах.

Позитивними результатами за період дослідження є те, що за ці роки первинна ланка охорони здоров'я поліпшила роботу щодо виявлення АГ у населення області, що стало можливим із відкриттям додаткових пунктів вимірювання артеріального тиску (АТ): у 2010 році їх уже нараховувалося 778.

Показник вимірювання АТ у непрацездатного населення області коливається в межах 96-99,2 %. Тільки в Сторожинецькому районі ці показники дещо нижчі (94-95 %). Значно гірша ситуація з вимірюванням АТ у працездатного населення області: вона становить 92-95 %. А якщо

брати по районах, то в Сторожинецькому і Герцаївському ці показники найнижчі та коливаються від 82 % до 92 %.

Наступним позитивним моментом є збільшення кількості хворих на ХСХ, взятих на диспансерний облік у Чернівецькій області. За останнє десятиліття цей показник, порівняно з 2001 роком, зріс на 77 %, але темпи зростання різні, причому як за окремими захворюваннями, так і окремими адміністративними територіями.

Так, хворих на АГ за ці роки у Чернівецькій області на диспансерний облік взято на +56 % більше порівняно з 2001 роком. Зокрема, найвищими ці показники є в Хотинському (+96 %), Путильському (+91 %) та Глибоцькому (+82 %) районах, а найнижчим – у м. Новодністровськ (+2,0 %). У Сторожинецькому районі він становить лише +27 %, у ЛПЗ м. Чернівці – +45 %.

Кількість хворих на ІХС, які перебувають на диспансерному обліку, за ці 10 років у Чернівецькій області збільшилася на 51 %. Темпи зростання, порівняно з 2001 роком, коливаються від +37 % у ЛПЗ м. Чернівці, до 56 % у Кіцманському районі.

Крім того, за аналізований період у Чернівецькій області на 33 % зросла кількість диспансерних хворих на стенокардію. При цьому за адміністративно-територіальними одиницями темпи зростання різні, наприклад: у Путильському районі приріст був у 6 разів, а в ЛПЗ м. Чернівці він зріс у 1,25 рази.

Про позитивну динаміку медико-соціальної допомоги населенню свідчить і зростання загального числа захворювань на ХСК, проте їх структура й надалі є незмінною: на I місці – АГ, на II – ІХС, зокрема стенокардія, на III – ГІМ.

Смертність серед населення Чернівецької області від ХСК за період спостереження зменшилася на 7,5 %. Важливим показником є зменшення смертності чоловіків від згаданої патології на 4 %, а також сільського населення, хоча вона і є вищою в нього, ніж у міського.

### Висновки

1. Результати нашого дослідження показали позитивну динаміку щодо виявлення серцево-судинної патології та запобігання її ускладненням, що є свідченням ефективної роботи кардіологічної служби Чернівецької області.

2. Зріс відсоток вимірювання артеріального тиску в населення Чернівецької області: серед непрацездатного населення він становить 96-99,2 %, а працездатного – 92-95 %.

3. Поширеність артеріальної гіпертензії зросла на 57 %, ішемічної хвороби серця – на 53 %, при цьому стенокардії – на 38 %, гострого інфаркту міокарда – на 28 %, а захворюваність на них відповідно – на 76 %, 89 %, 14 %, 28 %.

4. Смертність від хвороб системи кровообігу зменшилась на 7,5 % по Чернівецькій області, а серед чоловіків – на 4 %.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть спрямовані на удо-

сконалення профілактичних технологій хвороб системи кровообігу з метою зниження смертності, інвалідності та тимчасової втрати працездатності.

#### Література

1. Навчук І.В. Вивчення обізнаності сільських жителів щодо профілактичних технологій артеріальної гіпертензії / І.В. Навчук // Клін. та експерим. патол. – 2008. – Т. VII, № 2. – С. 65-70.
2. Навчук І.В. Вивчення рівня знань із проблеми „медична профілактика” лікарів сільської ланки охорони здоров'я Чернівецької області з метою профілактики хвороб системи кровообігу / І.В. Навчук // Бук. мед. вісник – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 107-114.
3. Навчук І.В. Прогнозування виникнення ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію сільської місцевості і формування груп ризику / І.В. Навчук // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 128-132.
4. Навчук І.В. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу, їх динаміка в Україні й Чернівецькій області / І.В. Навчук // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. VIII, № 1. – С. 41-46.
5. Навчук І.В. Доказовість даних первинної та вторинної профілактики артеріальної гіпертензії у сільського населення в аспекті доказової медицини / І.В.Навчук, С.І.Понцак: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції 28-29 травня 2009 року. [«Сучасний стан та перспективи розвитку доказової медицини у вітчизняній охороні здоров'я»]. – Тернопіль: ТДМУ „Укрмедкнига”, 2009. – С. 39.
6. Ревенко Ж.А. Вивчення зв'язку між показниками захворюваності й смертності від хвороб системи кровообігу в сільського населення України та Чернівецької області / Ж.А. Ревенко, І.В. Навчук // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. VIII, № 1. – С. 70-72.
7. Таралло В.Л. Визначення глибинних процесів в динаміці поширення хронічних хвороб / В.Л. Таралло, П.В. Горський // Україна. Здоров'я нації. – К., 2007. – № 3-4. – С. 39-41.

### ДИНАМИКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2001-2010 ГГ.

*И.В. Навчук, М.З. Вацук, М.И. Грицюк, Ж.А. Ревенко, Г.Я. Кардаш*

**Резюме.** Изучено и проанализировано показатели распространенности и заболеваемости болезней системы кровообращения за 2001-2010 гг. среди населения Черновицкой области. Показано положительную динамику работы первичного звена медицинской помощи и кардиологической службы области в целом.

**Ключевые слова:** динамика, болезни системы кровообращения, распространенность, заболеваемость, смертность.

### THE DYNAMICS OF CIRCULATORY DISEASES IN THE CHERNIVTSI REGION DURING 2001-2010

*I.V. Navchuk, M.Z. Vatsyk, M.I. Hrytsiuk, Zh.A. Revenko, H.Ya. Kardash*

**Abstract.** The indices of the prevalence of diseases of the circulatory system and morbidity over the period from 2001 through 2010 have been studied and analyzed among the population of the Chernivtsi region. A positive dynamics of the work of the primary link of medical and the cardiologic service of the region has been demonstrated.

**Key words:** dynamics, circulatory diseases, prevalence, morbidity, mortality.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.І. Чебан

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 146-149

Надійшла до редакції 08.05.2012 року

# Обмін досвідом

УДК 616.366-089.86:616-089.819

*М.Г. Гнатюк, М.В. Лянскорунський, С.І. Райчук*

## ВЛАСНИЙ ДОСВІД ВИКОНАННЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ІЗ МІНІЛАПАРОТОМНОГО ДОСТУПУ

Старокостянтинівська центральна районна лікарня (Хмельницька область)

**Резюме.** У даній статті наведено переваги холецистектомії із мінідоступу порівняно із традиційною та лапароскопічною холецистектоміями. Авторами представлено власний досвід виконання холецистектомії із мінідоступу з використанням запропонованого рано-

розширювача. Висвітлені результати лікування пацієнтів, які були прооперовані за даним методом, вказано на певні технічні особливості виконання оперативного втручання.

**Ключові слова:** холецистектомія, мінілапаротомія.

Гострий холецистит продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної невідкладної хірургії. Важливість даної проблеми зумовлена не тільки широким розповсюдженням жовчочкам'яної хвороби, особливо серед пацієнтів літнього та старечого віку, а й необхідністю подальшого покращення результатів лікування [2, 3, 7].

В осіб літнього та старечого віку частота розвитку загальних післяопераційних ускладнень є вищою, ніж у пацієнтів інших вікових груп, що зумовлено загостренням наявної супутньої патології.

Останнім часом широкого розповсюдження набули лапароскопічні оперативні втручання, які безперечно є менш травматичними. Проте можливість застосувати їх у пацієнтів літнього та старечого віку, особливо із захворюваннями серцево-судинної та дихальної систем, різко обмежена. Це пов'язано з розвитком певних ускладнень, які можуть виникнути при накладенні напруженого пневмоперитоніуму, а також при застосуванні загального знеболення [1, 6, 8].

За даними Б.В. Харламова [6], 19 % пацієнтів літнього та старечого віку мають певні обмеження та протипокази для виконання лапароскопічної холецистектомії. Крім того, існує ряд інших протипоказів щодо виконання лапароскопічної холецистектомії, а саме: спайковий процес після перенесених оперативних втручань на органах черевної порожнини, великі вентральні грижі, виражені запально-інфільтративні зміни в ділянці операції [3, 6, 9].

У зв'язку з цим багато хірургів віддають перевагу способу холецистектомії із мінілапаротомного доступу, оскільки він має певні переваги порівняно з лапароскопічною холецистектомією. Це можливість вільно маніпулювати на спільній жовчній протоці, виконувати інтраопераційну холедохографію, трансдуоденальну папілосфінктеротомію, холедоходуоденоанастомоз. Незважаючи на майже однаковий косметичний ефект та тривалість раннього післяопераційного періоду, відсутні специфічні ускладнення, які характерні для лапароскопічної холецистектомії, а також можлива швидка конверсія мінідоступу на лапаротомію.

Оперативне втручання можливо виконати під перидуральною анестезією в лікарнях усіх рівнів. Загальна вартість лікування пацієнтів із застосуванням холецистектомії із мінідоступу в 1,4 раза менша, ніж при лапароскопічній холецистектомії або із традиційного доступу [1, 4, 5, 9, 10].

Все це свідчить про те, що холецистектомія із мінідоступу є альтернативою лапароскопічній холецистектомії та, безперечно, холецистектомії із традиційного доступу.

Упродовж 17 років, починаючи з 1995 року, у хірургічному відділенні Старокостянтинівської центральної районної лікарні виконано 986 холецистектомій із мінілапаротомного доступу. Показами до оперативного втручання були гострий та хронічний калькульозний холецистит, холедохолітіаз. Серед оперованих осіб жінок було 794 (80,5 %), а чоловіків – 192 (19,5 %). Пацієнти літнього та старечого віку становили 38,7 % (382 особи). Середній вік пацієнтів склав  $54,97 \pm 0,319$  року.

Післяопераційні ускладнення спостерігали в семи пацієнтів: у двох осіб було нагноєння післяопераційної рани, в одного пацієнта мала місце післяопераційна грижа, у трьох осіб було жовчовитікання з ложа жовчного міхура, яке самостійно спинилося впродовж трьох діб, в одному випадку мало місце ятрогенне пошкодження спільної жовчної протоки.

Для доступу до жовчовивідних шляхів застосовуємо трансректальну лапаротомію в проекції жовчного міхура. З косметичною метою розріз шкіри, довжиною 3-4 см, виконували паралельно реберній дузі. Операцію розпочинали з ідентифікації спільної жовчної та міхурової проток, а також однойменної артерії, попередньо аспірувавши жовч із жовчного міхура. Для кращого освітлення операційної рани, при малих лапаротомних доступах довжиною до 4 см, використовували запропонований ранорозширювач, який поєднує в собі функції гачка та світовода-освітлювача (пат. 56720 А Україна, 2003).

Даний ранорозширювач являє собою гачок, виготовлений з органічного скла, дистальний кінець якого вигнутий під кутом 110-130°, має



Рис. Ранорозширювач: 1 – гачок; 2 – світловод; 3 – джерело світла

форму плоскої лопатки з поперечними канавками на кожному боці. Проксимальний кінець гачка має форму усіченого конуса та призначений для підключення його до джерела світла через світловод. При цьому світловий потік, відбиваючись від полірованих стінок гачка, майже не виходить назовні, а розповсюджується вздовж стінок його лопатки до поперечних канавок, де відбувається розсіювання світла (рис.).

За допомогою трьох або чотирьох марлевих серветок відмежовуємо місце операції від сусідніх органів. Холецистектомію виконували від шийки з електрокоагуляцією ложа жовчного міхура. Для зручного зав'язування лігатур у глибині операційної рани використовували вилку Виноградова. Оперативне втручання завершували встановленням у підпечінковий простір двох трубчастих поліхлорвінілових дренажів діаметром до 0,5 см. Рану шкіри ушивали, використовуючи безперервний внутрішній адаптуючий шов Холстеда.

На нашу думку, швидкість оперативного втручання безпосередньо залежить від анатомічних особливостей будови тіла пацієнта (товщини шкіри та м'яких тканин до очеревини, відстані від реберної дуги до жовчного міхура), запально-деструктивних змін жовчного міхура та діаметра операційної рани. У нашому випадку середня тривалість оперативного втручання становить  $57,08 \pm 0,513$  хвилин, що збігається з даними багатьох авторів [1, 6].

Використовуючи мінідоступ, нами виконано 11 холедоходуоденоанастомозів з приводу злоякісних пухлин голівки підшлункової залози, ускладненої механічною жовтяницею.

Завжди на першу добу, після виконання оперативного втручання, пацієнти починають вживати їжу, а з другої доби – вільно ходити по палаті. При цьому середній післяопераційний ліжкодень складає  $3,77 \pm 0,029$  доби.

З кількості проведених оперативних втручань у жодному випадку не було конверсій, оскільки при виникненні технічних труднощів або інтраопераційних ускладнень оперативний доступ розширювали шляхом подовження трансректальної лапаротомії.

Останні десять років ми майже всім пацієнтам виконували холецистектомію із мінідоступу. Подальші наші дослідження спрямовані на вдосконалення оперативного прийому та покращання косметичного ефекту.

### Література

1. Аvasов Б.А. Холецистэктомия из минидоступа с применением малоинвазивных технологий: дис. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук : 14.00.27 / Аvasов Бактыбек Артисбекович. – М., 2006. – 115 с.
2. Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит / П.С. Ветшев // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2005. – № 1. – С. 16-25.
3. Ермолов А.С. Острый холецистит: современные методы лечения / А.С. Ермолов, А.А. Гуляев // Леч. врач. – 2005. – № 2. – С. 16-18.
4. Колесников С.А. Техничко-тактические инновации в открытой лапароскопической хирургии минидоступа / С.А. Колесников, С.Г. Горелик, О.В. Захаров // Укр. ж. хирургии. – 2009. – № 3. – С. 88-90.
5. Прудков М.И. Минилапаротомия с элементами “открытой лапароскопии” в лечении желчнокаменной болезни : автореф. дис. на соиск. уч. ст. док. мед. наук: спец. 14.01.17 “Хирургия” / М.И. Прудков. – М., 1993. – 34 с.
6. Харламов Б.В. Холецистэктомия из минидоступа в лечении острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста: дис. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук: 14.00.27 / Харламов Борис Владимирович. – М., 2007. – 104 с.
7. Хирургія печінки та жовчовивідних шляхів / О.О. Шалімов, С.О. Шалімов, М.Ю. Ничитайло, Б.В. Доманський. – К.: Здоров'я, 1993. – 512 с., іл.
8. Annamaneni R.K. Laparoscopic cholecystectomy in the elderly / R.K. Annamaneni, D. Moraitis, C.G. Cayten // Jsls. – 2005. – Vol. 9. – P. 408-410.
9. Minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a randomized study with special reference to obesity / J. Harju, P. Juvonen, M. Eskelinen [et al.] // Surg. Endosc. – 2006. – Vol. 20. – P. 583-586.
10. Olsen D.O. Minilap cholecystectomy / D.O. Olsen // Am. J. Surg. – 1993. – Vol. 165, № 3. – P. 440-444.

**СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ  
ИЗ МИНИЛАПАРОТОМНОГО ДОСТУПА***Н.Г. Гнатюк, Н.В. Лянскорунский, С.И. Райчук*

**Резюме.** В данной статье указаны преимущества холецистэктомии из минидоступа по сравнению с традиционной и лапароскопической холецистэктомиями. Авторами представлено собственный опыт выполнения холецистэктомии из минидоступа с использованием предложенного ими ранорасширителя. Показаны результаты лечения пациентов, прооперированных этим методом, указаны определенные технические особенности выполнения оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** холецистэктомия, минилапаротомия.

**THE AUTHORS' OWN EXPERIENCE OF PERFORMING CHOLECYSTECTOMY  
BY MEANS OF A MINI-LAPAROTOMY ACCESS***M.H. Hnatiuk, M.V. Lianskoruns'kyi, S.I. Raichuk*

**Abstract.** The present paper lists the advantages of cholecystectomy by means of a mini-lap access as compared with traditional and laparoscopic cholecystectomies. The authors have submitted their own experience of performing cholecystectomy via a mini access, using a retractor suggested by them. They have also ascertained the outcomes of treating patients operated according to this procedure, certain technical specific characteristics of performing a surgical interference have been pointed out.

**Key words:** cholecystectomy, mini-laparotomy.

Starokostiantyniv Central District Hospital (Khmel'nyts'kyi Region)

Рецензент – проф. В.П.Польвий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 150-152

Надійшла до редакції 25.05.2012 року

---

© М.Г. Гнатюк, М.В. Лянскорунський, С.І. Райчук, 2012

УДК 618.1/.2:378.46

*А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, Л.А. Кучук\****ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ «АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ»  
ДЛЯ СТУДЕНТІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ»**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

\*Обласна клінічна лікарня, м. Чернівці

**Резюме.** Нами сформовано дві випадкові групи студентів – перша (основна група) – студенти, які в процесі навчання, додатково, при курації використовували різноманітні психологічні тести для експериментально-психологічного обстеження психічних процесів та методи клінічно-психологічного дослідження особистості, та друга (контрольна група) – студенти, які вивчали дисципліну за загальноприйнятою методикою. Навчан-

ня студентів проводилося в однакових умовах. Оцінювали студентів за традиційною шкалою з урахуванням критеріїв оцінювання при поточному та підсумковому контролі. Важливим була наявність вірогідної різниці в рівні знань при оцінюванні на підсумковому контролі – успішність студентів першої групи вірогідно вища.

**Ключові слова:** викладання дисципліни, медична психологія.

**Вступ.** Медична (клінічна) психологія є одним із провідних напрямів психології та має найбільшу практичну цінність, оскільки кваліфікована допомога хворим може бути надана лише при комплексному підході, коли однаково включені медичний, психологічний та соціальний аспекти [1, 3].

Наразі, не є однозначно сформованими цілісні уявлення про багатогранні різноманітні механізми психологічних аспектів репродуктивної функції людини, чому перешкоджає відсутність загального біопсихосоціального підходу. У зв'яз-

ку з цим є актуальним уточнення визначень та виділення окремих напрямів психології, зокрема, перинатальної психології [2, 4].

Перинатальна психологія може бути своєрідною психосоматичною моделлю, що демонструє єдність психологічного та фізичного процесів у континуумі людського життя із самого початку. Це новий напрямок у медицині, метою якого є вивчення психічного стану плода та вплив на формування характеру [2, 5].

Перинатальна психологія визначається як сучасна галузь науки, що вивчає обставини та

---

© А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, Л.А. Кучук, 2012



закономірності розвитку людини на ранніх етапах антенатального, інтранатального і неонатального періодів, а також їх вплив на все подальше життя особистості.

Важливим моментом у перинатальній психології є надання психологічної допомоги на різних етапах репродуктивного розвитку людини.

Збереження психічного та соматичного здоров'я людей вимагає одночасно глибоких психологічних і медичних знань. Тому вивчення акушерства та гінекології з позиції лікаря-психолога є надзвичайно актуальним та направлене на вміння практично керуватися науковими психологічними знаннями в реальних клінічних умовах, мислити одночасно клінічно та психологічно [1].

**Мета дослідження.** Дослідити ефективність викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» у студентів 4-6-х курсів зі спеціальності «Медична психологія» з використанням різних методик навчання.

**Матеріал і методи.** У процесі виконання роботи нами визначався рівень засвоєння матеріалу студентами після їхньої роботи з вагітними, породіллями та гінекологічними хворими у відповідних відділеннях пологового будинку. Результати роботи визначалися за допомогою статистичного методу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Студенти за спеціальністю «Медична психологія» вивчали предмет «Акушерство та гінекологія» таким чином: на 4-му курсі вивчалася фізіологічне та патологічне акушерство, на 5-му – гінекологія, на 6-му – акушерство та гінекологія з основами клінічної психології.

В експерименті брали участь академічні групи студентів 4-6-х курсів незалежно від початкового рівня знань, поточної успішності та заключного контролю рівня знань упродовж трьох років навчання. Таким чином, сформувалися дві групи студентів – перша (основна група) – студенти, які в процесі навчання, додатково, при курації вагітних, породіль та гінекологічних хворих використовували різноманітні психологічні тести для експериментально-психологічного обстеження психічних процесів та методи клінічно-психологічного дослідження особистості, які використовують у патопсихології. Друга (контрольна група) – студенти, які вивчали дисципліну за загальноприйнятою методикою – розбір теоретичного матеріалу та відпрацювання практичних навичок при курації вагітних, породіль і гінекологічних хворих у відділеннях пологового будинку.

Студенти першої групи проводили додатково тестування з такими категоріями пацієнтів – вагітні із загрозою переривання вагітності, особливо, якщо вже відбулися антенатальні втрати в аналогічні терміни при попередніх вагітностях, вагітні із різноманітною патологією плода та пре-еклампсією, породіллі із нормальним та ускладненим перебігом пологів, гінекологічні хворі із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів, нейроендокринними синд-

ромами та в післяопераційному періоді після видалення матки.

Слід відмітити, що студенти другої групи також проводили курацію аналогічних хворих. Враховуючи циклічний розклад навчання на 6-му курсі, студенти могли щоденно спілкуватися з пацієнтами та проаналізувати наявність динаміки захворювання.

З боку пацієнтів відмічено наступне. Вагітні із загрозою переривання вагітності охарактеризували роботу студентів на відмінно, оскільки після спілкування з ними відмітили зменшення стану тривожного ставлення до вагітності. Вагітним із різноманітною патологією плода (внутрішньо-утробне інфікування плода, синдром затримки розвитку плода) вдалося змінити амбівалентне ставлення до вагітності на гармонійне.

Студенти 6-го курсу зі спеціальності «Медична психологія» проводили тестування породіль та роз'яснювальні бесіди в післяпологовому періоді.

Лікарями гінекологічного відділення відмічено появу позитивного ставлення пацієнтів до лікування. Однією з особливостей лікування гінекологічних пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів і нейроендокринними синдромами є тривалий період лікування, що часто призводить до мимовільного припинення лікування, пошуку нових лікарів, негативного ставлення як до лікування, так і до лікаря. Результатом співпраці студентів-психологів із практичними лікарями є зміна налаштування пацієнтів до процесу лікування, що згодом відобразилася на підвищенні ефективності лікування. Вважаємо, що це могло бути причиною кращого засвоєння теоретичного та практичного матеріалу студентами основної групи, оскільки студенти, бачучи результати своєї праці, ставали більш змотивованими, ніж студенти другої групи.

Оцінювання студентів проводили за традиційною шкалою з урахуванням критеріїв оцінювання при поточному та підсумковому контролі. Відмічено наступну особливість – при поточному контролі успішність студентів першої групи була дещо кращою, однак, вірогідно не відрізнялася. Важливим була наявність вірогідної різниці в рівні знань при оцінюванні на підсумковому контролі. Якщо студенти першої групи отримували лише відмінні та добрі оцінки, то в другій групі це, в основному, задовільні та добрі оцінки. З вирішенням клінічних завдань студенти першої групи справлялися значно швидше та відрізнялися правильністю формулювання алгоритму надання лікарської допомоги.

### Висновки

1. Викладання дисципліни «Акушерство та гінекологія» у студентів за спеціальністю «Медична психологія» повинно мати свої особливості.
2. При викладанні дисципліни слід використовувати набуті студентами знання з психології.
3. Під час курації пацієнтів застосовувати психологічні тести для експериментально-

психологічного обстеження психічних процесів та методи клінічно-психологічного дослідження особистості, залежно від соматичної патології.

#### Література

1. Карандашев В.М. Методика викладання психології: Навчальний посібник / В.М. Карандашев. – Спб.: Пітер, 2007. – С. 25-36.
2. Тализіна Н.Ф. Педагогічна психологія / Н.Ф. Тализіна. – М., 1998. – С. 15-19.
3. Герасимова В.С. Методика преподавания психологии: Курс лекцій / В.С. Герасимова. – М.: Ось-89, 2004. – С. 34-58.
4. Карандашев В.И. Методика преподавания психологии: Учеб. пособие / В.И. Карандашев. – СПб.: Питер, 2005. – С. 27-44.
5. Леденева Ю.Е. Методика преподавания психологии: Учеб. пособие для студентов вузов / Ю.Е. Леденева, Т.И. Шиянова. – Ставрополь: СКСИ, 2005. – С. 13-28.

### ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОСТИ «МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ»

*А.В. Семеняк, О.А. Андриец, Л.А. Кучук*

**Резюме.** Нами сформировано две случайные группы студентов – первая (основная группа) – студенты, которые в процессе обучения, дополнительно, при курации употребляли разнообразное психологическое тестирование, и вторая (контрольная группа) – студенты, которые изучали дисциплину по общепринятой методике. Обучение студентов проводилось в одинаковых условиях. Оценивали студентов за традиционной шкалой. Важным было наличие достоверной разницы в уровне знаний при оценивании на итоговом контроле – успешность студентов первой группы была достоверно выше.

**Ключевые слова:** преподавание дисциплины, медицинская психология.

### EXPERIENCE OF TEACHING THE SUBJECT "OBSTETRICS AND GYNECOLOGY" FOR STUDENTS MAJORING IN "MEDICAL PSYCHOLOGY"

*A.V. Semeniak, O.A. Andriets', L.A. Kuchuk*

**Abstract.** We have formed two random groups of students – the first group (the basic group) – students who used various psychological tests additionally in the process of education when managing patients for an experimental – psychological examination of psychic processes, as well as methods of a clinicopsychological study of a personality and the second one (the control group) – students who mastered the subject in accordance with the generally, accepted technique. Teaching students was conducted under identical conditions. Students were evaluated according to the traditional scale with due regard for evaluation criteria in case of current and final control. The presence of the significant difference in the level of knowledge was important, when evaluating in the process of the final control – the progress of the students of group 1 is significantly higher.

**Key words:** subject teaching, medical psychology.

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

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 152-154

Надійшла до редакції 21.06.2012 року

УДК 606.33-006.6

*Р.В. Сенютович<sup>1</sup>, О.І. Іващук<sup>1</sup>, В.П. Унгурян<sup>1</sup>, В.Д. Бабін<sup>2</sup>, М.В. Настас<sup>2</sup>,  
В.В. Тащук<sup>2</sup>, І.І. Шушко<sup>2</sup>*

## ПАЛІАТИВНА ТЕРАПІЯ РАКУ ШЛУНКА (ДОСВІД 1 РОКУ)

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,  
<sup>2</sup>Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер

**Резюме.** Проаналізована паліативна терапія раку шлунка в 39 хворих, яких лікували у 2010 році в Чернівецькому обласному клінічному онкологічному диспансері. Виживання хворих краще після хімотерапії або променевої терапії (до року померло 13 із 17 і 6 із 8

осіб), після симптоматичної терапії до року померло 15 із 16 пацієнтів. Симптоматична терапія проводилася без нутритивної підтримки.

**Ключові слова:** рак, шлунок, паліативна терапія.

**Вступ.** Чіткого, загальноприйнятого визначення паліативної терапії раку шлунка не існує.

Більшість західних хірургів включає в це поняття всі методи лікування, крім операції. Особливого значення надають хімотерапії, променевої терапії [10].

Частина онкологів розуміє під паліативною терапією суто симптоматичне лікування [5].

Добра симптоматична терапія (або best supportive care) вимагає уведення анальгетиків, антибіотиків, антиеметиків, гемотрансфузії, парентерального харчування [7].

Вважають, що хімотерапія має суттєві переваги перед симптоматичним лікуванням.

**Мета дослідження.** Вивчити методику і віддалені результати паліативної терапії раку шлунка.

**Матеріал і методи.** 39 історій пацієнтів із раком шлунка, які лікувались у Чернівецькому обласному клінічному онкологічному диспансері у 2010 році. Методи дослідження – клінічні, вивчення методик лікування, ближніх та віддалених результатів терапії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Нами вивчені результати паліативної терапії у 39 хворих на рак шлунка, що лікувались у ЧООД у 2010 році. Жінок було 16, чоловіків – 23. Рак проксимально-кардіального відділу шлунка відмічено у 25 осіб, тіла і вихідного відділу шлунка – у 14. Стеноз шлунка відмічено у двох пацієнтів.

У віці 31-40 років був один пацієнт, 40-50 років – два пацієнти, 51-60 років – 12 пацієнтів, 61-70 років – 10 пацієнтів, більше 70 років – 14 пацієнтів. Пацієнти розподілені на чотири групи. Перша група складалася з осіб, які відмовилися від операції, мали невеликі пухлини, не ускладнені кровотечею і стенозом, в яких шанси на тривале життя досить реальні. Таким пацієнтам показана хіміопроменева терапія.

До другої групи увійшли пацієнти, яким операція протипоказана у зв'язку із супутніми захворюваннями, які однак мали невеликі пухлини.

До третьої групи увійшли пацієнти з локальним поширенням пухлин, з ускладненнями місцевого і загального порядку, які не дають можливості проведення радикальної операції.

До четвертої групи увійшли пацієнти з віддаленими метастазами.

У Чернівецькій області на рак шлунка у 2010 році захворіло – 158 осіб.

У 2010 році у відділенні абдомінальної онкології ЧООД виконано 14 пробних лапаротомій, накладено 9 гастроентеростомозів, проведено 22 субтотальні резекції і 9 гастректомій. Частині з 23 хворих, які перенесли пробні лапаротомії і гастроентероанастомози проведено хімотерапевтичне або «суто» симптоматичне лікування. У межах даної статті розглядається тільки первинна паліативна терапія (без хірургічного лікування).

Із загальної кількості пацієнтів усіх чотирьох груп поліхіміотерапія проведена 17 особам (таблиця 1).

У пацієнтів, які одержали паліативну хімотерапію за схемою XELOX (кселода+оксаліплатин), після першого курсу спостерігали стабілізацію процесу (зменшення пухлини і метастазів на 25 %), але після 5-6 місяців відбулося прогресування хвороби і пацієнти померли до року.

Паліативна променева терапія виконана вісьмом пацієнтам (таблиця 2).

Рівні гемоглобіну у хворих на рак шлунка, яким проведена паліативна терапія, представлені в таблиці 3.

Виражена анемія була наявна в 11 пацієнтів (Hb<90г/л).

У 26 осіб відмічена різного ступеня гіпербілірубінемія. Шістнадцять пацієнтів одержали «суто» симптоматичну терапію.

Померли до року: після ПХТ – 13 із 17 осіб, після променевої терапії – 6 із 8 осіб, «суто» симптоматичної терапії – 15 із 16 осіб.

Для проведення симптоматичної терапії використано 35 препаратів у різних комбінаціях. Нутритивна парентеральна терапія не проводилась у жодному випадку.

При обговоренні одержаних даних слід відмітити незадовільні результати як хіміопроменевої терапії, так і «суто» симптоматичної терапії. При цьому однорічна летальність при застосуванні хіміопрепаратів та променевої терапії була меншою.

Таблиця 1

## Паліативна хіміотерапія у хворих на рак шлунка

№ п/п	К-сть осіб	Схеми хіміотерапії
1	1	Іматиніб
2	1	Мітоміцин, 5Fu
3	1	Кселокс (кселода+оксалиплатин)
4	1	5Fu
5	1	Фторафур
6	1	5Fu, мітоміцин
7	1	Мітоміцин, 5Fu
8	1	Фторолік
9	1	5Fu
10	1	5Fu, мітоміцин, Са фолінат
11	1	5Fu
12	1	Фторафур, мітоміцин
13	1	Цисплатин, етопозид
14	1	Фторафур
15	1	Фторафур
16	1	5Fu, Са фолінат
17	1	Кселокс (кселода+оксалиплатин)

Таблиця 2

## Паліативна променева терапія у хворих на рак шлунка (2010 рік)

№ п/п	К-сть осіб	Променева терапія, доза
1	1	26 Гр
2	1	30,6 Гр
3	1	40 Гр
4	1	30 Гр
5	1	26 Гр
6	1	20 Гр
7	1	40 Гр
8	1	34 Гр широким полем 24 Гр пучком Всього 58 Гр

Таблиця 3

## Рівень гемоглобіну в осіб, які одержали паліативну терапію у ЧООД у 2010 році

>70	71-80	81-90	91-100	101-110	111-120	>120
2	2	7	1	5	1	6
загалом	24					

Привертає увагу застосування багатьох схем хіміотерапії, що не обґрунтоване об'єктивними показниками і не дозволяє набрати достатньо великого клінічного матеріалу для аналізу.

Відсутні єдині стандарти симптоматичної терапії, у жодному випадку не проведено парентеральне харчування.

На нашу думку, слід розрізняти паліативну (з перспективою на багатомісячне виживання) та симптоматичну терапію (1-2 – місячне виживання).

При виборі методу паліативної чи симптоматичної терапії слід враховувати загальний стан пацієнта – індекс Карновського. Залежно від його показників, терапія може бути розподілена таким чином: 100-80 – паліативна хіміопроменева терапія, 60 і менше – симптоматичне лікування.

Останнім часом з'явилися поодинокі дослідження, в яких рекомендується гормональна терапія при раку шлунка.

З'явилися дослідження з вивчення рівня статевих гормонів при раку шлунка [1, 2].

Високі рівні естрогену і прогестерону пов'язані з кращим прогнозом [9]. Хоча є протилежні думки, у зв'язку з чим рекомендується естроген-терапія [3]. Описані спорадичні випадки застосування медроксипрогестерону-ацетату [4].

У 2011 році ми застосували гормональну терапію прогестероном у семи осіб. Хоча дані щодо гормональної терапії раку шлунка суперечливі, ефективність її поки що не доказана, вважаємо можливим продовженням її апробації.

#### Висновки

1. Результати симптоматичної та паліативної хіміопроменевої терапії раку шлунка незадовільні.

2. Необхідне застосування єдиних схем симптоматичної терапії та хіміотерапії, проведення парентерального харчування.

**Перспективи подальших досліджень.** Застосування стандартизованих схем паліативної терапії раку шлунка з адекватною нутритивною підтримкою, гормональної терапії прогестероном.

#### Література

1. Chandanos E. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer / E. Chandanos, J. Laquerqren // Eur. J. Cancer. – 2008. – Vol. 44, № 16. – P. 2397-2403.

2. Does testosterone prevent early postoperative complications after gastrointestinal surgery? / B.K. Sah, M.M. Chen, Y.B. Peng [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 28, № 15 (44). – P. 5604-5609.
3. Estrogen analogues: promising target for prevention and treatment of esophageal squamous cell carcinoma in high risk areas / Q.M. Wang, L. Yuan, Y.J. Qi [et al.] // Med. Sci Monit. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 19-22.
4. MPA plasma levels after oral administration in gastrectomized cancer patients during chemotherapy / A. Fomasiero, O. Daniele, V. Fosser [et al.] // Chemiotherapia. – 1985. – Vol. 4, № 3. – P. 256-259.
5. Quality of supportive care for patients with advanced cancer in a VA medical center / J.L. Malin, S.M. O'Neill, S.M. Asch [et al.] // J. Palliat. Med. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 573-577.
6. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis / D.P. Cronin-Fenton, L.J. Murray, D.C. Whiteman [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2010. – Vol. 46, № 11. – P. 2067-2076.
7. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) / P.C. Thuss-Patience, A. Kretschmar, D. Bichev [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2010. – Vol. 47, № 15. – P. 2306-2314.
8. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO-CARE-4 data / A. Micheli, R. Ciampichini, W. Oberaigner [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2009. – Vol. 45, № 61. – P. 1017-1027.
9. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort / N.O. Freedman, J.V. Lacey, A.R. Jr. Hollenbeck [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 15, № 116 (6). – P. 1572-1581.
10. The Current Status and Issues Regarding Hospital-based Specialized Palliative Care Service in Japanese Regional Cancer Centers: A Nationwide Questionnaire / Y. Nakazawa, M. Miyashita, T. Morita [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 6. – P. 10-27.

### ПАЛИАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (ОПЫТ 1 ГОДА)

*Р.В. Сенютович, А.И. Иващук, В.П. Унгуриян, В.Д. Бабин,  
М.В. Настас, В.В. Тащук, И.И. Шушко*

**Резюме.** Проанализирована паллиативная терапия рака желудка у 39 больных, пролеченных в 2010 году в Черновицком обласном клиническом онкологическом диспансере. Выживание больных лучше после химиотерапии или лучевой терапии (до года умерло 13 из 17 и 6 из 8 больных) после симптоматической терапии до года умерло 15 из 16 больных. Больным не проводилась нутритивная терапия.

**Ключевые слова:** рак, желудок, паллиативная терапия.

**PALLIATIVE THERAPY OF GASTRIC CANCER (1 YEAR EXPERIENCE)**

*R.V. Seniutovych, O.I. Ivashchuk, V.P. Unhurian, V.D. Babin,  
M.V. Nastas, V.V. Tashchuk, I.I. Shushko*

**Abstract.** The authors have analyzed palliative therapy of gastric cancer in 39 patients who were treated at the Chernivtsi Regional Clinical Oncologic Dispensary in 2010. The patients' survival rate was better after chemotherapy or radiotherapy (13 out of 17 and 6 out of 8 persons died within a year), 15 out of 16 patients died within a year following symptomatic therapy. Symptomatic therapy was carried out without nutritive support.

**Key words:** cancer, stomach, palliative therapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Regional Clinical Oncologic Dispensary (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 155-158

Надійшла до редакції 19.01.2012 року

# Проблеми викладання

УДК 371.315+378.147+616.1

*В.М. Галюк, Н.М. Галюк, М.І. Яворський*

## ЗНАЧЕННЯ ПРИНЦИПІВ БОЛОНСЬКОГО ПРОЦЕСУ У ПІДВИЩЕННІ ЯКОСТІ НАВЧАННЯ НА КАФЕДРІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** У статті узагальнено актуальні питання викладання внутрішньої медицини у ВНЗ на сучасному етапі. Наведені засоби підвищують якісну успішність студентів, оскільки вона є провідною вимогою навчального процесу. Впровадження в педагогічний процес принципів Болонської системи показало, що якісне навчання ґрунтується на: об'єктивному оцінюванні на

кожному практичному занятті вихідного та прикінцевого рівня знань студентів, поетапного проведення підсумкового модуля, прозорості оцінювання, заздалегідь підготовленого до участі в практичному занятті, та підсумковому модулі тематичного хворого.

**Ключові слова:** викладання внутрішньої медицини, Болонська система, оцінювання студентів.

Останнім часом значно підвищені вимоги до якості підготовки лікарів сімейної медицини, які передбачають оволодіння фундаментальними знаннями та всебічну практичну підготовку. Поліпшуються навчальні плани та програми з різних дисциплін, видаються підручники та інші методичні матеріали, які знайомлять із сучасним рівнем розвитку медичної науки і передовим досвідом викладання [1, 2, 3]. Кінцевий результат навчання студентів – підготовка майбутніх лікарів до практичної діяльності [4, 5]. Впровадження кредитно-модульної системи в навчальний процес вимагає внесення суттєвих коректив як у змістовий, так і в структурний компонент програми.

Проведення навчання студентів за принципами Болонського процесу на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Івано-Франківського національного медичного університету розпочато у 2008-2009 навчальному році. Перед працівниками кафедри покладені наступні завдання: розробка робочої програми навчальної дисципліни, визначення форм контролю, критеріїв оцінювання знань студентів, підготовка навчально-методичного матеріалу, контроль ефективності індивідуальних занять із студентами.

Оцінювання – це один із завершальних етапів навчальної діяльності та визначення успішності навчання на кафедрі внутрішньої медицини № 2. Оцінка з дисципліни виставляється як середня з оцінок за модулі, на які структурована навчальна дисципліна. Оцінка за модуль визначається як сума оцінок поточної навчальної діяльності (у балах) та оцінки підсумкового модульного контролю (у балах), яка виставляється при оцінюванні теоретичних знань та практичних навичок відповідно до переліків, визначених програмою дисципліни.

На кафедрі внутрішньої медицини № 2 проводяться наступні модулі – модуль 2 (5-й курс) «Основи внутрішньої медицини (кардіологія, ревматологія, нефрологія, загальні питання внутрішньої медицини)», модуль 3 (6-й курс)

“Сучасна практика внутрішньої медицини” – змістові модулі “Ведення хворих із хворобами системи кровообігу” та “Ведення хворих із хворобами крові та кровотворних органів”, модуль 4 (6-й курс) “Невідкладні стани в клініці внутрішньої медицини” – змістові модулі “Невідкладні стани в кардіології” та “Невідкладні стани в гематології”.

Поточну навчальну діяльність студентів на кафедрі внутрішньої медицини № 2 контролюють на практичних заняттях відповідно до конкретних цілей, із застосуванням таких засобів контролю рівня підготовки студентів: тестовий контроль, розв'язування ситуаційних задач, робота біля ліжка хворого (діагностика, лікування хворого), підсумковий контроль знань.

Максимальна кількість балів, яку студент може набрати при вивченні кожного модуля, становить 200 балів, у тому числі за поточну навчальну діяльність – 120 балів, 80 балів – за результатами підсумкового модульного контролю. Таким чином, обирається співвідношення між результатами оцінювання поточної навчальної діяльності і підсумкового модульного контролю 60 % і 40 %.

Бали за індивідуальні завдання нараховуються студентові лише при успішному їх виконанні та захисті. Кількість балів, яка нараховується за різні види індивідуальних завдань, залежить від їх обсягу та значимості, але не більше 10-12 балів. Вони додаються до суми балів, набраних студентом за поточну навчальну діяльність.

Самостійна робота студентів, яка передбачена в темі поряд з аудиторною роботою, оцінюється під час поточного контролю теми на відповідному занятті. Засвоєння тем, які виносяться лише на самостійну роботу, контролюється при підсумковому модульному контролі.

Підсумковий модульний контроль здійснюється після завершення вивчення всіх тем модуля на останньому контрольному занятті. До підсумкового модульного контролю допускаються студенти, які відвідали всі передбачені навчальною

програмою з дисципліни аудиторні навчальні заняття, та при вивченні модуля набрали кількість балів, не меншу за мінімальну. Студенту, який із поважних причин мав пропуски навчальних занять, вносяться корективи до індивідуального навчального плану і дозволяється відпрацювати з дозволу деканату медичного факультету академічну заборгованість до певного визначеного терміну.

Максимальна кількість балів, яку може набрати студент при складанні підсумкового модульного контролю, становить 80. Підсумковий модульний кредит вважається зарахованим, якщо студент набрав на менше 50 балів.

Оцінка успішності студента з дисципліни є рейтинговою і виставляється за багатобальною шкалою як середня арифметична оцінка засвоєння відповідних модулів і має визначення за системою ECTS та традиційною шкалою, прийнятою в Україні.

На кафедрі внутрішньої медицини № 2 студент може отримати преміальні бали (за індивідуальну роботу), а саме: за активну участь у роботі студентського наукового гуртка – два бали, за усну доповідь на студентській науковій конференції – три бали, за призові місця (1, 2, 3) кваліфікаційного тестування за лекційного курсу або олімпіади з терапії – три бали, за написання наукових рефератів – один бал, за розв'язання тестових завдань чи ситуаційних задач підвищеної складності – один бал, за доповідь тематичного хворого на лекції – один бал, за розгорнутий диференціальний діагноз нозології з 12 захворюваннями – один бал.

Об'єктивне оцінювання можливе при серйозній підготовці до практичного заняття обох сторін – викладача і студента. При цьому база даних повинна включати матеріал лекційного курсу, методичних рекомендацій, класи доказової медицини I, II, III, IV та рівні доцільності (методу діагностики, лікування, профілактики) – ABC.

Поетапне проведення підсумкового модуля. Найбільш ефективною є 3-етапна модель: оцінювання практичних навиків, які студент набув у поточному навчальному році/семестрі «Внутрішня медицина» (змістові модулі: кардіологія, ревматологія, нефрологія, загальні питання внутрішньої медицини); тестовий контроль засвоєння модуля (20 тестів кожному студенту); усна співбесіда зі студентом з участю завідувача кафедри або доцентів. При цьому кожний студент отримує

чотири завдання: вирішити ситуаційну задачу, дешифрувати електрокардіограму, дати інтерпретацію лабораторного дослідження (крові, сечі, пунктатів, біоптатів), оцінити результат променевої діагностики (рентгенологічного та ультразвукового дослідження серця, судин, печінки, нирок).

Прозорість оцінювання досягається участю в підсумковому модулі не менше двох викладачів та студентського активу, зазвичай, членів студентського парламенту. Кожне завдання оцінюється всіма учасниками підсумкового модуля, підсумкова оцінка оголошується студенту.

Підготовка тематичного хворого (хворих) проводиться напередодні до підсумкового модуля. Вона включає в себе обґрунтування з позиції доказової медицини діагнозу, способу лікування та профілактики. При цьому найкраще, щоб діагноз та способи лікування відповідали класу I з рівнем доказовості A або, рідше, Па-V.

### Висновки

Таким чином, скрупульозне дотримання зазначених вимог дає можливість досягти 90 % рівня якісної успішності, що важливо в атестації випускників університету за рахунок:

1. Проведення тематичних лекцій, практичних та семінарських занять, загальнолікарняних, клінічно-патанатомічних конференцій, що розвивають клінічне мислення і прививають інтерес до даної дисципліни.

2. Максимально допустимою самостійністю студентів при вивченні матеріалу та набутті практичних навиків.

### Література

1. Вороненко Ю.В. Шляхи наближення вищої медичної освіти в Україні до міжнародних стандартів / Ю.В. Вороненко // Укр. мед. віст. – 1997. – Т. 1. – С. 59-60.
2. Кругляков Е. Чому небезпечна лженаука / Е. Кругляков // Дзеркало тижня. – 2002. – № 17 (392). – С. 13.
3. Мілерян В.Є. Методичні основи підготовки та проведення навчальних занять у медичних вузах [метод. посібник] / В.Є. Мілерян. – 2006. – 84 с.
4. Медична освіта у світі та в Україні / [Поляченко Ю.В., Передерій В.Г., Підаєв А.В. та ін.]. – К.: Книга плюс, 2005. – 284 с.
5. Lewkonai R. Patient right and medical education: clinical principles / R. Lewkonai // Med.Techer. – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 551-554.

## ЗНАЧЕНИЕ ПРИНЦИПОВ БОЛОНСКОГО ПРОЦЕССА В ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА ОБУЧЕНИЯ НА КАФЕДРЕ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ

*В.М. Галюк, Н.М. Галюк, М.И. Яворский*

**Резюме.** В статье обобщены актуальные вопросы преподавания внутренней медицины в вузе на современном этапе. Наведенные средства повышают качественную успеваемость студентов, поскольку она есть ведущим требованием научного процесса. Внедрение в процесс принципов Болонской системы показало, что качественное обуче-



ние базируется на следующих принципах: объективное оценивание на каждом практическом занятии и итогового уровня знаний студентов, поэтапное проведение итогового модуля, прозрачность оценивания, своевременно подготавливается к участию в практическом занятии и итоговом модуле тематический больной.

**Ключевые слова:** преподавание внутренней медицины, Болонская система, оценивание студентов.

## THE SIGNIFICANCE OF THE PRINCIPLES OF THE BOLOGNA PROCESS IN RAISING THE QUALITY OF EDUCATION AT THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

*V.M. Haliuk, N.M. Haliuk, M.I. Yavors'kyi*

**Abstract.** The paper generalized topical problems of teaching internal medicine at a higher school at the present stage. The methods adduced raise the qualitative progress of students, since it is the principal requirement of the educational process. The introduction into the pedagogical process of the principles of the Bologna system has shown that a qualitative education is based on the following principles: an objective assessment at every practical class of the initial and final level of students' knowledge, a step-by-step conduction of the final module, transparent assessing, a thematic patient trained beforehand to participate in a practical class and the final module.

**Key words:** teaching internal medicine, Bologna system, students' evaluation.

National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 159-161

Надійшла до редакції 12.04.2012 року

© В.М. Галюк, Н.М. Галюк, М.І. Яворський, 2012

УДК 61:621.397.13/.398

*В.М. Лобас, А.В. Владзимирський, О.Т. Дорохова, В.Г. Осташко*

## ОРГАНІЗАЦІЯ НАВЧАННЯ ЕЛЕКТРОННІЙ ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я ТА ТЕЛЕМЕДИЦИНИ НА ФАКУЛЬТЕТІ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

**Резюме.** У Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького організовано цикл тематичного вдосконалення «Електронний менеджмент (телемедицина та інші інформаційні технології) в охороні здоров'я». Цикл відрізняється застосуванням сучасних педагогічних технологій, використанням елементів дистанційного навчання при позааудиторній підготовці та під час лекцій, поглибленим вивченням медичних інформаційних систем, комплексним та системним вивченням телемедицини. Для забезпечення більш якісного навчання підготовлено до видання навчальний посібник «Телемедицина в системі організації та мене-

джменту охорони здоров'я» обсягом близько 14 авторських аркушів, який рекомендовано до видання Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України. За перший рік існування циклу зафіксована велика зацікавленість до нього з боку представників різних медичних структур. Вдало пройшли навчання близько 80 курсантів (переважно організаторів охорони здоров'я міських лікарень) з 9 областей України.

**Ключові слова:** навчання, дистанційна освіта, електронна охорона здоров'я, телемедицина, методичне забезпечення.

Сьогодні електронна охорона здоров'я (від англ. eHealth), тобто використання інформаційно-комунікаційних технологій як у даному конкретному місці, так і на відстані, відкриває унікальну можливість для розвитку суспільної охорони здоров'я [12]. Формування єдиного медичного простору шляхом розвитку електронної системи охорони здоров'я сприяє здійсненню основних прав людини в результаті підвищення рівня справедливості, солідарності, якості життя і якості медико-санітарної допомоги. Електронна охорона здоров'я виражається в цифрових продуктах, системах і послугах медико-санітарного призначення; вона впливає на національну систему охорони здоров'я шляхом підвищення ефективності меди-

чного обслуговування й поліпшення доступу до медико-санітарної допомоги, особливо у віддалених районах, для інвалідів і осіб літнього віку. eHealth приносить користь провайдером медико-санітарних послуг, фахівцям і кінцевим споживачам за рахунок підвищення якості обслуговування й зміцнення здоров'я, а також вона позитивно позначається на вартості медичної допомоги [12]. Саме телемедицина є ключовим, у багатьох аспектах навіть найвагомішим компонентом електронної охорони здоров'я [1]. Телемедичні процедури забезпечують безперервність медико-санітарної допомоги та націлені на вирішення важливих кадрових та економічних проблем галузі. Менеджер системи охорони здоров'я пови-

© В.М. Лобас, А.В. Владзимирський, О.Т. Дорохова, В.Г. Осташко, 2012

нен володіти знаннями стосовно електронної охорони здоров'я та телемедицини з метою ухвалення обґрунтованих, раціональних управлінських рішень, для впровадження найсучасніших технологій, істотного покращання системи медико-санітарної допомоги [1, 9].

Враховуючи вищезгадане, колективом кафедри організації вищої освіти, управління охороною здоров'я та епідеміології ФПО Донецького національного медичного університету ім. М. Горького створено цикл тематичного вдосконалення «Електронний менеджмент (телемедицина та інші інформаційні технології) в охороні здоров'я» для спеціальності «Організація та управління охороною здоров'я». Розроблено робочу навчальну програму, методичні рекомендації, підготовлено лекції та навчальні матеріали для практичних занять, комплекти для тестового контролю знань [10]. Серед навчальних матеріалів циклу слід відзначити спеціально підготовлений до видання навчальний посібник «Телемедицина в системі організації та менеджменту охорони здоров'я» обсягом близько 14 авторських аркушів. Застосування посібника забезпечує більш якісне та системне засвоєння знань.

Основними змістовими блоками циклу є:

1) Електронний менеджмент в охороні здоров'я як засіб створення єдиного електронного медичного простору. Концепція медичної допомоги, що центрована на пацієнті (громадянині). Електронна охорона здоров'я: визначення та регламентація ВООЗ, історія, основні поняття, функції, концепції та методи, сучасний стан та перспективи розвитку.

2) Юридичне регулювання телемедичної діяльності, електронного документообігу та захисту медичної інформації.

3) Інфраструктурні рішення в галузі електронного менеджменту в охороні здоров'я. Стандартизація та інтероперабельність медичних інформаційно-телекомунікаційних технологій та електронної медичної інформації. Формування інфраструктури для телемедичної діяльності. Грід-мережі в охороні здоров'я: визначення, структура, задачі, функції. Грід-мережі як інфраструктура для єдиного електронного медичного простору (рис. 1).

4) Телемедицина: визначення, історія, значення, види та побудова сучасних систем, тренди розвитку. Етико-деонтологічні аспекти телемедицини. Основні види телемедичних процедур. Оцінка ефективності телемедичної діяльності.

5) Телемедицина в електронному менеджменті охороною здоров'я: телемедична взаємодія між рівнями медико-санітарної допомоги, методи комплексного використання телемедичних систем та засобів для менеджменту обласної (міської) системою охорони здоров'я, аудит лікувально-діагностичної роботи медичних закладів та управлінські рішення в охороні здоров'я за результатами телемедичної діяльності.

6) Методи синхронного та асинхронного телеконсультування: показання, методи здійснення. Основні клінічні інструменти телемедичного консультування. Основні телемедичні навички. Діагностична та лікувальна медична апаратура з телемедичними функціями.

7) Інтернет в електронному менеджменті системою охорони здоров'я. Медичний Інтернет: стан, види ресурсів, лікар-орієнтовані та пацієнт-орієнтовані ресурси, можливості, мережена медична етика. Електронний менеджмент доказової медичної практики та системи охорони здоров'я. Інтелектуальна веб-підтримка медичної практики та організації охорони здоров'я.

8) Електронний менеджмент документообігом у системі охорони здоров'я: визначення, задачі та функції, основні складові (електронний документ, електронний цифровий підпис, телекомунікаційно-апаратні комплекси), методи оцінки ефективності.

9) Електронні медичні записи: визначення, види, значення, реалізація в системі охорони здоров'я. Медичні інформаційні системи: види та стандарти, складові, принципи роботи та використання. Основні складові типової медичної інформаційної системи на основі стандарту HL7: лабораторна інформаційна система, радіологічна інформаційна система (PACS).

10) Методи забезпечення окремих аспектів електронного менеджменту охорони здоров'я: mHealth (мобільне здоров'я), електронна рецептура, RFID-ідентифікація, смарт-карти, електронне навчання (засіб забезпечення безперервної професійної освіти), комп'ютерне асистування в лікувально-діагностичному процесі.

При розробці програми циклу використано адаптовану програму з навчання телемедицини, у підготовці якої ми раніше брали участь у складі робочої групи International Society for Telemedicine and eHealth ([www.isfteh.net](http://www.isfteh.net)) [4]. Завдяки цьому, з одного боку, під час проведення циклів ми маємо можливість зробити акцентування та адаптацію змісту або форми навчальних матеріалів з урахуванням індивідуальних особливостей аудиторії. Це забезпечує більш якісне засвоєння інформації, швидке та ефективно досягнення мети навчання. З іншого боку – робоча програма нашого циклу гармонізована з навчальними програмами з телемедицини та електронної охорони здоров'я провідних світових ВНЗ.

Величезний обсяг лекційного матеріалу курсантам надають співробітники кафедри та спеціально запрошені фахівці з окремих питань. Основні питання, що розглядаються на лекціях:

- теоретичні та концептуальні аспекти, правове регулювання електронного менеджменту в охороні здоров'я;

- інфраструктура електронної охорони здоров'я, грід-мережі в охороні здоров'я;

- уведення в телемедицину, основні телемедичні процедури та інструменти, організація телемедичної діяльності та оцінка її ефективності;



Рис. 1. Лекція із застосування грід-мереж як інфраструктури для єдиного електронного медичного простору

- аудит та менеджмент діяльності лікувально-профілактичного закладу при постійному використанні телемедицини;
- стандартизація та інтероперабельність в електронній охороні здоров'я;
- менеджмент електронним документообігом у системі охорони здоров'я;
- медичні інформаційні системи, електронні медичні записи;
- електронне навчання для забезпечення безперервної професійної медичної освіти;
- інтелектуальна веб-підтримка медичної практики та організації охорони здоров'я, комп'ютерне асистування в лікувально-діагностичному процесі.

Лекції здійснюються як безпосередньо, так і з використанням відеоконференції. При цьому також поєднується власне лекція та практичні навички з використання конкретної системи відеоконференц-зв'язку. Додатково курсанти мають можливість відвідати науково-практичні форуми або тренінги з електронної охорони здоров'я та телемедицини; це надає додаткову інформацію навчального характеру.

На основі лекційного матеріалу, дистанційних модулів для позааудиторної підготовки (про це більш детально буде сказано далі) та інших джерел навчальної інформації курсанти мають ретельно працювати на практичних заняттях для досягнення наступних цілей навчання:

1. Вміти здійснювати менеджмент медико-санітарної допомоги шляхом використання різних видів систем електронної охорони здоров'я, для чого необхідно вміти:

- використовувати основні принципи та методологію застосування електронної охорони здоров'я;
- визначати топологію, задачі та функції корпоративних медичних мереж та грід-систем;
- застосувати системи медичної ідентифікації;
- організувати, керувати та оцінювати ефективність систем електронного медичного документообігу.

2. Вміти ухвалювати управлінські рішення щодо вибору оптимальної телемедичної процеду-



Рис. 2. Лекція із застосуванням діагностичного обладнання з телемедичними функціями

ри для вирішення даної клінічно-організаційної проблеми, для чого необхідно вміти:

- визначати специфічні цілі в межах рутинного робочого процесу даного лікувально-профілактичного закладу для використання відповідних телемедичних процедур;
- призначення, функціональні можливості та методи використання систем телемедичного консультування, телеметрії та телемоніторингу, телескринінгу, телеманіпулювання, телеприсутності, індивідуальної телемедицини;
- принципи концепції медичної допомоги, що сконцентрована на пацієнті.

3. Вміти ухвалювати рішення щодо оптимальної побудови телемедичних систем для даного лікувально-профілактичного закладу або їх сукупності, для чого необхідно:

- знати основні види телемедичних пристроїв, робочих станцій, особливості їх застосування;
- розуміти особливості, можливості, переваги та недоліки (клінічні, технічні, економічні тощо) кожного виду телемедичних пристроїв, робочих станцій;

- вміти визначати специфічні завдання, умови та особливості робочого процесу даного лікувально-профілактичного закладу (або їх сукупності);

- вміти аналізувати ІТ-інфраструктуру лікувально-профілактичного закладу (або їх сукупності);

- володіти методичними підходами щодо формування інфраструктури для телемедичної діяльності.

4. Вміти здійснювати менеджмент системою охорони здоров'я шляхом комплексного використання телемедичних систем різного типу та призначення, для чого необхідно:

- знати основні типи телемедичних систем, економічно-технічні характеристики, особливості та можливості для вирішення окремих організаційно-управлінських задач;

- вміти здійснювати аудит діяльності лікувально-профілактичних закладів за результатами використання телемедицини;

- формувати етапну програму впровадження телемедичних систем різного типу для оптиміза-

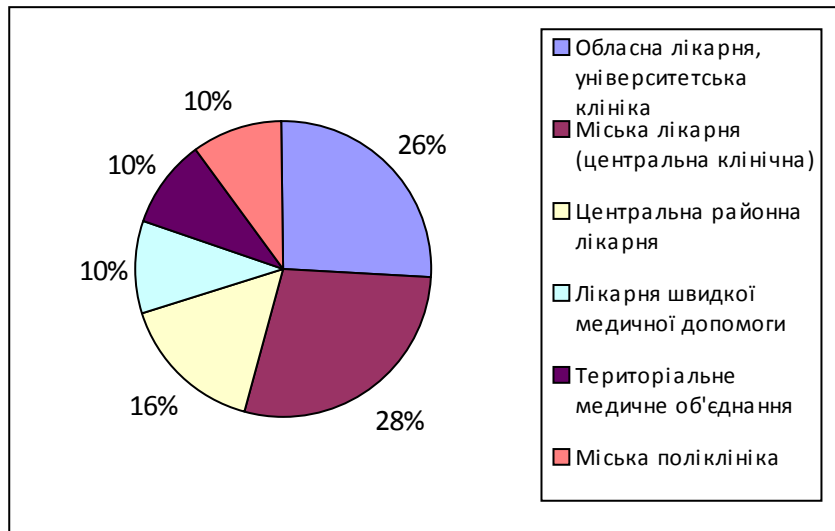


Рис. 3. Питома вага видів лікувально-профілактичних закладів, співробітники яких проходили навчання на циклі тематичного вдосконалення «Електронний менеджмент (телемедицина та інші інформаційні технології) в охороні здоров'я»

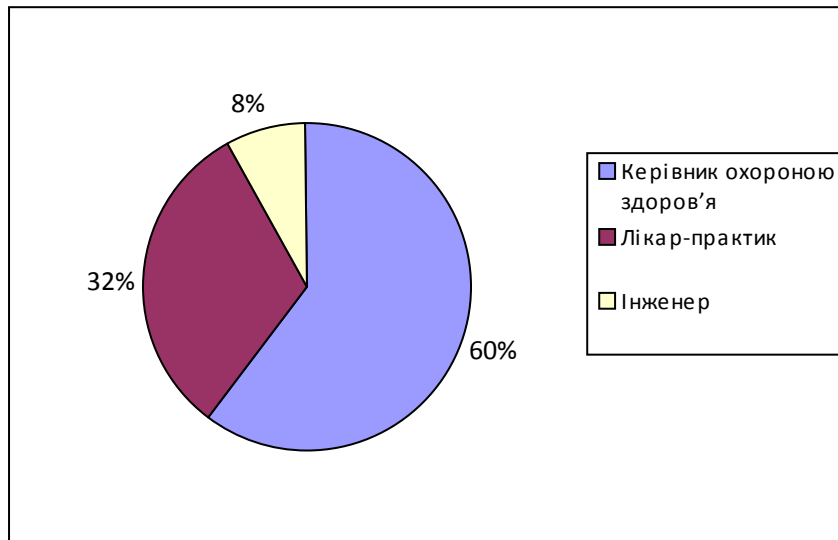


Рис. 4. Питома вага видів посад курсантів, що проходили навчання на циклі тематичного вдосконалення «Електронний менеджмент (телемедицина та інші інформаційні технології) в охороні здоров'я»

ції та підвищення ефективності системи охорони здоров'я на обласному та міському рівнях.

5. Вміти здійснювати телемедичне консультування для оптимізації лікувально-діагностичної роботи та підтримки раціональних клінічно-організаційних рішень, для чого необхідно:

- визначати показання до проведення синхронної або асинхронної телемедичної консультації;
- визначати оптимальний клінічний інструмент для телемедичного консультування відповідно до клінічної ситуації;
- здійснювати підготовку медичної інформації для телемедичної консультації;
- здійснювати контроль інформаційної безпеки;
- використовувати різноманітні інструменти для проведення телемедичної консультації;
- здійснювати оцінку ефективності телемедичного консультування.

6. Вміти організувати робочі процеси лікувально-профілактичного закладу з використан-

ням лікувально-діагностичних пристроїв із телемедичними функціями для забезпечення якісної та своєчасної медико-санітарної допомоги, вирішення кадрових та економічних проблем, для чого необхідно:

- оцінювати навантаження діагностичних служб і визначати потреби лікувально-профілактичного закладу в телемедичному обслуговуванні;
- здійснювати телемедичне консультування з використанням діагностичної апаратури з телемедичними функціями;
- здійснювати оцінку ефективності телемедичного консультування з використанням спеціалізованих пристроїв.

7. Вміти здійснювати менеджмент лікувально-профілактичним закладом за допомогою медичної інформаційної системи, для чого необхідно:

- оцінювати функціональні можливості та порівнювати різні види медичних інформаційних систем;

- використовувати основні складові медичної інформаційної системи, їх функції, задачі, особливості застосування;

- володіти принципами впровадження та оцінки якості роботи медичної інформаційної системи;

- застосовувати медичні інформаційні системи в професійній діяльності.

Банк тестів (формат А), набори задач (зокрема для розрахунку ефективності документообігу, оцінки результатів телемедичної консультації тощо) та спеціальна курсова робота дозволяють здійснювати поточний та підсумковий контроль знань, оцінити якість навчання.

Окремо слід навести опис елементів дистанційного навчання [3, 5], що використовуються при проведенні циклу «Електронний менеджмент (телемедицина та інші інформаційні технології) в охороні здоров'я». Для більш якісного та контрольованого засвоєння інформації, що виноситься на самостійну позааудиторну підготовку, ми використовуємо веб-платформу для дистанційного навчання, яка дозволяє створювати окремі навчальні модулі (що містять власне навчальні матеріали в стандарті SCORM, додаткові документи, інтернет-посилання, глосарії, засоби контролю у вигляді тестів, письмових завдань тощо), формувати з цих модулів курси для дистанційного навчання, здійснювати оперативний контроль позааудиторної роботи курсантів. Такий підхід дозволяє нам паралельно вирішувати дві важливі задачі:

- підвищення якості та контроль позааудиторної підготовки;

- здобуття практичних навичок з електронного та дистанційного навчання (у межах відповідної теми, змістовий блок 10).

Таким чином, ми дійсно реалізуємо такий принцип дистанційної освіти, як технологічність (відповідно до Концепції розвитку дистанційної освіти в Україні від 20.12.2000 [8]): «Технологічність – використання в навчальному процесі нових досягнень інформаційних технологій, які сприяють входженню людини до світового інформаційного суспільства». Тобто, з одного боку, ми більш якісно навчаємо курсантів за різними темами, з другого, – надаємо можливість паралельно відпрацювати специфічні та необхідні для практичної діяльності навички з використання практичного інструмента електронної охорони здоров'я.

У даний час автоматизація робочих процесів у медицині здійснюється шляхом впровадження медичних інформаційних систем (МІС), які забезпечують комплексну електронну інтеграцію усіх підрозділів лікувально-профілактичного закладу, здійснення повного циклу електронного документообігу, оперативну роботу з даними та керування закладом. Ключовим моментом є те, що МІС впроваджують в усіх підрозділах закладу, що дозволяє здійснювати своєчасну та ефективну взаємодію, оперативний обмін інформацією, паралельну роботу з документацією, аудит діяльно-

сті тощо. Сукупність МІС, що побудовані в межах одного стандарту, у закладах охорони здоров'я є основою єдиного медичного простору. Вважаємо, що практичні навички із застосування комплексної МІС, до того ж побудованої відповідно до вимог міжнародного стандарту HL7, є одними з найважливіших для лікарів, що вивчають електронний менеджмент в охороні здоров'я. Для реалізації цього пункту на базі комп'ютерного класу нашої кафедри розгорнуто навчальну версію медичної інформаційної системи «Доктор Елекс» [6], однієї з найпоширеніших вітчизняних комплексних МІС. Під час проходження циклу курсанти, відповідно до змістового блоку 9, мають можливість власноруч ознайомитися з типовою комплексною МІС «Доктор Елекс», відпрацювати навички з формування в системі структури лікувально-профілактичного закладу, моніторингу потоків пацієнтів, створення графіка діяльності відділень та кабінетів, ведення медичної облікової документації (зокрема, карт стаціонарного (амбулаторного) хворого), аудиту роботи підлеглих з документацією, створення звітів та використання аналітики.

Окремої уваги заслуговує наступний елемент нашого циклу. У межах змістових блоків 1,3,5 курсантам надається інформація щодо стану розвитку національної телемедичної мережі МОЗ України, поточна ситуація, дані щодо технології, що використовуються в мережі, правові та організаційні аспекти [11]. Даний елемент навчального процесу виконується за допомогою відеоконференції між ДонНМУ та Державним науково-практичним клінічним центром телемедицини МОЗ України. Під час відеоконференції курсанти мають змогу отримати корисну та чітку інформацію «з перших рук», обговорити та з'ясувати принципи роботи та умови приєднання до національної телемедичної мережі.

Вважаємо дуже важливим сформуванню в курсантів усвідомлення того факту, що сучасна телемедицина (як ключовий компонент електронної охорони здоров'я) поєднує в собі дуже широкий перелік вельми різноманітних інструментів, систем, концепцій тощо. Отже, усвідомлення телемедицини як цілого арсеналу засобів для вирішення конкретних клінічно-організаційних проблем даного лікувально-профілактичного закладу є головним. Це ми формуємо на практичних прикладах, вчимо формулювати окремі проблеми, враховувати індивідуальні особливості, робити вибір оптимальних телемедичних систем (рис.2). Найпростіше цей прийом використовувати (під час навчання) на прикладі апаратних та програмних відеоконференцій. Розбір та аналіз застосування саме цих інструментів дозволяє формувати в курсантів диференційований підхід до створення телемедичної інфраструктури та в майбутньому уникнути помилок при ухваленні управлінських рішень [1, 2].

За перший рік існування циклу тематичного вдосконалення «Електронний менеджмент

(телемедицина та інші інформаційні технології) в охороні здоров'я» здійснено навчання близько 80 курсантів із 33 лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), які розташовані в 9 областях України (зокрема – АР Крим, м. Донецьк та Донецька область, Івано-Франківська область, Луганська область, м. Львів, м. Суми, м. Тернопіль, м. Хмельницький, м. Чернігів). Слід звернути увагу, що майже половина курсантів працюють у ЛПЗ, що розташовані поза великих міст, та мають обслуговувати саме сільську місцевість.

На діаграмі (рис. 3) наведено питому вагу лікувально-профілактичних закладів різного рівня медико-санітарної допомоги.

Згідно з даними (рис. 4), переважна кількість курсантів працює в міських лікарнях, 80,0 % яких розташовані не в обласних центрах – 28,0 %, ЛПЗ третинного рівня медико-санітарної допомоги – 26,0 % та в центральних районних лікарнях – 16,0 %. При цьому переважна кількість курсантів (60,0 %) були керівниками лікувально-профілактичних закладів: головні лікарі та їх заступники становили в цій групі однакову кількість – по 40,0 %; завідувачі відділень – 20,0 %.

Таким чином, інформаційно-телекомунікаційні технології є невід'ємною частиною сучасної медицини, відомою під загальним поняттям електронна охорона здоров'я. Сучасний працівник, а особливо керівник лікувально-профілактичного закладу, повинен мати знання та навички, що дозволяють безперешкодно впроваджувати, використовувати та вдосконалювати різні інструменти електронної охорони здоров'я, зокрема телемедицини.

#### Література

1. Владимирский А.В. Телемедицина [монография] / Антон Вячеславович Владимирский. – Донецк: Изд-во «Ноулидж» (Донецкое отделение), 2011. – 436 с.
2. Опыт использования информационных технологий в очном и дистанционном обучении / А.В. Владимирский, В.Г. Климовицкий, А.К. Рушай [и др.] // Сб.науч.работ II Международ. конф. [«Стратегия качества в промышлен-

ности и образовании»]. – Варна, 2006. – Т. 2. – С. 200-201.

3. Розробка навчального модуля «Телемедицина в травматології та ортопедії» для адаптованої навчальної програми з телемедицини ISFTEH / А.В. Владимирский, В.Г. Климовицкий, О.Т. Дорохова [та ін.]: матеріали IV з'їзду спеціалістів з соціальної медицини та організації охорони здоров'я. – Житомир, 2008. – Т. 1. – С. 28.
4. Дистанційна освіта: Науково-допоміжний показник / Укладачі: Кучерук Л.Ю., Полозенко Л.П. – К., 2008. – 43 с.
5. Казаков В.Н. Дистанционное обучение в медицине / В.Н. Казаков, В.Г. Климовицкий, А.В. Владимирский. – Донецк: Норд-Пресс, 2005. – 79 с.
6. Качмар В.О. Медичні інформаційні системи – стан розвитку в Україні / В.О. Качмар // Укр. ж. телемед. мед. телемат. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 12-17.
7. Концепція розвитку дистанційної освіти в Україні. – К., 2000. – 12 с.
8. Актуальність підготовки керівників медичних закладів з основ телемедицини / В.М. Лобас, О.Т. Дорохова, А.В. Владимирский [та ін.]: матеріали Междунар. науч.-практ. конф., 11-13 марта, 2009 // Укр. ж. телемед. мед. телемат. – Донецк, 2009. – С. 112.
9. Лобас В.М. Методичні вказівки для курсантів з циклу «Електронний менеджмент (телемедицина та інші інформаційні технології)» / В.М. Лобас, А.В. Владимирский. – Донецьк, 2010. – 58 с.
10. Організаційно-управлінські аспекти створення телемедичної мережі / В.Г. Осташко, Г.О. Слабкий, М.В. Голубчиков [та ін.]. – <http://esemi.org.ua/uk/activities/publications/24-2009-06-23-09-09-39.html>.
11. Про затвердження Положення про дистанційне навчання: Наказ Міністерства освіти і науки України від 21.01.2004 р. № 40 // Офіц. вісн. України. – 2004. – № 15. – С. 1078.
12. WHO Resolution WHA58.28 eHealth / Resolutions and Directions. – WHO, 2005. – P.121-123.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ОБУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОННОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И ТЕЛЕМЕДИЦИНЕ НА ФАКУЛЬТЕТЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

*В.М. Лобас, А.В. Владимирский, Е.Т. Дорохова, В.Г. Осташко*

**Резюме.** В Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького организованы циклы тематического усовершенствования "Электронный менеджмент (телемедицина и другие информационные технологии) в здравоохранении". Цикл отличается применением современных педагогических технологий, использованием элементов дистанционного обучения при внеаудиторной подготовке и во время лекций, углубленным изучением медицинских информационных систем, комплексным и системным изучением телемедицины. Для обеспечения более качественного обучения подготовлено к изданию учебное пособие "Телемедицина в системе организации и менеджмента здравоохранения" объемом более 14 авторских листов, которое рекомендовано к изданию Центральным методическим кабинетом высшего медицинского образования МЗ Украины. За первый год существования цикла

отмечаем большую заинтересованность со стороны представителей разных медицинских структур. Успешно прошли обучение около 80 курсантов (преимущественно организаторов здравоохранения городских больниц) из 9 областей Украины.

**Ключевые слова:** образование, дистанционное обучение, электронное здравоохранение, телемедицина, методическое обеспечение.

### ORGANIZATION OF TEACHING ELECTRONIC HEALTH CARE AND TELEMEDICINE AT THE FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION OF THE MEDICAL UNIVERSITY

*V.M. Lobas, A.V. Vladzimirskyi, O.T. Dorokhova, V.G. Ostashko*

**Abstract.** Cycles of thematic advanced training “Electronic management (telemedicine and other information technologies) in the field of health protection” have been organized at Donetsk National Medical University named after M. Gorkyi. The cycle is distinguished by the use of modern pedagogical technologies, the application of the elements of distant education in case of extracurricular training and during a lecture, an in-depth study of medical information systems, a complex and systemic study of telemedicine. To ensure a more qualitative education a training aid has been prepared to be published - “Telemedicine in the system of the organization and management of health protection” numbering 14 author’s sheets which is recommended by the Central Methodological Centre of Higher Medical Education of Ukraine’s MHP. A great interest was evinced in it on the part of representatives of different medical structures during the first year of the cycle existence. About 80 students completed the course of studies successfully (predominantly organizers of health care of municipal hospitals) from 9 regions of Ukraine.

**Key words:** education, distant education, electronic health care, telemedicine, methodological software.

National Medical University named after M. Gorkyi (Donets’k)

Рецензент – доц. В.М. Ходоровський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 161-167

Надійшла до редакції 021.03.2012 року

# Випадки з практики

УДК 616.43:616.61

*П.М. Ляшук<sup>1</sup>, Т.Д. Каушанська<sup>2</sup>, І.В. Сходницький<sup>1</sup>, Р.П. Ляшук<sup>1</sup>*

## НИРКОВА ФОРМА ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ: ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

1 – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

2 – КМУ “Міська поліклініка № 2”, м. Чернівці

**Резюме.** Наведено рідкісний випадок ниркової форми первинного гіперпаратиреозу, зумовленого аденомою прищитоподібної залози. Діагноз верифіковано патогістологічним дослідженням операційного матеріалу.

**Ключові слова:** гіперпаратиреоз, аденома, нефрокальциноз, операція.

В основі клінічних проявів первинного гіперпаратиреозу лежать патологічні зміни в різних органах та системах організму, що виникають у зв'язку з дією підвищеної кількості паратиреоїдного гормону. Механізм порушень при гіперпаратиреозі полягає в зниженні зворотного всмоктування фосфору в ниркових каналцях, у результаті чого збільшується виділення фосфору із сечею, знижується вміст його в крові. Це призводить до мобілізації фосфору та відповідно кальцію з кісток, але фосфати значно швидше й легше виводяться із сечею, внаслідок чого збільшується концентрація кальцію в крові, і тому в тканинах, у першу чергу в нирках, відкладаються солі кальцію [2, 5, 7]. Залежно від переважання тих чи інших симптомів розрізняють такі клінічні форми (варіанти) захворювання: кісткову, вісцеропатичну (шлунково-кишкову, ниркову) та змішану. Частіше трапляється вісцеропатична, зокрема ниркова форма [1]. Тривалий перебіг сечокам'яної хвороби в 15 % випадків зумовлений гіперпаратиреозом. Жінки хворіють у 2-3 рази частіше, ніж чоловіки [4].

Наводимо одне з наших спостережень.

Хвора В., 29 років, протягом п'яти років хворіє на сечокам'яну хворобу з нападами ниркової коліки. Урологом виявлений двобічний коралоподібний нефролітіаз, підтверджений сонографічно та рентгенологічно, проводилося консервативне лікування. Рік тому при легкому падінні стався перелом правого плеча. Останнім часом з'явилися загальна слабкість, тупий біль у кістках, психоемоційна нерівноваженість. Щитоподібна залоза не пальпується. Терапевтичний статус без особливостей. Артеріальний тиск – 125/65 мм рт. ст.

**Лабораторно-інструментальне обстеження.** Загальні аналізи крові, сечі без змін. Проба Зимницького: добовий діурез – 1,7 л, відносна густина сечі – 1014 – 1020. Сечовина крові – 3,4 ммоль/л, креатинін – 0,072 ммоль/л,

$\text{Ca}^{2+}$  – 1,97 ммоль/л (норма – 1,13 – 1,32 ммоль/л), паратгормон – 147,2 пг/мл (норма – 15 – 68 пг/мл). УЗД щитоподібної залози: залоза не збільшена, ехоструктура однорідна, до нижнього

полюса правої частки прилягає гіпоехогенна структура розміром 25×10 мм. УЗД нирок: двобічний коралоподібний нефрокальциноз розміром 2,2×3,9 см. На рентгенограмі кисті виявлена помірна субперіостальна резорбція кінцевих фаланг.

Отже, двобічний нефролітіаз, значне підвищення рівня іонізованого кальцію і паратгормону в крові, наявність гіпоехогенної структури біля нижнього полюса правої частки щитоподібної залози, двобічний коралоподібний нефролітіаз, субперіостальна резорбція кінцевих фаланг кисті свідчать про ниркову форму первинного гіперпаратиреозу.

Пацієнтку направлено в Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації органів і тканин, де 30.11.2011 року проведено видалення аденоми правої прищитоподібної залози. Діагноз підтверджено патогістологічним дослідженням (світлоклітинна аденома). Рана загоїлася первинним натягом. Хвора приймає кальцій-вітріум – 3 табл./добу, почуває себе задовільно, біль у кістках не турбує, зміни в нирках не прогресують. Рівні паратгормону та іонізованого кальцію нормалізувалися.

### Висновки

1. Наголошуємо, що причиною рецидивного нефролітіазу з множинними або коралоподібними каменями в 10-20 % випадків є первинний гіперпаратиреоз [6].

2. За відсутності патогномонічної клінічної симптоматики цілеспрямована діагностика, як правило, не проводиться і захворювання не розпізнається.

3. Істотними загальними симптомами недуги може бути м'язова слабкість, поліурія з переважанням ніктурії, біль у кістках, розхитування зубів, шлунково-кишкові розлади, психоемоційна нерівноваженість.

4. Реальна захворюваність, за даними західних дослідників, майже у 1000 разів вища, ніж в Україні [3], що свідчить про недостатню поінформованість вітчизняних лікарів з перебігом цього захворювання. Тому накопичення і публікація подібних випадків має практичне значення.



## Література

1. Ендокринологія: Підручник / А.С. Єфімов, П.М. Боднар, О.В. Большова-Зубковська [та ін.]; за ред. А.С. Єфімова. – К.: Вища школа, 2004. – С. 168-172.
2. Котова И. Первичный гиперпаратиреоз и почки / И. Котова, Р. Тишенина, Т. Талалаева // Врач. – 2003. – № 12. – С. 29-30.
3. Ларін О.С. Досягнення і проблеми у діагностиці та лікуванні первинного гіперпаратиреозу в Україні / О.С. Ларін, С.М. Черенько // Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія. – 2007. – № 1. – С. 12-13.
4. Лесняк О.М. Питание и здоровый образ жизни в профилактике и лечении остеопороза / О.М. Лесняк // Клин. мед. – 1998. – № 3. – С. 4-7.
5. Ляшук П.М. Випадок первинного гіперпаратиреозу / П.М. Ляшук, М.М. Пішак // Лікар. справа. – 1992. – № 1. – С. 92-94.
6. Клініко – лабораторна діагностика і хірургічне лікування первинного гіперпаратиреозу / В.О. Шідловський, І.М. Дейкало, Я.Я. Боднар [та ін.] // Львів. мед. часопис. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 53-56.
7. Dennam D.W. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure / D.W. Dennam, I. Norman // J. Am. Col. Surg. – 1998. – Vol. 186, № 3. – P. 293-304.

**ПОЧЕЧНАЯ ФОРМА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА:  
СЛУЧАЙ ИЗ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ**

*П.М. Ляшук, Т.Д. Каушанская, И.В. Сходницький, Р.П. Ляшук*

**Резюме.** Приведен редкий случай почечной формы первичного гиперпаратиреоза, обусловленного аденомой парашитовидной железы. Диагноз верифицирован патогистологическим исследованием операционного материала.

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, аденома, нефрокальциноз, операция.

**THE RENAL FORM OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM:  
A CASE FROM MEDICAL PRACTICE**

*P.M. Liashuk, T.D. Kaushans'ka, I.V. Skhodnytskyi, R.P. Liashuk*

**Abstract.** A rare case of a renal form of primary hyperparathyroidism due to adenoma of the parathyroid gland is presented. The diagnosis was verified by a histopathological investigation of the surgical material.

**Key words:** hyperparathyroidism, adenoma, nephrocalcinosis, operation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi),  
СМЕ "Municipal polyclinic № 2" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 169-169

Надійшла до редакції 24.05.2012 року

© П.М. Ляшук, Т.Д. Каушанська, І.В. Сходницький, Р.П. Ляшук, 2012

УДК 618.17:612.6.058

*О.С. Федорук, К.А. Владиченко, О.І. Арійчук<sup>1</sup>*

**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК – СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЇ ФЕМІНІЗАЦІЇ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,  
ОКУ "Лікарня швидкої медичної допомоги", м. Чернівці<sup>1</sup>

**Резюме.** Проведено опис клінічного випадку синдрому тестикулярної фемінізації та аналіз джерел літе-

ратури, присвячених подібним випадкам.

**Ключові слова:** синдром тестикулярної фемінізації.

**Вступ.** Синдром тестикулярної фемінізації (СТФ), синдром Моріса, тестикулярна фемінізація, синдром андрогенної нечутливості (Androgen insensitivity syndrome – AIS) – форма чоловічого псевдогермафродитизму, яка найчастіше трапляється серед інших аномалій розвитку, зумовлена дефектом

андрогенних рецепторів і характеризується каріотипом 46XY, наявністю тестисів, жіночими або частково маскулінізованими зовнішніми статевими органами [1-3]. Зазвичай СТФ розділяють на дві клінічні підгрупи, зважаючи на генітальний фенотип: 1) повна форма синдрому, 2) неповна форма синдрому.

© О.С. Федорук, К.А. Владиченко, О.І. Арійчук, 2012

СТФ є зчепленою з X-хромосою ознакою. Патогенез СТФ зумовлений дефектом гена рецептора до андрогенів, який розташований на короткому плечі X-хромосоми. У процесі ембріогенезу в цих осіб під впливом Y-хромосоми гонади диференціюються як яєчка, які секретують тестостерон і речовину, що інгібує Міллера протоки. Проте через дефект гена андрогенних рецепторів, відсутня чутливість до тестостерону і дигідротестостерону, відповідальних за формування чоловічого фенотипу (чоловічої уретри, передміхурової залози, статевого члена і мошонки). Таким чином, закономірно формується жіночий фенотип за відсутності похідних Міллера проток (маткових труб, матки і верхньої третини піхви).

Дорослі хворі відрізняються жіночою статурою з добре розвиненими молочними залозами, незначним лобковим і паховим оволосінням, відсутністю внутрішніх статевих органів і “вагінальним мішком”, який закінчується сліпо. Глибина піхви може варіювати від нормальної або вкороченої, аж до наявності вагінальної заглибини (“ямки”) глибиною 1-2 см. Неповний варіант схожий на повну форму СТФ за винятком ознак маскулінізації (вірилізації) зовнішніх статевих органів і наявності статевого оволосіння [4, 5].

**Опис клінічного випадку.** Хвора Ч., 1981 року народження, перебувала на лікуванні в ендурологічному центрі лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці з 17.11.2011 по 21.11.2011 рік. Діагноз: Тестикулярна фемінізація 46XY. Хронічний двобічний орхіепідидиміт, стадія ремісії. При госпіталізації – скарги на біль у пахових ділянках з обох боків, наявність утворень круглястої форми в пахових ділянках. У пацієнтки наявна природжена вада. Біль у пахових ділян-

ках з’явився декілька років тому. Аномалію розвитку діагностовано у 18 років.

Об’єктивно: хвора пониженої вгодованості, астеничної тілобудови, молочні залози недорозвинуті. В обох пахових ділянках пальпуються пухлиноподібні круглясті утворення розміром 3×3 см, м’яко-еластичної консистенції, помірно болючі. За даними ультразвукового дослідження від 25.10.2011 року, матка та придатки не візуалізуються, у пахових ділянках визначаються яєчка: ліве – 43×33 мм (неоднорідної ехоструктури), розташоване дещо нижче; праве – 36×21 мм (однорідної ехоструктури). Зовнішні статеві органи за жіночим типом, клітор гіпертрофований (рис. 1).

Пацієнтка консультована акушером-гінекологом, медичним генетиком, урологом, андрологом, психіатром. Консиліумом ухвалено рішення щодо тактики подальшого лікування – двобічна орхектомія, динамічне спостереження за гормональним дзеркалом і його медикаментозна корекція.

Оперативне втручання від 18.11.2011 року. Двобічна орхіепідидимектомія.

Післяопераційний період проходив без ускладнень. На 7-у добу знято шви. Рекомендовано: консультація гінеколога з подальшою корекцією естрогенів. Гістологічний висновок від 22.11.2011 року № 47778-81: препарат представлений паренхімою яєчка з вогнищевою лімфоцитарною інфільтрацією та дистрофією епітелію каналців (рис. 1-5).

При гістологічному дослідженні виявлені характерні морфологічні риси будови сім’яного канатика: судинні, м’язові та фасціальні структури (рис. 3-7).

Загальноновизнаною тактикою лікування СТФ є динамічне диспансерне спостереження в дитя-



Рис. 1. Хвора Ч., 1981 р.н. Етап підготовки до оперативного втручання. У пахових ділянках у проекції поверхневих пахових кілець візуалізуються та пальпуються пухлиноподібні круглясті утвори

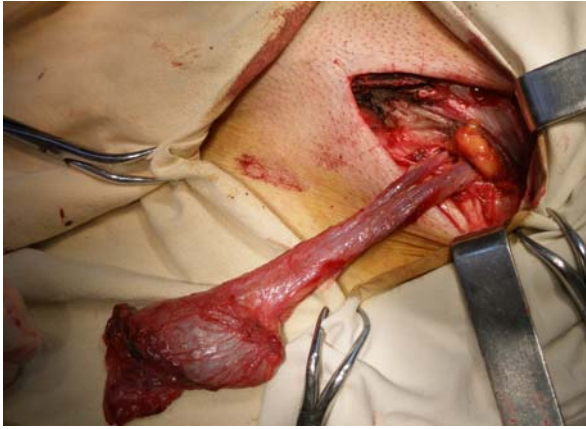


Рис. 2. Операційне поле лівої пахової ділянки. Ліве яєчко з сім'яним канатиком мобілізоване, виведене з пахового каналу в операційну рану

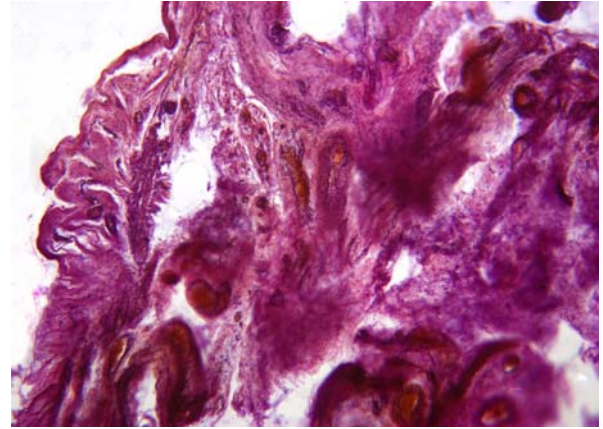


Рис. 3. Судинні, м'язові та фасціальні структури на поперечному зрізі лівого сім'яного канатика хворої Ч. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Зб.: об. 8, ок. 10

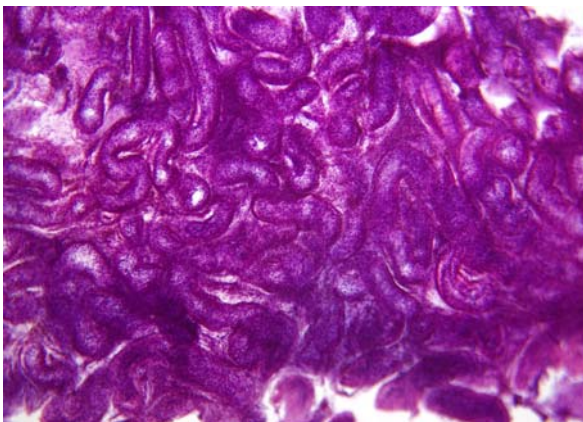


Рис. 4. Сім'яні каналці на поперечному зрізі лівого яєчка хворої Ч. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Зб.: об. 10, ок. 7

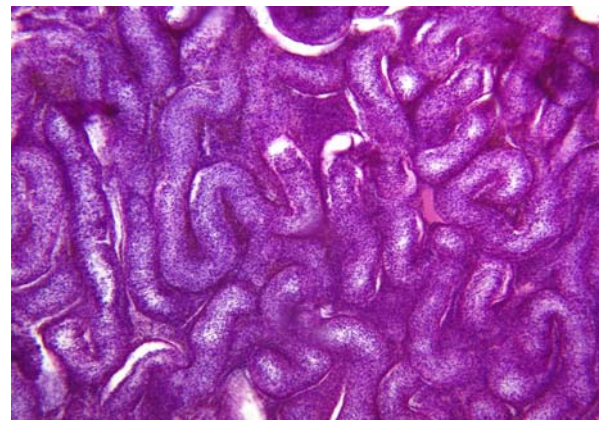


Рис. 5. Сім'яні каналці на поперечному зрізі правого яєчка хворої Ч. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Зб.: об. 10, ок. 7

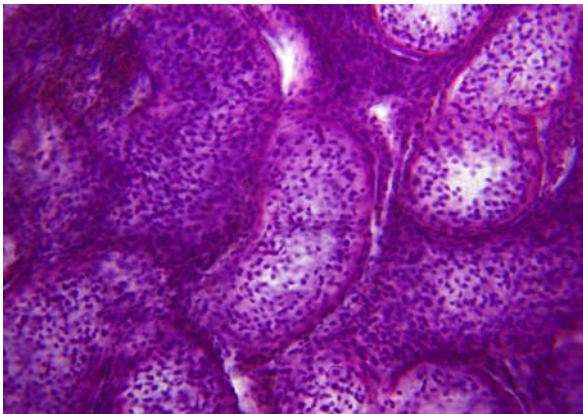


Рис. 6. Герміногенний епітелій на поперечному зрізі лівого сім'яного каналця хворої Ч. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Зб.: об. 25, ок. 10

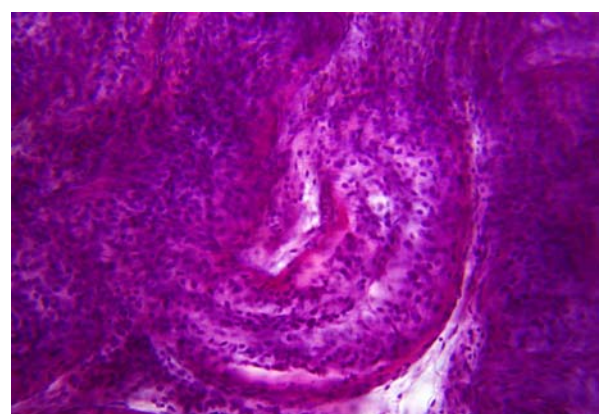


Рис. 7. Герміногенний епітелій на поздовжньому зрізі правого сім'яного каналця. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Зб.: об. 20, ок. 15

чому віці з подальшим видаленням яєчок у післяпубертатному віці та проведення замісної гормональної терапії. Вирішення питання доцільності корекції статі необхідно вирішувати індивідуально. Важливим аспектом лікування таких осіб є психосоціальна адаптація.

**Висновки**

1. Своєчасна діагностика синдрому тестикулярної фемінізації в допубертатному віці дає змо-

гу проводити динамічне спостереження та поетапно планово проводити лікування.

2. При ознаках малігнізації яєчок або надмірної маскулінізації рекомендована двобічна орхектомія з корекцією гормонального статусу.



3. Необхідна постійна допомога в психосоціальної адаптації таких осіб із вирішенням питання хірургічної корекції статі.

#### Література

1. Критерии клинической диагностики и выбор лечебной тактики у пациентов с неопределенностью пола / Н.В. Болотова, Д.А. Морозов, Н.Ю. Райгородская [и др.] // Саратов. науч.-мед. ж. – 2010. – № 1. – С. 178-182.
2. Мутовин Г.Р. Гены и онтогенез репродуктивной системы; основные нарушения дифференцировки пола / Г.Р. Мутовин, О.Г. Иванова, С.С. Жилина // Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – № 6. – С. 40-47.
3. Тактика реконструктивно-пластических операций у пациенток с нарушениями формирования пола (disorders of sex development), отнесенных к женскому полу / Л.В. Адамян, Л.Ф. Курило, З.Н. Макиян [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2010. – № 3. – С. 57-62.
4. Кохреидзе Н. А. Врожденные причины нарушения вида наружных половых органов у девочек: основные виды и врачебная тактика / Н.А. Кохреидзе, Г.Ф. Кутушева, О.В. Смирнова // Вестн. педиатрической академии. – 2008. – № 8. – С. 71-73.
5. Устинкина Т.И. Современные представления о нарушениях половой дифференцировки / Т.И. Устинкина, С.Б. Шустов // Пробл. эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 57-62.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ – СИНДРОМ ТСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ

*А.С. Федорук, К.А. Владыченко, А.И. Арийчук*

**Резюме.** Проведено описание клинического случая синдрома тестикулярной феминизации и анализ литературных источников, посвященных подобным проблемам.

**Ключевые слова:** синдром тестикулярной феминизации.

### CLINICAL CASE – TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROME

*O.S. Fedoruk, K.A. Vladychenko, O.I. Ariichuk*

**Abstract.** A clinical case of testicular feminization syndrome and an analysis of literary sources devoted to such problems have been described.

**Key words:** testicular feminization syndrome.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
RME “Emergency Hospital” (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.А. Андриць

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 169-172

Надійшла до редакції 04.03.2012 року

# Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Злоякісні пухлини голови та шиї. Сучасні методи реабілітації”, м. Чернівці, 2012 рік

УДК 611-616.3:617

*Д.С. Аветіков, І.В. Яценко, Н.А. Соколова*

## ЩОДО ПИТАННЯ УПОРЯДКУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ КІСТ ЩЕЛЕП

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

**Резюме.** Робота присвячена порівняльній характеристиці класифікацій кіст щелеп. Вивчаючи це питання, автори, у першу чергу, поставили перед собою мету знайти оптимальний варіант класифікації кіст щелеп з урахуванням, передусім, інтересів практичної стоматології.

Проаналізувавши великий обсяг літератури, зроблено висновок, що на теперішній час немає єдиної думки щодо питання класифікації кіст щелеп, хоча цією проблемою займаються багато авторів.

**Вступ.** Кісти щелеп є досить поширеною патологією. Слід зазначити, що операції, які виконують хірурги-стоматологи на амбулаторному прийомі з приводу кіст щелеп, посідають одне з перших місць після операції видалення зуба [1, 4].

За статистикою, радикальна кіста діагностується у 84-96 % випадків від усього кістоутворення в щелепах. Серед пацієнтів, які проходять лікування в стоматологічних стаціонарах, хворі з навколокореневими кістами становлять близько 8 % [6].

Фолікулярна кіста трапляється у 84-96% випадків і частіше спостерігається в дитячому та юнацькому віці, у період прорізування постійних зубів [1, 3, 9]. Парадентальна кіста розвивається в 5 % випадків [2, 5]. Зубовміщуюча кіста спостерігається тільки в дітей у період змінного прикусу і становить 5,95 % цього вікового контингенту [6, 9]. Кератокіста щелеп становить від 5,4 % до 17,4 % з усіх одонтогенних кіст [3, 7].

На жаль, молоді лікарі, які пройшли первинну спеціалізацію, але не володіють достатнім клінічним досвідом не завжди можуть проконсультуватися з досвідченими колегами з приводу правильного діагнозу пацієнтів із даною патологією [2, 8]. Сьогодні існує більше тридцяти класифікацій кіст щелеп і дуже складно віддати перевагу одній конкретній. Отримати ж необхідну інформацію з джерел літератури часто буває складно. По-перше, у підручниках і посібниках для лікарів, матеріал, присвячений класифікаціям кіст щелеп, викладається або коротко, або без посилання на джерела інформації. По-друге, монографії, присвячені цій проблемі, давно стали бібліографічною рідкістю [2, 7].

**Мета дослідження.** Знайти оптимальний варіант класифікації кіст щелеп з урахуванням, насамперед, інтересів практичної стоматології.

**Матеріал і методи.** У нашій клініці обстежено і проліковано 215 пацієнтів із кістами ще-

леп. На наш погляд, на сьогодні найбільш прийнятна класифікація кіст щелеп залишається класифікація кіст, запропонована колективом авторів на чолі з І.І. Єрмолаєвим (1975). Класифікація, з одного боку, враховує інтереси практичної стоматології, а з іншого – відповідає запитам наукової медицини.

**Ключові слова:** фолікулярна кіста, кіста прорізування, кіста різцевого каналу, класифікація кіст щелеп.

леп. Для класифікування, діагностики та диференціальної діагностики застосовувалися: рентгенографія, комп'ютерна томографія, МРТ, кольорове дуплексне сканування, термографія, аналітичний огляд літератури, ретроспективний аналіз клінічної документації.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На основі проведеного огляду літератури нами встановлено, що всі класифікації мають суперечливі позиції, однією з класифікацій кіст є класифікація Лімберга (Львів, 1939):

1. Навколозубні кісти: навколокоронкові і апікальні.
2. Травматичні кісти.
3. Холестеатоми.
4. Кісти різцевого каналу.

За класифікаціями Євдокимова (1964) і Колесова (1964) виділяються два види кіст:

1. Радикальні (навколокореневі).
2. Фолікулярні (навколокоронкові).

Ці дві класифікації дуже спрощені. Вони не охоплюють усього розмаїття кіст щелеп. А найголовніше, автори розглядають кісти як пухлини, а не пухлиноподібні нозологічні одиниці.

Іншою, дуже успішною, вважається морфологічна класифікація одонтогенних пухлин за Єрмолаєвим (1964). Автор всі одонтогенні новоутворення поділяє на три основні групи: епітеліальні, сполучнотканинні і змішані. Кожна з цих груп має свої підгрупи.

І. Одонтогенні утворення епітеліальної природи:

1. Одонтогенні кісти запального походження: радикальні, зубовміщуючі, парадентальні.
2. Одонтогенні кісти, які є вадою розвитку зубоутворюючого епітелію: первинні, фолікулярні, кісти прорізування, ясенні.
3. Адамантинома.

## 4. Одонтогенний рак.

II. Одонтогенні утворення сполучнотканинної природи:

1. Одонтогенні фіброми.
2. Цементома.
3. Одонтогенні саркоми.

III. Одонтогенні утворення (змішаної) епітеліальної і сполучнотканинної природи:

1. М'які одонтоми.
2. Тверді одонтоми виділені.

Автором вперше виділені кісти щелеп як самостійні нозологічні одиниці.

Спірними моментами класифікації досі є те, що зубовміщуюча кіста відноситься до групи кіст запального походження у зв'язку з тим, що розвивається на змінному прикусі, де поряд із зачатками постійних зубів є корені періодонтитних молочних зубів.

Парадентальну кісту автор теж відносить до першої групи, через те що вона виникає біля 38 і 48 зубів при їх утрудненому прорізуванні, проте вона іноді трапляється і в ділянці інших зубів, без ознак запалення, що відносить її до другої групи.

Окрім того, ця класифікація розглядає тільки одонтогенні кісти, без урахування неодонтогенних.

Із зарубіжних авторів, у ці ж роки, найбільш вдалою виглядає класифікація кіст за теорією Fegenczy (1967). У ній розглянуто кісти в ембріологічному, патологічному, а також у рентгенодіагностичному аспекті.

Автор поділяє радикальні кісти на верхівкові (якщо вони розвиваються біля верхівки), верхівково-бічні (якщо вони утворюються частково біля верхівки, а частково на бічній поверхні кореня), бічні (якщо вони утворюються біля бокової поверхні кореня). Радикальні кісти можуть бути підокісними (з локалізацією більшою своєю частиною під окістям і в м'яких тканинах, і невеликою частиною в кістковій тканині) і травматичними (внаслідок загинувшої пульпи, що настала внаслідок травми зуба).

Автором виділена парадентальна кіста, яка може утворюватися уздовж стінки кореня (бічна парадентальна кіста) або біля його верхівки (верхівкова парадентальна кіста).

Кісту, що утворюється внаслідок патологічного розростання епітелію зубного мішечка, називають центральною (якщо вона розташовується навколо коронки зуба) або бічною (якщо вона розвивається з бічного боку коронки). Кісти, що утворилися до прорізування зуба, автор називає фолікулярними кістами.

Первинна кіста в класифікації йде під назвою простої фолікулярної кісти.

З неодонтогенних кіст автор виділяє носопіднебінну, щілинну, передню, або альвеолярну серединну, задню або піднебінну, носо-губну і кулясту.

Ця класифікація досі успішно використовується багатьма лікарями, хоча дуже відрізняється від вітчизняних класифікацій.

Упорядкувати в єдине всі кісти спробувала класифікація кіст щелеп ВООЗ. Ця класифікація розділила кісти на одонтогенні і неодонтогенні:

## А. Епітеліальні еволюційні кісти.

1. Одонтогенні кісти: первинна, ясенна, кіста прорізування, фолікулярна кіста.

2. Неодонтогенні кісти: кіста носопіднебінного каналу, глобуло-максиллярна кіста, носо-губна кіста.

## Б. Епітеліальні запальні кісти: кореневі кісти.

У класифікації виділені форми кіст, які дуже рідко трапляються – ясенна, кіста прорізування, але при цьому відсутня парадентальна кіста.

З часом, ця класифікація ВООЗ (1971), за даними Сабо (2005), зазнала змін і представлена нижченаведеними рубриками:

## А. Епітеліальні еволюційні кісти.

1. Одонтогенні кісти: перинатальна кіста, ясенна кіста дорослих, первинна, кіста прорізування, фолікулярна кіста, періодонтальна бічна кіста, кератокіста.

2. Неодонтогенні кісти: кіста різцевого каналу, піднебінна серединна кіста, глобуло-максиллярна кіста, серединна кіста нижньої щелепи, носо-губна кіста.

В. Одонтогенні кісти запального походження: радикальна, резидуальна, парадентальна.

Після внесених змін у класифікації наявні практично всі види епітеліальних одонтогенних і неодонтогенних кіст, але, на жаль, відсутні несправжні неепітеліальні кісти.

Найбільш детальною можна назвати клінічно-морфологічну класифікацію пухлин і пухлиноподібних утворень щелеп, у розробці якої брала участь робоча група в складі І.І. Єрмолаєва, В.В. Панікаровського, А.І. Пачеса, Б.Д. Кабакова, В.М. Бенціанова і С.Я. Бальсевича. Кісти щелеп представлені в розділі «Б. Пухлиноподібні утворення» і розділені на:

## I. Епітеліальні кісти.

1. Одонтогенні кісти: первинна, кіста прорізування, парадентальна, ясенна, зубовміщуюча, фолікулярна, радикальна.

2. Неодонтогенні кісти: кіста різцевого каналу (носо-піднебінна), глобуло-максиллярна (фісуральна) кіста, холестеатома.

II. Неепітеліальні кісткові кісти: аневризми, травматичні, геморагічні.

У класифікації представлені всі види кіст. Відповідно до морфологічних критеріїв і тканинної природи, кісти щелеп розділені на підгрупи епітеліального і неепітеліального генезу. Деякі типи кіст щелеп найбільш близькі до вад розвитку зубоутворюючих структур. Поряд із морфологічними позначеннями в термінології цієї класифікації трапляються чисто топографо-анатомічні позначення або клінічні уявлення, що не повною мірою відповідає поняттю гістологічної класифікації, але водночас час спрощує її та надає їй прикладного значення.

Сьогодні, у навчальній літературі з хірургічної стоматології, класифікації кіст щелеп розглядаються або в скороченому варіанті, або без посилання на чиєсь авторство і джерело літератури,

або посилаються на Міжнародну гістологічну класифікацію.

Так, серед сучасних класифікацій, які виявлені нами в літературі останніх років, є класифікація Соловійова та співав., (2004). Слід вважати, що цей розподіл кіст за нозологічними одиницями належить саме їм, тому що посилання на будь-яке інше джерело літератури відсутнє. Автори за морфо- і патогенезом, а також за локалізацією виділяють наступні види одонтогенних кіст:

I. Кісти, що розвиваються з емалевого органа або фолікула.

1. Фолікулярні кісти:

- дентальна – одонтогенна кіста навколо зуба, який не прорізався (зазвичай містить коронку нормально сформованого зуба);

- кіста прорізування – фолікулярна кіста, яка знаходиться близько коронки (молочного або постійного) зуба, який прорізується у дітей.

2. Гінгівальна кіста.

3. Примордіальна кіста – порівняно рідко трапляється вид одонтогенної кісти, що розвинулася в результаті кістозної дегенерації або руйнування зірчастого епітелію емалевого органа до кальцифікації емалі та дентину.

II. Кісти, що розвиваються з епітелію зубоутворюючої пластинки (острівців Маляссе), – радикулярні (навколоросеневі) кісти.

1. Апікальна кіста – *періодонтальна кіста, яка охоплює верхівку кореня зуба. Цей різновид кісти виникає в результаті некрозу пульпи зуба при карієсі, травмі зуба.*

2. Латеральна періодонтальна кіста, яка прилягає або охоплює бічну поверхню кореня зуба (зазвичай трапляється в ділянці премолярів нижньої щелепи).

3. Резидуальна кіста, яка залишилася чи виникла після видалення зуба.

III. Кісти, що розвиваються з емалевого органа або островків Маляссе: одонтогенна кератокіста – кіста, що містить кератинові маси.

До класифікації уведена резидуальна кіста, яку багато авторів вважають її як наслідок радикулярної кісти. Зубовміщуюча кіста об'єднана з фолікулярною кістою, а парадентальна входить до групи радикулярних кіст. На жаль, у класифікації наявні тільки одонтогенні кісти, неодонтогенні кісти авторами не розглядаються.

Тимофєєв А.А. (9) поділяє кісти щелеп наступним чином. Залежно від гістологічної будови: істинні і несправжні. Залежно від етіології: природжені і набуті. Одонтогенного походження: радикулярні (апикальна, латеральна, субокістна, резидуальна), фолікулярні, парадентальна, епідермоїдні. Неодонтогенного походження: носопіднебінні (різцевого каналу), глобуло-максиллярні (кулясто-верхньощелепні), носоальвеолярні (носо-губні).

У класифікації відсутня кератокіста (первинна кіста), зубовміщуюча кіста, а також немає нозологічних одиниць несправжніх кіст.

Не позбавлена недоліків і Міжнародна гістологічна класифікація пухлин МГКП (серія № 5) (4).

Класифікація включає наступні види кіст:

A. Неепітеліальні кісти: аневризмальна і проста кісткова кіста.

B. Епітеліальні кісти еволюційного походження (вади розвитку щелеп і зачатків зубів).

Одонтогенні: фолікулярна, кератокіста (первинна), кіста прорізування, ясенна.

Неодонтогенні: кіста різцевого каналу, глобуло-максиллярна, параальвеолярна (нозолабіальна).

B. Епітеліальні кісти запального походження: радикулярні кісти, від молочного зуба, від постійного зуба.

### Висновок

Проаналізувавши значний обсяг літератури та на підставі матеріалів обстеження наших тематичних хворих, ми дійшли висновку, що в даний момент немає єдиної думки щодо питання класифікації кіст щелеп, хоча цією проблемою займалося багато авторів. На наш погляд, все ж найбільш прийнятною для клініки класифікацією кіст щелеп, на сьогодні, залишається класифікація на чолі з І.І. Єрмолаєвим (1975).

Класифікація, у першу чергу, враховує інтереси практичної стоматології з одного боку, а з іншого, відповідає запитам наукової медицини.

### Література

1. Безруков В.М. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / В.М. Безруков, Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 2000. – 385 с.
2. Ефимов Ю.В. Хирургическое лечение околокорневых кист челюстей / Ю.В. Ефимов. – М.: Медицина, 1993. – С. 26-27.
3. Карапетян И.С. Опухоли и опухолеподобные поражения органов полости рта, челюстей, лица и шеи / И.С. Карапетян, Е.Л. Губайлуллина, Л.Н. Цегельник. – М.: МИА, 2004. – 232 с.
4. Маланчук В.О. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні ураження щелепно-лищевої ділянки та шиї / В.О. Маланчук, А.П. Копчак. – К.: Асканія, 2008. – 320 с.
5. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
6. Солнцев А.М. Кисты челюстно-лицевой области и шеи / А.М. Солнцев, В.С. Колесов. – К.: Здоров'я, 1982. – 144 с.
7. Соловьев М.М. Оперативное лечение одонтогенных кист / М.М. Соловьев, Г.М. Семенов, Д.В. Галецкий. – СПб.: Наука, 2004. – 127 с.
8. Соловьев Ю.П. Новые нозологические формы классификации опухолей костей / Ю.П. Соловьев. – М.: Медицина, 1998. – С. 57-61.
9. Тимофеев А.А. Челюстно-лицевая хирургия / А.А. Тимофеев. – К.: ВСИ Медицина, 2010. – С. 57-61.

## К ВОПРОСУ УПОРЯДОЧЕНИЯ КЛАССИФИКАЦИИ КИСТ ЧЕЛЮСТЕЙ

*Д.С. Аветиков, И.В. Яценко, Н.А. Соколова*

**Резюме.** Работа посвящена сравнительной характеристике классификаций кист челюстей. Изучая этот вопрос, авторы, в первую очередь, поставили перед собой цель найти оптимальный вариант классификации кист челюстей с учетом, прежде всего, интересов практической стоматологии.

Проанализировав большой объем литературы, сделан вывод, что в настоящий момент нет единого мнения по вопросу классификации кист челюстей, хотя этой проблемой занималось большое число авторов. На наш взгляд, все же наиболее приемлемой классификацией кист челюстей, на сегодня, остается классификация кист, предложенная коллективом авторов во главе с И.И. Ермолаевым (1975). Классификация, в первую очередь, учитывает интересы практической стоматологии с одной стороны, а с другой стороны, в определенной степени отвечает запросам научной медицины.

**Ключевые слова:** фолликулярная киста, киста прорезывания зубов, киста резцового канала, классификация кист челюстей.

## ON THE PROBLEM OF REGULATING A CLASSIFICATION OF GNATHIC CYSTS

*D.S. Avetikov, I.V. Yatsenko, N.A. Sokolova*

**Abstract.** The paper deals with a comparative characteristic of gnathic cysts. When studying this problem, the authors set a goal before themselves, in the first place, to find an optimal variant of a classification of gnathic cysts with special regard, above all, for the interests of practical stomatology. Having analyzed a great amount of literature, a conclusion has been arrived at to the effect that to-date there isn't a common opinion although a great number authors were engaged in this problem. To our way of thinking nowadays the most acceptable classification of gnathic cysts proposed by a group of authors headed by I.I. Yermolaiev (1975). The classification, on the one hand, takes into account the interests of practical stomatology and, on the other hand, meets the requirement of scientific medicine.

**Key words:** follicular cyst, teething cyst, incisive canal cyst, gnathic cysts classification.

HSEIU "Ukrainian Medical Stomatologic Academy" (Poltava, Ukraine)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 173-176

Надійшла до редакції 07.06.2012 року

© Д.С. Аветіков, І.В. Яценко, Н.А. Соколова, 2012

УДК 616.716.1/4-006.04-089.23

*В.П. Баштан, О.Є. Муковоз\*, І.М. Пічкур, В.Л. Фісун\*\*, Б.М. Різнюк\**ОРТОПЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЙ ЩЕЛЕП  
З ПРИВОДУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ (ЗА ДАНИМИ  
ПОЛТАВСЬКОГО ОНКОЛОГІЧНОГО ДИСПАНСЕРУ)

\*ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава, Україна

\*\*Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна

**Резюме.** Позитивні результати протезування у хворих, які повністю адаптувалися та покращили якість свого життя після складних операцій на щелепах, свід-

чать про перспективність проведення подальшої ортопедичної реабілітації.

**Ключові слова:** протезування, ортопедична реабілітація, злоякісні новоутворення щелеп.

**Вступ.** Онкоепідеміологічна ситуація в Україні та окремих її регіонах є несприятливою [4, 5, 6, 8, 12]. Зокрема у Полтаві та області, на підставі даних канцер-реєстру Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ПОКОД) за 2008-2011 рр., встановлено безперервне зростання рівня онкологічної захворюваності населення. Так, якщо в 1980 р. число вперше зареєстрованих хворих складало 238,3 осіб на 100 тис. населення, то в 1996 р. ця величина досягла 309,4 на 100 тис. населення по Україні [12] та 385,9 – на Полтавщині [11], то вже

на 2011 р. вона становить понад 341,2 на 100 тис. населення. Це свідчить про інтенсивність та масштабність цього процесу.

За рубежем і в онкологічних клініках Росії проводиться активна реабілітація осіб даної категорії, починаючи з пластичної хірургії і закінчуючи протезуванням [2, 9, 10]. Для України протезування не є новим методом, але до нього досить мало звертаються в онкологічних диспансерах [3, 10].

**Мета дослідження.** Покращення життя хворих після оперативних втручань на щелепах з



приводу видалення злоякісних новоутворень шляхом ортопедичної реабілітації.

**Матеріал і методи.** У ПОКОД на обліку перебуває 30304 особи зі злоякісними новоутвореннями різної локалізації. У 2010 році взято на облік 4739 хворих, яким вперше був встановлений діагноз – злоякісне новоутворення, серед них 119 осіб з онкологічною патологією щелепно-лицевої ділянки по місту Полтава. За 2011 рік на Полтавщині вже зареєстровано 5129 випадків злоякісних новоутворень, із них 126 з локалізацією в щелепно-лицевій ділянці, що складає 8,5 випадку на 100 тис. населення. За останні десять років у Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері (ПОКОД) проведено комбіне та комбіноване лікування хворим на захворювання щелепно-лицевої ділянки (табл. 1).

На основі ретроспективного аналізу архівних історій хвороб, амбулаторних карток хворих на злоякісні новоутворення щелепно-лицевої ділянки, даних комп'ютерних досліджень голови та шиї, ортопантограм встановлено, що у ПОКОД протягом 2001-2011рр. виконано понад 170 оперативних втручань в щелепно-лицевій ділянці з приводу видалення злоякісних пухлин на стадіях розвитку T<sub>2</sub>-T<sub>3-4</sub>, N<sub>1</sub>, M<sub>0</sub> після хіміопроменевого лікування. За час роботи в Центрі реабілітації онкологічних хворих при ПОКОД з 2002 по 2006 роки Беліковим О.Б. проведена ортопедична реабілітація 54 онкологічних осіб [3], а з 2011 року по теперішній час – чотири протезування для соціальної реабілітації хворих після досить складних та каліцьких операцій.

При написанні кандидатської дисертації «Розробка оперативних доступів, утворюючих ретенційні пункти в кістках та м'яких тканинах при видаленні злоякісних пухлин щелепно-лицевої ділянки для ортопедичної реабілітації»

нами в основну групу відбиралися особи із захворюваннями на рак слизової оболонки рота, альвеолярного відростка, м'якого та твердого піднебіння, дна порожнини рота, в яких виявлено проростання або метастазування процесу у верхню або нижню щелепи. На доопераційному етапі, за даними комп'ютерних томограм та ортопантограм, планувався рівень резекції щелепи в місці ураження. Об'єм оперативного втручання узгоджувався зі стоматологом-ортопедом, одержували попередні відбитки зі щелепи, на яких моделювався хід операції та виготовлявся підготовчий протез, так би мовити «пілотний», завдяки якому можна було судити про можливість післяопераційного протезування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Наводимо приклад результату протезування хворого 56 років, у якого діагностовано рак слизової оболонки дна порожнини рота на стадії розвитку захворювання T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> з проростанням у нижню щелепу справа (рис. 1).

Хворому проведено три курси хіміотерапії та променевої терапії і виконано електровисічення дна порожнини рота, гемірезекцію правої нижньої щелепи з перев'язуванням зовнішньої сонної артерії справа та шийною лімфоаденектомією.

Резекція щелепи проведена на рівні альвеолярних відростків від 6-го до 4-го зубів. Після повного загоювання рани в ділянці резекції хворому зняті відбитки для виготовлення протеза (рис. 2).

Виготовлений резекційний частковий пластинковий протез з еластичною прокладкою, литими опорно-утримуючими кламерами на 47, 37 зуби та утримуючим багатоланковим кламером у ділянці 42, 41, 31 зубів (рис. 3).

Після протезування всі хворі відмічають значне покращення зовнішнього вигляду, функ-

**Таблиця 1**  
**Оперативні втручання, виконані в Полтавському клінічному онкологічному диспансері (2001-2011 рр.) з приводу злоякісних пухлин щелепно-лицевої ділянки**

№ п/п	Назви комбінованих операцій	Кількість
1.	Екстирпація верхньої щелепи. Перев'язка зовнішньої сонної артерії. Правобічна шийна лімфоаденектомія	11
2.	Резекція верхньої щелепи з перев'язкою зовнішньої сонної артерії та шийною лімфоаденектомією	14
3.	Резекція нижньої щелепи з перев'язкою зовнішньої сонної артерії з шийно-надключичною лімфоаденектомією	14
4.	Гемірезекція нижньої щелепи з перев'язкою зовнішньої сонної артерії та шийною лімфоаденектомією	13
5.	Видалення пухлин твердого піднебіння	45
6.	Електровисічення дна порожнини рота. Операція Ванаха	48
7.	Інші види оперативних втручань	25
Всього:		170
	Кількість хворих, запротезованих Беліковим О.Б.(2002-2006)	54
	Кількість хворих, запротезованих за період 2011-2012	4

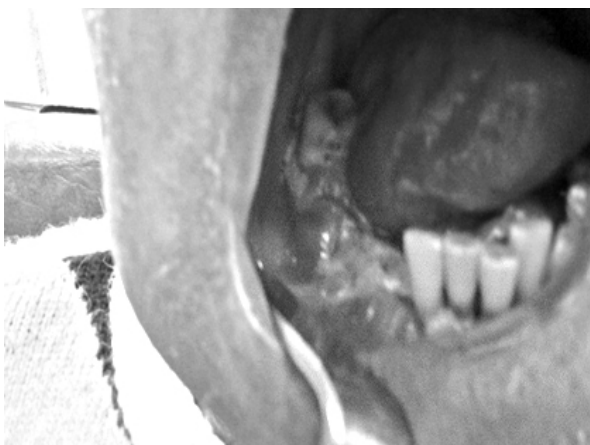


Рис. 1. Метастаз пухлини у праву нижню щелепу (від 3<sup>го</sup> до 6<sup>го</sup> зуба): вид спереду

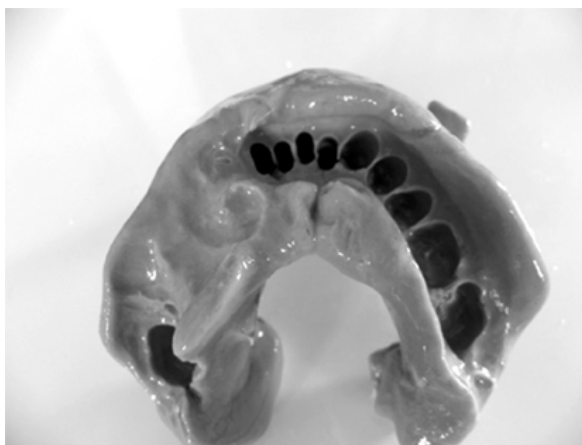
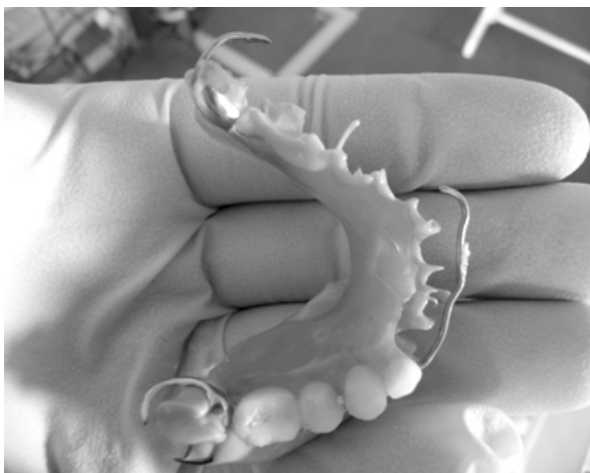


Рис. 2. Відбиток з ділянки резекції



а



б

Рис. 3. Пострезекційний протез: а – конструкція з еластичною підкладкою та багатоланковим вестибулярним кламепром; б – встановлення протеза (вид спереду)

Таблиця 2

Порушення, які виникають у післяопераційному періоді

№ п/п	Назва порушення	У хворих, які не запротезовані	У запротезованих хворих
1.	Зовнішнього дихання	26	-
2.	Жування	32	1
3.	Ковтання їжі	28	1
4.	Порушення мовлення	22	-
5.	Відкриття рота	10	-
6.	Косметичні дефекти обличчя	32	4
7.	Порушення психоемоційного стану	32	1

цій жування, дихання, мовлення, психоемоційного стану (табл. 2).

При диспансерному обстеженні осіб, які були запротезовані, даних за продовження хвороби не спостерігалось, значно покращився психоемоційний стан, соціальна адаптація була в 100 %, хворі продовжували працювати на посадах до хвороби. У них не спостерігалось контрактур жувальних і щіч-

них м'язів, скронево-нижньощелепного суглоба, утрудненого відкриття рота, яке мало місце в 79 % не запротезованих осіб.

Загальний вигляд обличчя без видимої деформації, тільки у двох осіб спостерігалось опущення кута рота при усмішці (рис. 4).

При обстеженні хворих не відмічено порушення зовнішнього дихання (за даними спіромет-

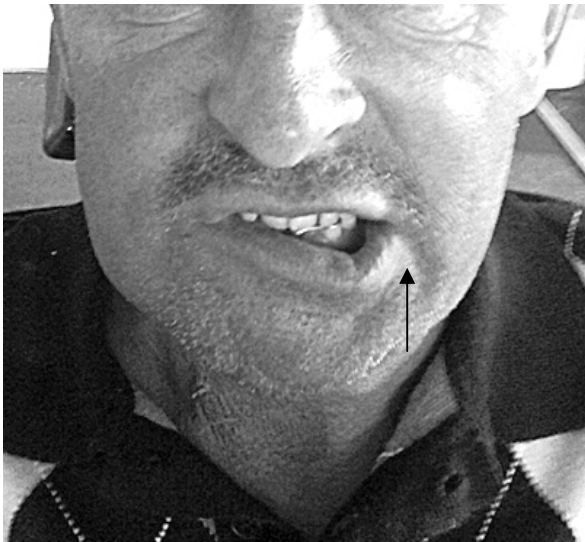


Рис. 4. Опущення кута рота при усмішці (післяопераційне ускладнення)

рії) та порушення тону м'язів жувальних м'язів (за даними електроміографії), що мало місце в 98 % не запротезованих осіб. При огляді запротезованих осіб логопедом у 82 % не виявлено порушень мовленнєвої функції, фонетики і артикуляції, що відмічають у хворих, яким не проведено протезування [1, 7].

#### Висновок

Протезування онкологічних хворих після резекцій, гемірезекцій та екстирпації щелеп є необхідним для реабілітації. Завдяки йому, пацієнти мають можливість вести повноцінне життя після складних операцій з приводу видалення злоякісних новоутворень щелепно-лищевої ділянки.

#### Література

1. Агапов В.В. Профілактика спотворень звукоутворення у хворих з набутими дефектами верхньої щелепи / В.В. Агапов // *Стоматологія ХХІ століття. Клінічні та лабораторні аспекти щелепно-лищевого протезування: матеріали Всеросійського форуму.* – Перм, 2003. – С. 117-119.
2. Арсеніна О.І. Раннє протезування дітей та підлітків з дефектами верхньої щелепи після резекції з приводу пухлини / О.І. Арсеніна,

Г.Н. Татур // *Ортодент-інфо.* – 2000. – № 1-2. – 1994. – № 6. – С. 30-35.

3. Беликов А.Б. Ортопедическая реабилитация больных с послеоперационными дефектами челюстей и мягких тканей лица: дис. на соиск. уч. степ. доктора мед. наук: спец. 14.01.22 / Беликов Александр Борисович. – Полтава, 2006. – 345 с.
4. Контингенти хворих на злоякісні новоутворення в Україні - оцінка повноти та якості інформації / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак [и др.] // *Клін. онкол.* – 2011. – № 3. – С. 4-8.
5. Напалков Н.П. *Общая онкология* / Н.П. Напалков. – Ленинград: Медицина, 1989. – 648 с.
6. *Онкология щелепно-лицевой делянки: [Навч. посібник для студентів та лікарів-інтернів - стоматологів]* / О.В. Рибалов, А.Л. Одабашьян, Н.О. Соколова, Л.М. Саяпіна. – Полтава, 1999. – 109 с.
7. Павленко О.В. Профілактика і лікування фонетико-лінгвістичних змін при стоматологічних втручаннях / О.В. Павленко, І.М. Шупяцький // *Укр. стоматол. альманах.* – 2002. – № 1. – С. 28-30.
8. Пачес А.И. *Пухлины головы та ший* / А.И. Пачес. – М.: Медицина, 1983. – 415 с.
9. Реконструктивно-восстановительные операции в хирургии местно-распространенных злокачественных опухолей головы и шеи / В.С. Процьк, О.В. Кравец, А.М. Трємбач [и др.] // *Клін. онкол.* – 2011. – № 1. – С. 36-39.
10. Різник Б.М. Особливості ортопедичного лікування хворих з дефектами піднебіння різної етіології: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. [“Актуальні проблеми ортопедичної стоматології та ортодонтії”], (Полтава, 17-18 травня 2000 р.) / Б.М. Різник. – Полтава: Укр. мед. стомат. академ., 2000. – С. 103-104.
11. Соколова Н.А. Аналіз захворюваності злоякісними новоутвореннями щелепно-лицевої ділянки населення Полтавської області / Н.А. Соколова : матеріали ІІІ (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Полтава, 2008. – С. 327.
12. Шалімов С.О. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України / С.О. Шалімов. – К.: Преса України, 1997. – 255 с.

### ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИЙ ЧЕЛЮСТЕЙ ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ПО ДАННЫМ ПОЛТАВСКОГО ОБЛАСТНОГО ОНКОДИСПАНСЕРА)

*В.П. Баиштан, О.Е. Муковоз, И.М. Пичкур, В.Л. Фисун, Б.М. Ризник*

**Резюме.** Положительные результаты протезирования у больных, которые полностью адаптировались и улучшили качество своей жизни после сложных операций на челюстях, свидетельствуют о перспективности проведения дальнейшей ортопедической реабилитации.

**Ключевые слова:** протезирование, ортопедическая реабилитация, злокачественные новообразования челюстей.

ORTHOPEDIC REHABILITATION OF PATIENTS AFTER A RESECTION  
OF THE JAWS FOR MALIGNANT NEOPLASMS (BASED ON THE FINDINGS  
OF THE POLTAVA ONCOLOGICAL CENTER)

*B.P. Bashtan, O.Ye. Mukovoz, I.M. Pichkur, V.L. Fisun, B.M. Riznyk*

**Abstract.** The positive results of tooth replacement in patients who have completely adapted and improved the quality of their life after complicated operations on the jaws are indicative of the prospects of further orthopedic rehabilitation.

**Key words:** tooth replacement, orthopedic rehabilitation, malignant tumors of jaws.

Regional Clinical Oncology Center (Poltava, Ukraine),  
HSEE «Ukrainian Medical Stomatological Academy» (Poltava, Ukraine)

Рецензенти: проф. О.Б. Беліков,  
доц. Н.Б. Кузняк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 176-180

Надійшла до редакції 27.06.2012 року

© В.П. Баштан, О.Є. Муковоз, І.М. Пічкур, В.Л. Фісун, Б.М. Різник, 2012

УДК 616.341-018-098-085

*А.С. Буйко*

КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 20-ЛЕТНЕГО  
КРИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ I И II СТАДИЙ КОЖИ ВЕК  
И ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В. П. Филатова», НАМН Украины, г. Одесса, Украина

**Резюме.** Представлены результаты ретроспективного анализа криогенного лечения злокачественных эпителиальных опухолей (ЗЭО) кожи век I и II стадий 1584 последовательных пациентов, лечившихся в период 1991-2010 гг. Из них 177 пациентов (11,2 %) с рецидивом после неадекватного лечения по месту жительства. Средний возраст (M±SD): мужчин [всего 607 (38,3 %)] – 63,4±12,3 года, женщин [всего 977 (61,7 %)] – 64,4±12,5 лет. Криодеструкция опухолей проводилась оригинальными криогенной установкой и методикой. Представлены и обсуждаются непосредственные и отдаленные результаты лечения, частота рецидивов опухоли в зависимости от стадии, локализации, клеточного типа, структуры роста, а также первичных опухолей и рецидивов. При-

водится частота рецидивов опухоли в разные временные периоды. При опухолях I стадии рецидивы были в 58 случаях (4,1 %) в сроки от 11 до 152 месяцев, медиана 37 мес. При опухолях II стадии – 8 случаев рецидивов (5,1 %) в сроки от 19 до 68,9 мес. (медиана 33 мес.). Результаты лечения обосновываются и сравниваются с таковыми «золотого» стандарта хирургического лечения ЗЭО кожи век по экономическим и социальным показателям, определяющим эффективность лечения.

**Ключевые слова:** криохирurgia, злокачественные эпителиальные опухоли, кожа век и периорбитальная область.

**Введение.** Злокачественные эпителиальные опухоли кожи тела человека – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Более 80 % этих опухолей возникают на коже головы и шеи, из них до 10 % на коже век и прилежащих зон. Частота встречаемости рака кожи (исключая меланому) в течение прошлых десятилетий в Америке и Европе существенно увеличилась [1-3]. В США некоторые авторы расценивают эту ситуацию как не до конца распознанную эпидемию рака кожи [1]. Как определено ВОЗ, рак кожи может считаться хронической медленно прогрессирующей болезнью. Прогрессирование в этом случае расценивается как развитие новых опухолей [4]. Большое число случаев рака кожи делает его пятым из самых дорогостоящих раков при лечении всей популяции [2]. Лечение ЗЭО кожи век, имеющее тройную цель, – полное уда-

ление опухоли, сохранение функции век и эстетики часто связано с проблемами, которые приводят к неадекватному лечению и рецидивам. Для выбора лучшего метода лечения ЗЭО кожи век требуется полное знание метода лечения и его осложнений, показатели непосредственных результатов лечения и рецидивов, а также косметических результатов.

Принятый за рубежом «золотой» стандарт лечения ЗЭО кожи век – это поэтапное хирургическое иссечение с гистологическим подтверждением полного удаления опухоли. Эти операции, называемые Mohs Micrographic Surgery и frozen section controlled excision, требуют специальных инструментов и оборудования, подготовленных специалистов с должным уровнем знаний патоморфологии, трудоемки (длительность операции до 5 часов) и, соответственно, весьма накладны.

Сообщенная частота рецидивов при таких операциях составляет от 0,0 % до 4,0 % [8-11]. При простом их иссечении частота рецидивов составляет от 7,9 % до 25,0 % [12, 13].

**Цель исследования.** Провести анализ результатов криохирургического лечения ЗЭО кожи век в период 1991-2010 гг., оценить полученные данные с позиций их клинической и социальной уместности и сравнить с таковыми “золотого” стандарта лечения.

**Материал и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов криогенного лечения ЗЭО кожи век I и II стадий 1584 последовательных пациентов, лечившихся в период 1991-2010 гг. Из них 177 пациентов (11,2 %) с рецидивом после неадекватного лечения по месту жительства. Средний (M±SD) возраст: мужчин [всего 607 (38,3 %) – 63,4±12,3 года, женщин [всего 977 (61,7 %) – 64,4±12,5 лет.

При систематизации опухолей использовалось седьмое (2010 год) издание pTNM классификации ЗЭО кожи век (часть X, раздел 48) Международного Противоракового Союза (UICC) и Американского Объединенного Комитета по Раку (AJCC).

С I стадией ЗЭО кожи век обратились 1426 пациентов (90,03 %) с размерами опухоли от 4,0 мм<sup>2</sup> до 900,0 мм<sup>2</sup>, медиана – 66,0 мм<sup>2</sup>. Со II стадией – 158 пациентов (9,97 %) с размерами опухоли от 36,0 мм<sup>2</sup> до 1575,0 мм<sup>2</sup>, медиана – 120,0 мм<sup>2</sup>.

Локализация опухолей: нижнее веко – 868 (54,8 %), скат носа – 383 (24,18 %), внутренний угол – 159 (10,04 %), верхнее веко – 132 (8,33 %), наружный угол – 40 (2,52 %).

Частота клинического типа роста первичных ЗЭО кожи век была следующей: узловой – 63,7 %, язвенный – 30,1 %, и плоскостной, микроузловой – 6,2 % случаев.

Патоморфологический тип опухоли: базальноклеточные карциномы (БКК) – 1431 (90,3 %), из них: с железистой дифференцировкой – 144 (10,1 %), с метатипической – 51 (3,6 %); плоскоклеточный рак (ПКК) – 66 (4,2 %) и аденокарциномы – 53 (3,4 %).

Криодеструкция опухолей проводилась оригинальными криогенной установкой и методикой, описанными нами ранее [14]. Лечение выполнялось амбулаторно, в день обращения – 853 пациентам (53,9 %), а в последующие 5 дней – 579 (36,5 %). Таким образом, 90,4 % пациентам лечение выполнено в ближайший срок после обращения. Биопсия проводилась непосредственно перед операцией. Ошибки клинического диагноза были в 34 случаях (2,1 %): синингоммы (3), трихоэпителиомы (25), кератоакантомы (5), эпителиома Малерба (1). Эти доброкачественные опухоли клинически сходные со ЗЭО кожи век, излечены криодеструкцией без осложнений; в анализ не включены.

Длительность процедуры лечения опухоли, начиная от подготовки до наложения повязки, составляла 15-35 минут, в зависимости от разме-

ров опухоли. В течение этих 20 лет лечение выполнялось тремя специалистами: автором сообщения и двумя научными сотрудниками, чаще с его участием.

Анализ результатов лечения проведен с помощью пакета программ Statistica f. W. 7.0 в модулях описательная статистика и частотный анализ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Полная резорбция ЗЭО кожи век I стадии после одного сеанса криодеструкции произошла в 95,7 % случаях, т.е. у 1367 пациентов, а 61 пациенту (4,3 %) в сроки от 1 до 11 мес. проведен повторный сеанс криодеструкции. При II стадии – в 89,2 % случаях, т.е. у 141 пациента, а 17 пациентам (10,8 %) в сроки от 1 до 20 мес. проведен повторный сеанс криодеструкции. Приведенные выше результаты свидетельствуют о стабильности работы криоустановки, адекватности способа проведения криодеструкции и выбора экспозиции, что определяет высокую степень предсказуемости полного излечения опухоли за однократное вмешательство. Самые обычные побочные эффекты незначительны и временны: при операции обморок (мужчины 20-35 лет), после операции – отёк, боль (1-2 часа) и эритема. Осложнений типа кровотечения, инфекции, пиогенной гранулёмы и гипертрофического рубца не отмечено.

По мере накопления материала и опыта мы смогли установить, что при площади опухоли >300 мм<sup>2</sup> вероятность повторного вмешательства значительно повышается ( $\chi^2=23,9$  p=0,00). С учетом этих данных при выполнении операций в период 2001-2010 гг. частота повторных вмешательств при ЗЭО I стадии, значимо ( $\chi^2 = 13,6$ ; p=0,00) снизилась до 2,7 %, против 6,7 % в период 1991-2000 гг.

Сроки наблюдения пациентов с I стадией ЗЭО составляли от 3 мес. до 216 мес., медиана – 17,7 мес; со II стадией – от 7 мес. до 134 мес., медиана – 16,2 мес. При опухолях I стадии рецидивы возникли в 58 случаях (4,1 %) в сроки от 11 до 152 мес., медиана 37 мес. Рецидивы значимо ( $\chi^2=3,5$ ; p=0,06) чаще располагались на верхнем веке 8 (6,7 %), во внутреннем углу – 11 (7,5 %),  $\chi^2= 6,0$ ; p=0,015, наружном углу 2 (6,3 %),  $\chi^2= 6,3$ ; p=0,04, по сравнению с наименьшим числом рецидивов на нижнем веке – 24 (3,2 %).

При опухолях II стадии – 8 случаев рецидивов (5,1 %) в сроки от 19 до 68,9 мес. (медиана 33 мес.) и имелась только тенденция преобладания рецидивов на верхнем веке и во внутреннем углу.

Значимо чаще ( $\chi^2=4,5$ ; p=0,03) рецидивы проявлялись при язвенном типе ЗЭО – 23 (6,0 %), по сравнению с узловым – 27 (3,3 %). Размеры и клеточный тип опухоли не были связаны с частотой рецидивов. Рецидивы после криодеструкции ЗЭО, в отличие от обычного иссечения или лучевой терапии, всегда находились в пределах кожи и легко излечивались повторной криодеструкцией.

Важно отметить, что в указанные сроки наблюдения пациентов с первичными ЗЭО кожи век I и II стадий ни в одном случае не наступили ни облитерация слезных точек, ни выворот или

Таблица

“Золотой” стандарт	Криохирургия
1. Лечение стационарное - подготовка к госпитализации в полном объеме	1. Лечение амбулаторное, 2 дня - подготовка к операции минимальна
- больничный и предоперационный стресс пациента, заботы близких по уходу после операции, их переживания	- отсутствуют
- длительность операции 3 - 5 часов	- 15-35 минут
- стоимость лечения высока (\$1000 и выше)	- затраты несопоставимо ниже
2. Необходимы операции по реконструкции века	2. Необходимость реконструкции века практически отсутствует

заворот века, а также не было неудач лечения, требовавших выполнения калечащих операций.

Качественное лечение ЗЭО кожи век достаточно сложная задача. В настоящее время лучшим способом их лечения (“золотым” стандартом) считается иссечение с гистологическим контролем хирургических краев для выявления остаточных фрагментов опухоли. Традиционное иссечение опухоли в пределах клинически видимых “здоровых” тканей, приводящее к высокой частоте рецидивов, в развитых странах выполняется очень редко. Лучевая терапия также редко применяется из-за осложнений со стороны глаза, слезоотводящих путей и более высокой частоты рецидивов [15, 16].

Исследований должного уровня, сравнивающих эффективность лечения ЗЭО кожи век разными методами, очень мало. Это, как правило, связано с их не однородностью, которая исключает объединение данных исследований с разными проектами, методами, протоколами лечения и способами оценки результата. В итоге, доказательная основа по эффективности лечения самого частого рака бедна [17]. В 2003 году Kokoszka и др. [18] при систематическом обзоре отобрали с должным качеством доказанности всего 17 работ, связанных с криохирургией опухолей кожи головы и шеи. Был сделан вывод, что криохирургия, использовавшаяся для узловых и поверхностных типов БКК головы и шеи, включая веки и уши – эффективное лечение с установленными клинически показателями >90 %. Однако в большинстве работ размер опухоли был меньше 20 мм, и специально исключалось лечение рецидивирующих или морфеоформных опухолей. Обоснована потребность в рандомизированных клинических исследованиях, обеспечивающих данные относительно эффективности криохирургии в сопоставлении с другими методами. К сожалению, таковых до сих пор нет.

Вышесказанное практически исключает возможность сравнения представленных нами данных, с таковыми других авторов, по нескольким позициям: оригинальности техники и методики лечения, а также клинко-морфологическим характеристиками опухолей. Но, следует отметить

работу В. Бушманна, у которого подход к лечению и способ реализации надежного теплообмена рабочего наконечника с тканью опухоли были аналогичны. Сообщенная им частота рецидивов у 221 пациента составляла 5,1 %, но были ограничения по патоморфологическому типу опухоли [19]. Поэтому мы оцениваем результаты нашей работы с позиций качества лечения и минимизации воздействия болезни на общество.

“Золотой” стандарт лечения ЗЭО кожи век – хирургическое иссечение, при котором частота рецидивов достаточно низкая (0,0-4,0 %), по многим причинам не применяется в Украине. При криохирургии частота рецидивов (4,1-5,1 %) близка к таковой “золотого” стандарта, но при этом она обладает рядом весомых преимуществ (табл.).

Главное неудобство хирургического иссечения – время, которое требуется, и его стоимость, которая увеличивается в пропорции со временем, требуемым для изготовления замороженных секций. Криохирургия не только исключает эти проблемы, но также избавляет пациента и его близких от ряда неудобств, беспокойств, временных, физических и материальных затрат, что определяет кроме клинической и социальную значимость–минимизацию воздействия болезни на общество. Подавляющее число пациентов вполне довольны функциональными и эстетическими результатами лечения.

#### Вывод

Таким образом, криохирургия – эффективное лечение и вполне адекватная альтернатива “золотому” стандарту лечения ЗЭО кожи век. Однако метод требует базовых знаний и соответствующей подготовки специалиста, а также оборудования, промышленное производство которого в настоящее время проблематично, поскольку положительное решение на него получено до 1991 года.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в изучении непосредственных и отдаленных результатов криохирургического лечения злокачественных эпителиальных опухолей кожи век и периорбитальной области.

## Литература

1. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer in the United States / H.W. Rogers, M.A. Weinstein, A.R. Harris [et al.] // Arch. Dermatol. – 2010. – Vol. 146, № 3. – P. 283-287.
2. Need for a New Skin Cancer Management Strategy / S. van der Geer, H.A. Reijers, H.F. van Tuijl [et al.] // Arch. Dermatol. – 2010. – Vol. 146, № 3. – P. 332-336.
3. Stern R.S. Prevalence of a History of Skin Cancer in 2007 / R.S. Stern // Arch. Dermatol. – 2010. – Vol. 146, № 3. – P. 279-282.
4. How can chronic disease management programmes operate across care settings and providers? WHO European Ministerial Conference on Health Systems [Електронний ресурс]: <http://www.euro.who.int/HEN/policybriefs/200905213>.
5. Hawkins B.S. Foreword / B.S. Hawkins, R. Klein / Ophthalmic Epidemiol. – 2007. – Vol. 14. – P. 161.
6. Kuper H. Basal cell carcinoma / H. Kuper, C. Gilbert // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89. – P. 378-384.
7. Wong T.Y. Prevalence of a History of Skin Cancer in 2007 / T.Y. Wong, L. Hyman // Am. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 146. – P. 656-663.
8. Rubin A.I. Basal-Cell Carcinoma / A.I. Rubin, E.H. Chen, D. Ratner // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 21. – P. 2262-2269.
9. Ridky T.W. Nonmelanoma skin cancer / T.W. Ridky // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57. – P. 484-501.
10. Hamada S. Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome / S. Hamada, T. Kersey, V.T. Thaller // Brit. J. of Ophthalmology. – 2005. – Vol. 89. – P. 992-994.
11. Conway R.M. Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intra-operative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years / R.M. Conway, S. Themel, I.M. Holbach // Brit. J. of Ophthalmology. – 2004. – Vol. 88. – P. 236-238.
12. Cook B.E. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update / B.E. Cook, G.B. Bartley // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. – P. 2088-2098.
13. Либерман Г.А. Рак век: распознавание и лечение / Г.А. Либерман. – М.: Гос. изд-во мед. литературы, 1963. – 211 с.
14. Эпителиальные опухоли век: криодеструкция или скальпель? / А.С. Буйко, Е.Я. Карповский, И.И. Сафроненкова [и др.] // Офтальмол. ж. – 1991. – № 6. – С. 338-344.
15. Résultats de 850 cas d'épithéliomas des paupières traités par radiothérapie à l'Institut Curie / C. Haye, L. Desjardins, B. Becache [et al.] // Ophtalmologie. – 1991. – Vol. 5. – P. 326-328.
16. Treatment of eyelid carcinomas of 2 cm or less by contact radiotherapy / F. Buatois, R. Coquard, A. Pica [et al.] // Ophtalmol. – 1996. – Vol. 9, № 6-7. – P. 405-409.
17. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review / F. Bath-Hextall, J. Bong, W. Perkins [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 329. – P. 705-708.
18. Kokoszka A. Evidence-Based Review of the Use of Cryosurgery in Treatment of Basal Cell Carcinoma / A. Kokoszka, N. Scheinfeld // Dermatol. Surg. – 2003. – Vol. 29. – P. 6-11.
19. Buschmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas / W. Buschmann // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86. – P. 453-457.

**КЛІНІЧНІ І СОЦІАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ 20-РІЧНОГО КРІОХІРУРГІЧНОГО  
ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН І ТА ІІ СТАДІЙ ШКІРИ  
ПОВІК І ПЕРІОРБІТАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ**

*О.С.Буйко*

**Резюме.** Представлено результати ретроспективного аналізу криогенного лікування ЗЕП шкіри повік І і ІІ стадій 1584 послідовних пацієнтів, що лікувалися в період 1991-2010 рр. З них 177 пацієнтів (11,2 %) з рецидивом після неадекватного лікування за місцем проживання. Середній (M±SD) вік: чоловіки [всього 607 (38,3 %) – 63,4±12,3 року, жінки [всього 977 (61,7 %) – 64,4±12,5 року. Криодеструкція пухлин проводилася оригінальним криогенним пристроєм і методикою. Представлені і обговорюються безпосередні і віддалені результати лікування, частота рецидивів пухлини залежно від стадії, локалізації, клітинного типу, структури зростання, а також первинних пухлин і рецидивів. Наводиться частота рецидивів пухлин у різні часові періоди. При пухлинах І стадії рецидиви були в 58 випадках (4,1 %) у строки від 11 до 152 місяців, медіана 37 міс. При пухлинах ІІ стадії – у 8 випадках рецидивів (5,1 %) у строки від 19 до 68,9 міс. (медіана 33 міс.). Результати лікування обґрунтовуються і порівнюються з таким ж «золотого» стандарту хірургічного лікування ЗЕП шкіри повік за економічними, ергономічними показниками і мінімізацією впливу хвороби на пацієнта і його близьких.

**Ключові слова:** криохірургія, злоякісні епітеліальні пухлини, шкіра повік і періорбітальна ділянка.

**CLINICAL AND SOCIAL RESULTS OF A 20-YEAR CRYOSURGICAL  
TREATMENT OF MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS (METs) OF STAGE I AND II  
OF THE EYELID SKIN AND PERIORBITAL AREA**

*A.S. Buiko*

**Abstract.** The results of a retrospective analysis of the cryogenic treatment of malignant epithelial tumors (MET) of the eyelid skin of stages I or II in 1584 consecutive patients treated during 1991-2010 are presented. 177 patients out of

these (11,2 %) had a recurrence after an inadequate treatment. The average age (M±SD): men [totally 607 (38,3 %)] – 63,4±12,3 years, women [totally 977 (61,7 %)] – 64,4±12,5 years. Cryablation of the tumors was carried out by means of an original cryogenic unit and method. The immediate and long-term results of treatment, the rate of tumor recurrences depending on the stage, localization, cell type, structure, growth, and primary tumors and recurrences are presented and discussed. The frequency of tumor recurrences during different time periods is presented. In case of stage I tumors recurrences occurred in 58 cases (4,1 %), the terms ranging from 11 to 152 months, the median survival is 37 months. In case of stage II tumors – in 8 cases of recurrences (5,1 %) over the period from 19 to 68,9 months (the median survival is 33 months). The results of treatment are substantiated and compared with that of the "gold" standard of surgical treatment of eyelid skin METs based on economic, social indicators, determining the effectiveness of treatment.

**Key words:** cryosurgery, malignant epithelial tumors, eyelid skin and periorbital area.

S I "Institute of ED & TT named after V.P. Filatov" Ukraine's NAMS (Odessa, Ukraine)

Рецензент – доц. Е.В. Олійник

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 180-184

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© А.С. Буйко, 2012

УДК 616.33-006.089:617.6

*Ю.А. Винник<sup>1</sup>, В.В. Олексенко<sup>2</sup>, В.И. Проняков<sup>2</sup>, Т.С. Ефетова<sup>2</sup>,  
Б.Д. Сеферов<sup>2</sup>, Е.В. Строкова<sup>3</sup>*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО СПОСОБА ГАСТРОПЛАСТИКИ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ В УЛУЧШЕНИИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup>«Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь, Украина

<sup>3</sup>«Крымский республиканский клинический онкологический диспансер», г. Симферополь, Украина

**Резюме.** Проанализирован опыт лечения 152 больных раком желудка, которым произведены гастрэктомии с применением различных вариантов гастропластики, и в сравнительном аспекте дана оценка нового способа реконструкции пищеварительного тракта в адаптации пищеварения к новым условиям функционирования. Анализ полученных данных свидетельствует, что формирование в начальном отделе тощей кишки

резервуара для принимаемой пищи, в течение первых 36 месяцев, способствует улучшению усвоения продуктов расщепления пищевого белка, что в целом отражается на улучшении показателей характеризующих белковый обмен по сравнению с традиционным способом гастропластики.

**Ключевые слова:** рак желудка, гастрэктомия, белковый обмен.

**Введение.** Рак желудка занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта [9]. Большинство исследователей считают, что успех лечения онкологических больных нельзя оценивать только по числу выживших в отдаленные сроки, отсутствию или наличию рецидивов и метастазов, но и по факторам, определяющим степень развития компенсаторных процессов функционального состояния, тем более, когда речь идет о полном удалении желудка [5, 6]. Нарушение белкового обмена возможно на этапе поступления и всасывания, на этапе трансминирования и дезаминирования и на этапе образования конечных продуктов и выведения их из организма [2, 3].

**Цель исследования.** Проанализировать отдаленные функциональные результаты выполнения гастрэктомии с применением нового способа гастропластики после гастрэктомии в нормализации белкового обмена у больных раком желудка.

**Материал и методы.** Наиболее обоснованным с онкологической точки зрения и получившим самое широкое распространение вариантом реконструкции, является петлевой способ гастропластики, не предусматривающий включение двенадцатиперстной кишки [1, 7].

В исследование вошли 152 больных раком желудка – 89 мужчин (58,6 %) и 63 женщины (41,4 %) от 27 до 80 лет (средний возраст 59,1±9,95 лет), распределенные при помощи конвертов, которые включали в себя рекомендации относительно методики гастропластики при выполнении гастрэктомии на две сопоставимые группы. В основную группу вошли 78 больных – 45 мужчин (57,7 %) и 33 женщины (42,3 %) (средний возраст 58,8±9,96 лет), которым была выполнена гастрэктомия с применением нового способа гастропластики. В контрольную группу вошли 74 больных – 44 мужчины (59,6 %) и 30 женщин (40,5 %) (средний возраст 59,66±9,63 лет), которым выполнена гастрэктомия с приме-



нением традиционного петлевого способа гастропластики [8]. Динамическому функциональному исследованию спустя 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев после гастрэктомии были подвергнуты те пациенты, у которых после ультразвуковых, рентгенологических, эндоскопических исследований, а также данных компьютерной томографии не были диагностированы отдаленные метастазы или рецидив опухоли. С целью изучения характера усвоения пищевого белка использован несложный, но информативный метод химического копрологического исследования, основанный на определении усвоения основных ингредиентов принимаемой пищи [4].

#### Результаты исследований и их обсуждение.

Увеличение до умеренного или большого количества в кале мышечных волокон, так называемая креаторея, свидетельствует о недостаточности желудочного, панкреатического или кишечного этапов усвоения белка [4]. У 66 больных (84,6 %) основной и 61 больного (82,4 %) контрольной группы накануне операции в кале не было обнаружено мышечных волокон. Однако, у 12 больных (15,4 %) основной и у 13 больных (17,6 %) контрольной группы была диагностирована креаторея.

Среди больных основной группы преобладали единичное и умеренное количество, как неизменных – у 5 (41,7%) и 5 (41,7%), так и измененных – у 6 (50 %) и 5 (41,7 %) форм мышечных волокон, среди пациентов контрольной группы единичное и умеренное количество неизменных мышечных волокон диагностировано у 6 (46,1 %) и 5 (38,5 %) больных, измененных мышечных волокон – соответственно у 7 (53,8 %) и 5 (38,5 %) больных. Большое количество неизменных форм мышечных волокон, у больных основной и контрольной группы (16,7 % и 15,4 %), наблюдалось чаще по сравнению с измененными формами (8,3 % и 7,7 % соотв.), что указывает на недостаточность желудочной фазы расщепления белков и свидетельствует об одинаковых исходных показателях расщепления и всасывания белка среди больных исследуемых групп.

Степень угнетения белковообразовательной функции печени зависит от стадии рака желудка, поэтому если количество альбуминов уменьшено на 10 и более процентов и составляет 48 %, при норме альбуминовой фракции 60-65 %, это расценивается как резкое нарушение белкового обмена [2]. Учитывая сопоставимость исследуемых групп по стадиям рака желудка, показатели, отражающие белковый обмен среди наших больных, не имеют достоверных различий ( $p>0,05$ ). Накануне операции уровень сывороточного белка у больных основной группы колебался от 55,7 до 78,4 г/л ( $67,1\pm 5,8$ ), у больных контрольной группы от 56,4 до 77,5 г/л ( $66,9\pm 6,2$ ), что свидетельствовало об отсутствии выраженной гипопротемии среди больных исследуемых групп ( $p>0,05$ ). Исходные показатели альбумина –  $39,5\pm 3,7$  г/л

(58,9 %) и глобулина  $27,6\pm 4,6$  г/л среди пациентов основной и  $39,9\pm 2,9$  г/л (59,7 %) и  $27,0\pm 3,8$  г/л, среди больных контрольной группы, альбумино-глобулиновый коэффициент 1,43 и 1,48 среди больных исследуемых групп, свидетельствовали об отсутствии глубокой диспротеинемии у больных раком желудка ( $p>0,05$ ). Как видно из представленных показателей, отражающих состояние белкового обмена, статистически достоверных различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Среди больных исследуемых групп исходные показатели, характеризующие питательный статус, не имели статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

Через шесть месяцев после гастрэктомии, соотношение числа больных с креатореей существенно изменилось как среди больных основной, так и среди больных контрольной группы. У подавляющего числа больных основной и контрольной групп (58 (93,5 %) и 57 (96,6 %) соотв.) в испражнениях были обнаружены мышечные волокна.

Среди больных основной группы чаще наблюдались пациенты с единичным количеством неизменных мышечных волокон, а среди больных контрольной группы чаще встречались пациенты с большим количеством данных форм мышечных волокон. Причем эта зависимость прослеживалась во все сроки отдаленного наблюдения за больными. В соотношении измененных форм мышечных волокон наблюдалась аналогичная зависимость.

Среди пациентов основной группы преобладали больные с единичными и умеренным количеством измененных форм мышечных волокон. Среди пациентов контрольной группы преобладали больные с умеренным и большим количеством мышечных волокон данной формы, причем с увеличением времени прошедшего после операции эта зависимость и разница между больными исследуемых групп только увеличивалась.

Измененные формы мышечных волокон были обнаружены (спустя 12 месяцев после гастрэктомии) у 14,3 % больных основной группы и у 20,9 % больных контрольной группы, через два года соответственно у 16,1 % и 25,9 % больных, через три года – у 15,4 % и 26,7 % больных основной и контрольной группы. Представленные данные свидетельствуют о лучшем всасывании продуктов расщепления поступающего пищевого белка среди пациентов основной группы, что можно объяснить медленным транзитом принимаемой пищи по кишечнику и более пролонгированном воздействии протеолитических ферментов, в частности трипсина.

После гастрэктомии, перед выпиской из стационара, уровень сывороточного белка у пациентов основной группы составлял от 53,2 до 63,4 г/л ( $58,3\pm 5,8$ ), у пациентов контрольной группы от 52,4 до 63,7 г/л ( $57,8\pm 6,3$ ), количество альбумина и глобулина, у больных основной группы составляло  $33,9\pm 4,8$  г/л (58,1 %) и  $24,4\pm 3,4$  г/л, (альбумино-глобулиновый коэффициент 1,38), у

больных контрольной группы –  $31,5 \pm 4,6$  г/л (54,5 %) и  $26,3 \pm 3,9$  г/л соответственно (альбумино-глобулиновый коэффициент 1,20). Представленные данные отражают неизбежно развивающуюся гипопроотеинемию, по сравнению с исходными показателями.

В отдаленные сроки наблюдений после гастрэктомии выявлена зависимость в концентрации сывороточного белка и его фракций в зависимости от выбора способа гастропластики. Так, через шесть месяцев после операции у пациентов обеих групп средняя концентрация общего белка и его фракций достигла и превысила как послеоперационные показатели, так и показатели накануне гастрэктомии. При этом через 12 и 18 месяцев после операции отмечалось дальнейшее увеличение средней концентрации сывороточного белка и альбумина, с более высокими показателями положительной динамики среди пациентов основной группы. Количество сывороточного белка и альбумина крови у больных основной группы были достоверно больше как через 24 месяца ( $p < 0,01$ ), так и спустя 36 месяцев ( $p < 0,05$ ) после операции, по сравнению с пациентами контрольной группы.

На основании представленных данных можно отметить, что у больных раком желудка наблюдаются изначально сниженные показатели, отражающие белковый обмен, при этом объем хирургического вмешательства, предусматривающий выполнение гастрэктомии, способствует развитию гипо- и диспротеинемии в раннем послеоперационном периоде. По мере увеличения срока, прошедшего после гастрэктомии, наблюдается стабилизация белкового обмена и уже через шесть месяцев можно говорить об относительной нормализации. В дальнейшем наблюдается четкая зависимость характеристик отражающих обмен белка от выбора способа гастропластики. Так, среди пациентов со сформированным тонкокишечным резервуаром концентрация общего белка в первые три года достоверно ( $p < 0,05$ ) выше аналогичных данных пациентов после стандартной петлевой гастропластики, а соотношение альбумино-глобулинового градиента доказывает отсутствие признаков выраженной диспротеинемии. В те же сроки наблюдений, у пациентов со стандартной методикой гастропластики, через 18, 24 месяца после операции наблюдается повышение титра глобулинов, а это – свидетельствует о диспротеинемии. Это приводит к более оптимальным условиям для нормализации белкового обмена у больных раком желудка и выражается в раннем достижении нормальной концентрации сывороточного белка и его фракций, достоверно лучшими абсолютными значениями по сравнению с показателями в группе больных после стандартной петлевой пластики.

#### Выводы

1. Исследования функционального состояния органов пищеварительной системы у больных раком желудка, перенесших операцию на

желудке, показали, что гастрэктомия приводит к серьезным изменениям в функциональном состоянии органов этой системы.

2. Выбор способа гастропластики при выполнении гастрэктомии оказывает свое влияние на отдаленные функциональные результаты.

3. Улучшение показателей, характеризующих белковый обмен у пациентов, перенесших гастрэктомию с восстановлением непрерывности желудочно-кишечного тракта с формированием резервуара для принимаемой пищи в начальном отделе тощей кишки, является подтверждением эффективности данного варианта гастропластики в нормализации обмена веществ, вызванного расстройством процессов пищеварения у больных раком желудка.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Полученные данные носят предварительные результаты, в дальнейшем, с целью всестороннего изучения метаболического обмена у больных раком желудка, перенесших гастрэктомию с различными вариантами гастропластики, планируется проведение исследований жирового и углеводного обмена в более отдаленные периоды их жизни.

#### Литература

1. Конюхов Г.В. Варианты тонкокишечной пластики при гастрэктомии по поводу рака желудка: дис. на соиск. науч. ст. кандидата мед. наук: 14.00.14 / Конюхов Георгий Васильевич. – М., 2006. – 142 с.
2. Коротько Г.Ф. Желудочное пищеварение / Г.Ф. Коротько. – Краснодар, 2007. – 256 с.
3. Метельский С.Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике / С.Т. Метельский // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 3. – С. 51-56.
4. Плетнева Н.Г. Диагностические возможности копрограммы / Н.Г. Плетнева, В.И. Лещенко // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 6. – С. 26-30.
5. Поширений рак шлунка: проблеми, можливості відновлювальної хірургії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.00.14 "Онкологія" / О.Ю. Попович. – Донецьк, 2000. – 32 с.
6. Рагимов Р.Н. Роль хирургии в улучшении качества жизни больных раком органов пищеварительной системы: материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ / Р.Н. Рагимов, А.А. Абдуллаев, Э.И. Ибрагимов. – Баку, 2006. – С. 499-502.
7. Черноусов А.Ф. Хирургия рака желудка / А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Ф.А. Черноусов. – М.: Медицина, 2000. – 137 с.
8. Ширинов З.Т. Хирургическое лечение заболеланий оперированного желудка / З.Т. Ширинов, Ф.С. Курбанов, С.А. Домрачев // Хирургия. – 2005. – № 6. – С. 37-40.
9. Щепотин І.Б. Порівняльна характеристика стану ураження злоякісними новоутвореннями міського та сільського населення України /

- І.Б. Щепотин, З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко // Клин. онкол. – 2011. – № 1 (1). – С. 4-8.
10. Bozzetti F. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: randomized multicentre trial / F. Bozzetti, M. Braga, L. Gianotti // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9292. – P. 1487-1492.
11. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine year experience / M. Braga, L. Gianotti, O. Gentilini [et al.] // Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 21, № 1. – P. 59-65.
12. Helminen H. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients / H. Helminen, M. Raitanen, J. Kellosoalo // Scand. J. Surg. – 2007. –

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО СПОСОБУ ГАСТРОПЛАСТИКИ ПІСЛЯ ГАСТРЕКТОМІЇ В ПОЛІПШЕННІ БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

*Ю.О. Вінник, В.В. Олексенко, В.І. Проняков, Т.С. Єфетова, Б.Д. Сеферов, О. В. Строкова*

**Резюме.** Проаналізований досвід лікування 152 хворих на рак шлунка, яким виконані гастректомії із застосуванням різних варіантів гастропластики, і в порівняльному аспекті дана оцінка нового способу реконструкції травного тракту в адаптації травлення до нових умов функціонування. Аналіз отриманих даних свідчить, що формування в початковому відділі порожньої кишки резервуару для їжі, що приймається протягом перших 36 місяців, сприяє поліпшенню засвоєння продуктів розщеплювання харчового білка, що в цілому відбивається на поліпшенні показників, які характеризують білковий обмін порівняно з традиційним способом гастропластики.

**Ключові слова:** рак шлунка, гастректомія, білковий обмін.

## ESTIMATION OF THE EFFICIENCY OF A NEW METHOD OF GASTROPLASTY AFTER GASTRECTOMY FOR AN IMPROVEMENT OF PROTEOMETABOLISM IN PATIENTS WITH STOMACH CARCINOMA

*Y.O. Vinnik, V.V. Oleksenko, V.I. Pronyakov, T.S. Yefetova, B.D. Seferov, Ye.V. Strokova*

**Abstract.** The authors have analyzed the experience of treating 152 patients, suffering from carcinoma of the stomach, who underwent gastrectomy with the use of different variants of gastroplasty and in a comparative aspect an estimation of the new method of reconstruction of the digestive tract is given in terms of adapting digestion to the new-functioning conditions. An analysis of the obtained findings testifies that the formation in the initial segment of the jejunum of a reservoir for ingested food during the first 36 months, contributes to an improvement of assimilating the products of food protein, splitting that, on the whole affects an improvement of the indices, characterizing proteometabolism as compared the traditional method of gastroplasty.

**Key words:** gastric carcinoma, gastrectomy, proteometabolism.

Medical Academy of Post-Graduate Education (Khar'kov, Ukraine)  
Crimean State Medical University Named after S.I. Georgiieskyi (Simferopol, Ukraine)  
Crimean Republican Clinical Oncological Dispensary (Simferopol, Ukraine)

Рецензент – доц. С.Ю. Кравчук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 184-187

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© Ю.А. Вінник, В.В. Олексенко, В.І. Проняков, Т.С. Єфетова, Б.Д. Сеферов, Е.В. Строкова, 2012

УДК [616.716+617.52]-006-07

*Л.І. Волошина, О.В. Рибалов*

## ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИН КРОВОНОСНИХ СУДИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

**Резюме.** В оглядовій статті розглянуто питання щодо особливостей диференційної діагностики судинних утворень щелепно-лицевої ділянки. Автори акцентують увагу на якості діагностики даної патології, тому

що велику кількість новоутворень часто об'єднують під назвою «гемангіома».

**Ключові слова:** судинні новоутворення щелепно-лицевої ділянки, диференційна діагностика.

Судинні пухлини розглядають і як вади розвитку, і як доброякісне зростання клітинних компонентів кровоносних судин. Деякі автори переконані, що гемангіома – доброякісна пухлина, яка

виникає на тлі уроджених вад розвитку кровоносних судин. На частку гемангіом щелепно-лицевої локалізації припадає від 60 до 87 % [1, 2]. Відомі м'якотканинна (капілярна, кавернозна та ін.) та

внутрішньокісткова форми гемангіом [7]. Гемангіоми, які локалізуються в щелепно-лицевій ділянці, спричиняють значні естетичні та функціональні порушення (обструкція дихальних шляхів, звуження зовнішнього слухового проходу та зниження слуху, погіршення зору та ін). Слід зазначити, що гемангіоми щелепно-лицевої локалізації дуже часто травмуються, що призводить до утворення ерозій на поверхні новоутворень, через що можуть виникати масивні кровотечі. Ретельний збір анамнезу дозволяє встановити правильний діагноз, призначити адекватне лікування. Для більш детальної діагностики необхідно обов'язково проводити комплексне додаткове обстеження (МРТ, КТ, УЗД, ангиографію, рентгенографію та ін).

Особливої уваги потребують пацієнти з внутрішньокістковими гемангіомами. З джерел літератури відомо, що в 60-96 % спостережень такі пацієнти вмирають унаслідок видалення зуба або травми. Слід зазначити, що ізольовані внутрішньокісткові гемангіоми тривалий час мають безсимптомний перебіг та виявляються випадково при рентгенологічному дослідженні з приводу будь-якої одонтогенної патології. З першою клінічною ознакою – кровотечею одночасно виявляються й інші – деформація кістки, рухомість зубів, гіперплазія ясен; у межах пухлини пальпаторно можуть визначатися пульсація та симптом «провалу».

Диференційна діагностика глибоких та внутрішньокісткових гемангіом має певні складнощі. По-перше, їх слід диференціювати із системним (множинним, дифузним) ангиоматозом, який проявляється появою великої кількості гіперплазованих судин, судинних плям, телеангіектазій, що розташовані в різних органах та тканинах. Часто процес прогресує, збільшується площа та з'являються нові осередки ураження, що може призводити до порушення функції відповідного органа. До системних ангиоматозів належать хвороба Рандю-Ослера, група уроджених захворювань, Гіппеля-Ліндау хвороба та ін. За цієї форми ураження має місце розростання судин різного калібру з утворенням кавернозних порожнин, розвиваються трофічні виразки, виникають кровотечі. Прогноз захворювання залежить від локалізації та розмірів осередку ураження [3].

Певні складнощі в молодих лікарів викликає проведення диференційної діагностики з «винними плямами» – (полум'яніючий неvus). «Винні плями» є уродженою патологією, що найчастіше локалізуються на обличчі. Слід зазначити, що капілярні гемангіоми майже в половині випадків можуть зникнути самостійно. На відміну від гемангіом «винні плями» ніколи не зникають самі. Більше того, з плином часу вони потовщуються, стають більш темними, що призводить до спотворення обличчя пацієнта. Дуже часто такі пацієнти відчують значний психологічний дискомфорт. Також зростає ризик ускладнень. Зокрема, майже у 25 % спостережень «винна пляма», розташована в скроневій, лобній ділянках, на повіках,

ускладнюється розвитком глаукоми. Крім того, інколи в ділянці «винної плями» відбувається значне збільшення об'єму шкіри, яке в разі розташування у щічній ділянці заважає жуванню. Складнощі в диференційній діагностиці виникають у випадку ерозії поверхні «винної плями» [6].

Певні складнощі виникають також при диференційній діагностиці з піогенною гранульомою (син.: телеангіектатична гранульома, ботріомікома, гемангіома грануляційного типу) – захворювання шкіри та слизових оболонок, яке часто трапляється. На думку деяких авторів, вона являє собою не пухлину, а реактивну відповідь у вигляді значної проліферації грануляційної тканини на механічну травму, гормональні порушення та низку інших чинників. Інколи розвивається на тлі полум'яніючого неvusу або телеангіектатичної ангиоми. У деяких випадках піогенна гранульома виглядає як солітарна щільноеластична, куполоподібна папула яскраво-червоного, темно-червоного, фіолетового або коричнево-чорного кольору з блискучою поверхнею, яка легко кровоточить, безболісна, інколи розташована на ніжці, діаметром 0,5-2 см. Ніжка, оточена "комірцем" відшарованого епітелію, може бути різної довжини та інколи надає пухлині схожість із грибом [5]. З'явившись опісля декількох тижнів або місяців на місці травми (порізу, опіку, уколу, садна та ін.), гранульома швидко зростає, темніє (може бути ціанотичною), ущільнюється. Поверхня її спочатку волога, судинна (типу малини), ерозується, вкривається шкірочками, при мінімальній травматизації кровоточить. Часто приєднується вторинна інфекція, утворюються виразки (які інколи займають всю поверхню пухлини), некрози, спостерігаються кров'янисто-гнійні виділення. Найчастіше локалізується на яснах, губах, слизовій оболонці носа, обличчі та пальцях. Захворювання триває впродовж декількох місяців. Це утворення не схильне до дисемінації та малігнізації. Осередок досягає максимального діаметра за декілька тижнів, а потім спонтанно зменшується з формуванням фіброми, яка регресує впродовж декількох місяців. Рецидиви виникають після електродисекції та хірургічного видалення. Множинні осередки можуть мати тенденцію до угруповання, приймають дисемінований або еруптивний характер, частіше розташовуються на тулубі, особливо в міжлопатковій ділянці. Еруптивні осередки можуть бути проявом паранеоплазії, вони описані, зокрема, при хворобі Ходжкіна. До рідкісних варіантів піогенної гранульоми належать підшкірні та внутрішньовенні форми.

На початку розвитку піогенна гранульома гістологічно ідентична гранулематозній тканині – представлена множинними капілярами та венулами, розташованими радіально до поверхні шкіри, яка часто ерозована та вкрита струпом; строма набрякла та містить змішаний запальний інфільтрат. Повністю сформована піогенна гранульома –

це поліпоподібний осередок, що розділений фіброзними перетинками та має часточкову будову, кожна часточка складається зі скупчення капілярів та венул із набряклими ендотеліальними клітинами. На цій стадії осередок реепітелізується та повністю вкритий епідермісом. По периферії осередку часто розташований «комірець» гіперпластичного епітелію. Запальний інфільтрат пухкий. Набряк строми зникає. На стадії фіброзу відбувається зменшення часточок та поступове розростання фіброзної тканини, унаслідок чого піогенна гранульома перетворюється у фіброму [5].

Із сучасної точки зору піогенна гранульома являє собою особливу гіперпластичну форму капілярної гемангіоми, ускладненої піддермією з вторинною гранулематозною реакцією. Стійкий зв'язок між передуючою травмою шкірних покривів та розвитком піогенної гранульоми сприяє збереженню уявлень про неї як про атипичну форму піддермії.

Для перебігу піогенної гранульоми характерні швидке зростання, наявність фази стабілізації процесу, ускладнення у вигляді приєднання вторинної інфекції з усіма можливими наслідками [5].

Існує низка традиційних помилок, які інколи припускають лікарі під час діагностики та лікування гемангіом. По-перше, це очікувальна тактика в надії на спонтанну регресію гемангіом та призначення лікування лише при розвитку ускладнень. Дуже часто використовується стара класифікація та термін "гемангіома" для позначення різних за етіологією та патогенезом судинних утворень у дорослих. Деякі фахівці ототожнюють гемангіоми і судинні мальформації та використовують ідентичні деструктивні методи лікування. Слід зазначити, що використання в лікуванні ангіом деструктивних методів (хірургічне висічення, електрокоагуляція, кріодеструкція, рідина Ходоровича) при значних глибоких гемангіомах сприяє утворенню спотворюючих рубців та не гарантує виникненню рецидивів пухлини. Деякі фахівці використовують для лікування гемангіом рентгенотерапію, промені Буки, що має суттєві побічні дії та призводить до розвитку ускладнень: облісіння, формування злоякісних пухлин [6].

Для ілюстрації складнощів діагностики внутрішньокісткової гемангіоми ми наводимо одне з наших спостережень. Пацієнт Л., 17 років, звернувся до терапевта-стоматолога зі скаргами на кровоточивість ясен, яка інколи виникала, а потім проходила. Також пацієнт зазначив, що періодично виникала рухомість 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 зубів. З анамнезу захворювання відомо, що зазначені скарги з'являлися періодично впродовж двох останніх років. При зондуванні лікарем зубо-ясенної кишені виникла масивна кровотеча, яку вдалося припинити. На наступний день пацієнт звернувся по допомогу до відділення щелепно-лицьової хірургії. При огляді пацієнта встановлено: обличчя симетричне, на шкірних покривах лівої щічної та привушно-жувальної ділянки має місце наявність трьох плям червоно-синього ко-

льору, які не підносилися над поверхнею шкіри та не змінювали кольору при натискуванні. Піднижньощелепні та підборідні лімфатичні вузли не збільшені. Відкриття рота вільне. Має місце деформація нижньої щелепи в ділянці 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 зубів у вигляді асиметричного потовщення, яке було більше з вестибулярного боку. Слизова оболонка в цій ділянці синюшно-багрового кольору. Зуби 3.4, 3.5, 3.6, 3.7 рухомі II ступеня. При дослідженні ясен – кровоточивість. У міжзубному проміжку 3.6, 3.7 – йодоформний тампон (за допомогою якого була припинена кровотеча, що виникла в стоматологічному кабінеті). При спробі витягти йодоформний тампон виникла масивна кровотеча. За 30 с пацієнт втратив до 1000 мл крові. Екстренну допомогу проведено притисканням магістральних судин та туго тампонада місця кровотечі. Враховуючи, що на догоспітальному етапі пацієнт не обстежений, прийнято рішення про проведення МРТ з контрастуванням. На серії томограм виявлено додаткову судину, яка прямувала від біфуркації сонної артерії та, розгалужуючись, давала гілки до щитоподібної залози, нижньої щелепи та в середню черепну ямку. Пацієнта направлено на консультацію та лікування до Національного інституту хірургії та трансплатології ім. О.О.Шалімова, де йому зроблено емболізацію цих судин.

Таким чином, питання діагностики та лікування глибоких і внутрішньокісткових судинних утворень щелепно-лицьової локалізації залишаються актуальними і потребують подальшого вивчення.

### Література

1. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: В 2 т. / [Федер. программа книгоизд. России]; Под ред. чл.-корр. РАМН В.М. Безрукова, проф. Т.Г. Робустовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – Т. 2. – 487 с.
2. Бернадский Ю.И. Основы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – М.: Мед.лит, 2000. – 404 с.
3. Дулуб Л.В. Болезнь Гиппеля-Линдау / Л.В. Дулуб, Ю.А. Гусева // Мед.новости. – 2000, № 9. – С. 13-17.
4. Кислевич Г.М. Лечение пиогенной гранулемы биактивной электрохирургией / Г.М. Кислевич // Вестн. дерматол. и венерол. – 1972. – № 8. – С. 71-72.
5. Куликов С.В. Возможности лечения сосудистых патологий кожи лазером / С.В. Куликов, Н.В. Поспелов, И.В. Пономарев // Леч. врач. – 2000, № 5-6. – С. 79-80.
6. Разуваев С.Н. Лечение гемангиом мягких тканей лица у детей методом СВЧ-криодеструкции в условиях поликлиники: дис. на соискание науч. ст. канд. мед. наук: 14.00.14 / Разуваев Сергей Николаевич. – Москва, 2004. – 92 с.
7. Williams E.F. Arch.Facial.Surg. / E.F. Williams, P. Stanislaw, M. Dupree. – 2000. – № 2. – P. 103-111.

**ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ***Л.И. Волошина, О.В. Рыбалов*

**Резюме.** В обзорной статье рассмотрены вопросы особенностей дифференциальной диагностики сосудистых образований челюстно-лицевой локализации. Авторы акцентируют внимание на качестве диагностики данной патологии, потому что большое количество образований часто объединяют под названием «гемангиома».

**Ключевые слова:** сосудистые образования челюстно-лицевой локализации, дифференциальная диагностика.

**FEATURES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF TUMOURS OF THE BLOOD VESSELS OF MAXILLOFACIAL LOCALIZATION***L.I. Voloshyna, O.V. Rybalov*

**Abstract.** The review article deals with a question of as to the specific characteristics of differential diagnostics of vascular formations of the maxillofacial localization. The authors accentuated their attention on the quality of diagnostics of this pathology, because a great number of tumor masses are often united under the name of «hemangioma».

**Key words:** vascular masses of maxillofacial localization, differential diagnostics.

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava, Ukraine)

Рецензент – доц. В.П. Унгурян

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 187-190

Надійшла до редакції 06.06.2012 року

© Л.И. Волошина, О.В. Рыбалов, 2012

УДК 617.51+617.53)-006.6-06:616-005.1-02-037-08

*О.О. Галай, С.Г. Бондаренко, О.В. Друзюк, О.Р. Дуда, В.Ю. Лудчак,  
І.М. Сендега, Р.Р. Сліпецький, Т.Р. Цьолко, М.Р. Шмідт***АРОЗИЙНІ КРОВОТЕЧІ В ОСІБ ІЗ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ – ПРИЧИНИ, НАСЛІДКИ ТА ПРОФІЛАКТИКА**

Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Україна

**Резюме.** Проаналізовано 49 випадків арозійних кровотеч в осіб із пухлинами голови та шиї. У 20 з 23 пацієнтів, в яких діагностовано кровотечу з пухлини, її вдалося зупинити за рахунок перев'язки зовнішньої сонної артерії. У трьох випадках проведено перев'язку язикової артерії з обох боків. В 11 з 12 пацієнтів, у яких виникла кровотеча внаслідок місцевого прогресування

процесу після комбінованого лікування, її вдалося зупинити консервативним шляхом, а один пацієнт помер. Семеро з 14 осіб померло внаслідок арозійної кровотечі з магістральних судин шиї в ранньому післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** пухлини голови та шиї, кровотечі, лікування.

**Вступ.** Результати лікування осіб із пухлинами голови та шиї загалом визнаються незадовільними і потребують подальших пошуків і удосконалення [2, 3, 9]. За цієї патології частіше, ніж при інших злоякісних процесах домінують неспецифічні ускладнення, які суттєво ускладнюють проведення запланованого лікування, і часто стають причиною фатального кінця [6, 7, 8]. Профілактика та лікування кровотеч у пацієнтів із вказаною патологією залишається надзвичайно важливою проблемою сьогодення, оскільки смертність від даного ускладнення становить від 15 до 27 %. Причиною кровотеч найчастіше є первинні пухлини з розпадом через несвоєчасне звернення хворих по допомогу [10]. Променева терапія лікування, з якого часто розпочинається лікування

таких пацієнтів, також може сприяти кровотечі з пухлини, особливо якщо вона має екзофітно-виразковий характер росту. Найнебезпечнішими є арозійні кровотечі, що виникають у разі пошкодження магістральних судин шиї [1, 4]. Кровотеча із зовнішньої сонної артерії може бути зупинена шляхом її перев'язки без особливих наслідків для здоров'я хворого і його загального стану. Арозійні кровотечі із загальної та внутрішньої сонних артерій - одне з найважчих ускладнень і одна з можливих причин смерті в післяопераційному періоді в осіб із пухлинами голови та шиї. Кровотеча буває настільки масивною, що хворі помирають скоріше, ніж їм вдається надати допомогу. Навіть якщо кровотечу вдається зупинити за рахунок перев'язки загальної сонної артерії, до

70 % пацієнтів вмирає від ішемічного інсульту, а у 20-30 % осіб, які залишаються живими, розвиваються стійкі паралічі і парези кінцівок [5, 8].

**Мета дослідження.** Розглянути причини виникнення та результати лікування кровотеч у осіб із пухлинами голови та шиї.

**Матеріал і методи.** З 2003 по 2011 роки у Львівському онкоцентрі на лікуванні перебувало 49 пацієнтів із пухлинами голови і шиї, в яких виникли загрозові для життя арозійні кровотечі. Вік пацієнтів коливався від 34 до 84 років, серед них 45 чоловіків і 4 жінки. Найчастіше траплялися кровотечі при пухлинах гортані і язика (24,5 %) (табл. 1).

У шести осіб кровотечі виникали при II стадії раку, у 17 осіб – з III стадією процесу, а у 22 випадках – при IV стадії захворювання (табл. 2).

В усіх випадках у пацієнтів не було віддалених метастазів (M0)

У 23 випадках пацієнти отримали консервативне лікування, у 21 – комбіноване, у 5 випадках – проведено лише хірургічне лікування (табл. 3).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Кровотечі з первинних злоякісних пухлин внаслідок розпаду спостерігали у 23 осіб (табл.4). У 20 з 23 пацієнтів, в яких діагностовано кровотечу з пухлини, її вдалося зупинити за рахунок перев'язки зовнішньої сонної артерії. У трьох випадках проведено перев'язку язикової артерії з обох боків.

У двох пацієнтів виникла повторна кровотеча із зовнішньої сонної артерії з місця накладання лігатури, що потребувало повторної її перев'язки.

У 12 пацієнтів кровотеча виникла внаслідок місцевого прогресування процесу після комбінованого лікування. Один пацієнт помер у зв'язку з профузною кровотечею із загальної сонної артерії. В 11 випадках кровотечу вдалося зупинити консервативним шляхом. Четверо з них померли протягом 10 днів внаслідок наростання поліорганої недостатності та ракової інтоксикації.

Ще в 14 пацієнтів арозійні кровотечі виникли в ранньому післяопераційному періоді після проведення комбінованих розширених операцій у зв'язку з місцево-розповсюдженим процесом. У семи осіб встановлено кровотечу із загальної сонної артерії, у чотирьох – з внутрішньої, у двох пацієнтів – з зовнішньої сонної артерії, а в одному випадку – з внутрішньої яремної вени.

У двох випадках пацієнтам не встигли надати медичної допомоги і вони померли протягом 5 хв після виникнення профузної кровотечі з внутрішньої сонної артерії та внутрішньої яремної вени відповідно. У чотирьох пацієнтів, яким проведена перев'язка загальної сонної артерії, і в одного з перев'язкою внутрішньої сонної артерії наступило гостре порушення мозкового кровообігу з повним геміпарезом, і вони померли незважаючи на проведену інтенсивну терапію. Четверо осіб залишилися живими після перев'язки загальної сонної артерії без будь-яких проявів неврологічної симптоматики. Причому необхідно

зауважити, що у двох випадках, коли проводилася перев'язка загальної сонної артерії, кровотеча виникла з арозійної ділянки на зовнішній гілці артерії, але через те, що остання знаходилася близько до біфуркації, лігатуру довелося накласти нижче. Ще в трьох випадках кровотечу вдалося зупинити за рахунок прошивання загальної (n=1) і внутрішньої сонної артерії (n=2).

В одного пацієнта ми неодноразово спостерігали кровотечі із сонних артерій, що вимагало проведення повторних хірургічних втручань.

*Клінічний приклад:*

*Хв. Г.В.П., 1953 р.н., перебував на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Львівського онкоцентру з 06.07.06 до 29.09.06 рр. (історія хвороби № 4174).*

*Діагноз:* Рак ротоглотки рТ3рN1M0 ст.III.

*Метастази в лімфатичні вузли шиї справа.*

*Лікування:* з 12.12.05 до 03.03.06 рр. Отримав курс променевої терапії в сумарній вогнищевій дозі 66 Грей з регресією до 70%.

*Операція:* 21.07.06р.: резекція глотки і кореня язика справа, операція Крайля справа.

*Гістологічний висновок:* № 28371 від 27.07.06 р.: плоскоклітинний нероговіючий рак середнього ступеня зрілості з метастазами у два лімфатичні вузли.

Післяопераційний період ускладнився розходженням і нагноєнням післяопераційної рани.

05.08.06 р., на 15-й день після операції, виникла арозійна кровотеча з правої загальної сонної артерії – арозія зашита.

18.08.06 р. – повторне ушивання арозії сонної артерії з причини відновлення кровотечі в тому ж місці.

24.08.06 р. – перев'язка загальної сонної артерії у зв'язку з гострою профузною кровотечею.

26.08.06 р. – перев'язка внутрішньої сонної артерії з причини арозійної ретроградної кровотечі з правої внутрішньої сонної артерії.

03.09.07 р. виписаний у задовільному стані з невеликою оростою до 1,5 см у діаметрі.

Контрольний огляд через два роки – загальний стан задовільний без ознак прогресування захворювання.

Даний приклад демонструє складність і неординарність перебігу такого серйозного післяопераційного ускладнення, як арозійна кровотеча з магістральних судин шиї. Надзвичайно важливим у таких випадках є практична боротьба "до останнього", оскільки навіть неодноразові кровотечі, які в кінцевому результаті призвели до перев'язки загальної сонної артерії, не тільки врятували, але навіть і не погіршили якості життя хворого.

Вторинні кровотечі із сонних артерій виникали в результаті розриву некротизованої ділянки стінки артерії або руйнування її пухлиною. У більшості осіб перфорація настала в місці біфуркації загальної сонної артерії або із зовнішньої поверхні стовбура загальної сонної артерії. Кровотеча, як правило, виникала на 2-4-й тиждень після хірургічного втручання, але доцільно також

Таблиця 1

## Розподіл пацієнтів з пухлинами голови і шиї за нозологічними формами

Нозологічна форма	Кількість пацієнтів	
	абс.	(%)
Рак мигдалика	4	8,1
Рак язика	12	24,5
Рак слизової порожнини рота	9	18,4
Рак ротоглотки	7	14,3
Рак гортаноглотки	3	6,1
Рак гортані	12	24,5
Рак верхньої щелепи	2	4,1
Всього	49	100

Таблиця 2

## Локалізація і поширеність процесу згідно з класифікацією TNM

Локалізація	Стадія процесу								
	T2			T3			T4		
	N0	N1	N2	N0	N1	N2	N0	N1	N2
Рак мигдалика	-	-	-	1	1	1	-	1	-
Рак язика	1	-	-	-	4	4	1	2	-
Рак слизової порожнини рота	1	-	1	-	4	-	1	2	-
Рак ротоглотки	-	1	-	-	3	1	-	2	-
Рак гортаноглотки	-	-	-	-	1	-	1	-	1
Рак гортані	3	-	-	1	2	1	1	1	3
Рак верхньої щелепи	1	-	-	-	-	-	-	1	-
Всього	6	1	1	2	15	7	4	9	4

Таблиця 3

## Розподіл пацієнтів відповідно до методу лікування

Метод лікування	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
Променева терапія	18	36,7
Хіміопромєнев терапія	5	10,2
Неoad'ювантне опромінєння+операція	13	26,5
Неoad'ювантна хіміопромєнева терапія+операція	3	6,2
Хірургічний + ад'ювантне опромінєння	5	10,2
Хірургічний	5	10,2
Всього	49	100

враховувати, що вона може виникнути і на 4-5-у добу, коли перфорація настає в зоні некрозу травмованої під час операції судини. Розриву артерії в усіх випадках передє оголення її стінки. Тому, усі чинники, які перешкоджають загоєнню рани

первинним натягом, сприяють розвитку вторинної кровотечі.

Великий вплив на патогенез розриву артеріальної стінки мали місцеві чинники. До них відносяться зміни тканин, які виникають після проме-



Таблиця 4

## Частота виникнення кровотеч залежно від причини

Причина кровотечі	Кількість пацієнтів	
	абс.	(%)
Розпад первинної пухлини	23	46,9
Місцеве прогресування процесу	12	24,5
Арозія судини:		
загальної сонної артерії	7	14,3
внутрішньої сонної артерії	4	8,2
зовнішньої сонної артерії	2	4,1
внутрішньо яремної вени	1	2,0
Всього	49	100

невої терапії, інфікування, порушення кровопостачання стінки сонної артерії. Ступінь і прояв променевих пошкоджень тканин залежав від дози і ритму опромінення, а також і часу, який минув після його закінчення.

Регенеративна здатність тканин, які увійшли в зону опромінення, знижується. Внаслідок цього після доопераційної променевої терапії частіше спостерігалися некрози шкірних клаптів, розходження країв рани і оголення сонних судин, а також утворювалися нориці, які не загоювалися протягом тривалого часу. У такої групи пацієнтів різко зростає ризик виникнення вторинної кровотечі із сонних судин.

Велике значення у виникненні некрозу і розриві сонної артерії відіграє ранева інфекція. Діабет, авітаміноз, виснаження організму, літній вік, хронічні захворювання можна віднести до загальних чинників, на тлі яких частіше розвиваються вторинні кровотечі.

Профілактику кровотеч належить проводити на всіх етапах хірургічного і комбінованого лікування хворих. Найважливіші заходи для запобігання оголенню і розриву сонних артерій повинні бути проведені під час хірургічного втручання. Ризик арозійної кровотечі найвищий після комбінованих і розширених операцій, коли проводиться одномоментне видалення первинної пухлини разом із лімфодисекцією. При плануванні операції у таких осіб необхідно вибрати адекватний розріз шкіри і передбачити додаткове прикриття сонних артерій. Окрім цього, розріз повинен як можна на меншому протязі знаходитися в проекції магістральних судин шії, – тоді, при розходженні країв рани в післяопераційному періоді, сонні артерії не будуть оголені. З цією метою застосовують м'язи, фасції, розщеплений шкірний клапот. Найпростішим є прикриття артерій м'язовими клаптями на судинній ніжці. Добре кровопостачання м'яза забезпечує не тільки надійне прикриття артерії від впливу інфекції у випадку розходження країв рани, але є і додатковим джерелом кровопостачання артеріальної стінки. На нашу думку, найбільш надійним для прикриття сонних артерій є застосування превертебральної фасції. Широке сепарування останньої

дозволяє прикрити магістральні судини шляхом їх огортання на значному протязі.

Обережне відношення до тканин у процесі операції, детальний гемостаз, відсутність будь-якого натягу слизової і шкіри при закритті рани є необхідними заходами профілактики арозійних кровотеч із сонних артерій.

У післяопераційному періоді основна увага повинна бути скерована на профілактику інфекційних ускладнень, своєчасне розпізнавання розходження швів на слизовій і розведення країв рани для адекватного відтоку слини. Після операції Крайля необхідно забезпечити щільне прилягання відсепарованих тканин до ранової поверхні. Цьому сприяє використання аспіраційного активного дренажу, що запобігає необхідності накладання великих компресійних пов'язок, які викликають порушення кровообігу та мацерацію шкіри.

З метою профілактики виникнення арозійних кровотеч у ранньому післяопераційному періоді ми пропонуємо проведення наступних заходів:

- розріз шкіри на шії повинен лише один раз проходити над місцем проекції сонних артерій;
- при виборі типу лімфодисекції, найоптимальнішою є радикальна модифікована лімфаденектомія зі збереженням груднино-ключично-соскоподібного м'яза, який забезпечує прикриття магістральних судин шії;
- при проведенні операції Крайля, коли сонні артерії повністю оголюються, обов'язково проводити їх закриття шляхом огортання превертебральною фасцією;
- після ушивання операційної рани необхідно встановлювати активний аспіраційний дренаж, з метою швидшої адгезії шкірних клаптів.

Після застосування такого комплексного підходу, ми не мали жодної арозійної кровотечі з магістральних судин шії протягом останніх двох років.

Вибір тактики лікування хворого з оголеною сонною артерією в післяопераційному періоді повинен вирішуватися індивідуально з урахуванням рівня і величини неприкритої ділянки артерії, вираженості некрозу і запальних змін прилегла

лих тканин, загального стану пацієнта. Як правило, при оголенні артерії довжиною до 3 см, консервативні заходи є ефективними і рана загоюється самостійно.

При проведенні консервативної терапії необхідно бути готовим до зупинки профузної кровотечі в будь-який момент. Доцільно накласти провізорні лігатури на дистальну і проксимальну частину артерії.

При профузній кровотечі її зупинку необхідно проводити негайно (у палаті, коридорі, перев'язочній, тобто там, де виник розрив судини). Єдиним методом негайної допомоги є пальцеве притиснення розірваної судини. При виникненні арозійної кровотечі і неможливості її зупинити консервативними методами або ушиванням дефекту, показана перев'язка сонної артерії в ургентному порядку. Якщо технічно є можливим, проводиться резекція ушкодженого сегмента загальної або внутрішньої сонної артерії з подальшим її протезуванням.

Заслугує на увагу і наступна методика перев'язки сонних артерій [5]. Після зупинки кровотечі шляхом пальцевого притискання судини проводиться два розрізи вздовж кивального м'яза: по передньому і задньому його краях. М'яз у своєму фасціальному футлярі разом з шкірною смужкою відділяється від прилеглих тканин. Увесь судинно-нервовий пучок шії разом з його фасціальним ложем охоплюється двома лігатурами, які виводяться на шкіру і зав'язуються. Особливо така методика доцільна при виникненні повторної кровотечі з місця перев'язки сонної артерії, яку ми спостерігали у двох випадках. Окрім того, при такому способі перев'язки не порушується харчування самої судинної стінки, оскільки судини, які її харчують (*vasa vasorum*), не відшаровуються, як це відбувається при традиційному методі.

У трьох випадках кровотеча із сонних артерій була зупинена шляхом ушивання її стінки, але це вдається не більше як у 7-10 % випадків. Як правило, терміновість виконання операції, інфікування рани і стінки судини, не дозволяють надійно ушити дефект артерії або здійснити реконструктивну операцію.

Водночас проводяться усі необхідні реанімаційні заходи, спрямовані на боротьбу з крововтратою і підтримкою серцево-дихальної діяльності.

#### Висновок

На всіх етапах лікування осіб із пухлинами голови та шії необхідно приділяти особливу увагу профілактиці виникнення арозійних кровотеч,

що сприятиме зменшенню кількості цих ускладнень, а відповідно і летальності.

**Перспективи подальших досліджень.** Оцінити ефективність профілактичної перев'язки сонних артерій у осіб із місцево-розповсюдженими пухлинами голови та шії.

#### Література

1. Абизов Р.А. Онкоотоларингологія / Р.А. Абизов. – К.: Книга плюс, 2001. – 272 с.
2. Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком шеи / М.А. Кропотов // *Практ. онкол.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 1-8.
3. Решетов И.В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи / И.В. Решетов // *Практ. онкол.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 9-14.
4. Центило В.Г. Роль перевязки наружной сонной артерии в лечении неоперабельных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области / В.Г. Центило, Ю.М. Павленко, Э.В. Крайникова // *Вісн. стоматол.* – 2008. – № 2. – С. 164-165.
5. Центило В.Г. Угрожающие жизни кровотечения у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области: причины, техника лигирования сонных артерий / В.Г. Центило // *Вопр. онкол.* – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 95-98.
6. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregional advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy / A. Athanassions, E. Bruce, J. Daniel [et al.] // *Clinical Cancer Research.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1956-1962.
7. Carvalho A.L. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach / A.L. Carvalho, J. Magrin, L.P. Kowalski // *Oral Dis.* – 2003. – Vol. 9, № 3. – P. 109-111.
8. Coatesworth P. The cause of death in patients with head and neck squamous cell carcinoma / P. Coatesworth, A. Tsikoudas, K. Maclenan // *J. Laryngology & Otology.* – 2002. – Vol. 116. – P. 269-271.
9. Analysis of treatment of oral tongue cancer / D.G. Sessions, G.J. Spector, J. Lenox [et al.] // *J. Laryngoscope.* – 2002. – Vol. 112. – P. 616-625.
10. Resection and replacement of the carotid artery in metastatic head and neck cancer: literature review and case report / Z. Németha, G. Dömötörb, M. Tálósa [et al.] // *International J. of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2003. – Vol. 32. – P. 645-650.

### АРРОЗИВНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ – ПРИЧИНЫ, ПОСЛЕДСТВИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

*О.О. Галай, С.Г. Бондаренко, О.В. Дружок, О.Р. Дуда, В.Ю. Лудчак, И.М. Сендега, Р.Р. Слипецкий, Т.Р. Целко, М.Р. Шмидт*

**Резюме.** Проанализировано 49 случаев аррозивных кровотечений у больных с опухолями головы и шеи. У 20 из 23 больных, у которых диагностировано кровотечение из первичной опухоли, её удалось остановить за счёт

перевязки наружної сонної артерії. В трьох случаях проведено перевязку язичної артерії с обох сторін. В 11 из 12 пациентов, у которых кровотечение возникло вследствие местного прогрессирования заболевания, после комбинированного лечения её удалось остановить консервативными мероприятиями, один больной умер. Семеро из 14 больных умерло вследствие кровотечения из магистральных сосудов шеи в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, кровотечение, лечение.

## ARROSIVE HEMORRHAGES IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMORS – CAUSES, CONSEQUENCES AND PREVENTION

*O.O. Halai, S.H. Bondarenko, O.V. Druziuk, O.R. Duda, V.Y. Ludchak, I.M. Sendeha, R.R. Slipets'kyi, T.R. Tsiolko, M.R. Schmidt*

**Abstract.** 49 cases of arrosive hemorrhages in patients with head and neck tumors have been analyzed. We managed to arrest it by legating the external carotid artery in 20 out of 23 patients in whom bleeding was diagnosed from the tumor. A ligation of the lingual artery from on both sides was performed in three cases. It was possible to arrest the bleeding by means of a conservative method in 11 out of 12 patients in whom hemorrhage arose due to a local progression process after a combined treatment, one patient died.

**Key words:** head and neck tumors, hemorrhage, treatment.

State Oncologic Regional Medicodiagnostic Center (Lviv, Ukraine)

Рецензент – доц. Б.І. Шумко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 190-195

Надійшла до редакції 11.06.2012 року

© О.О. Галай, С.Г. Бондаренко, О.В. Друзюк, О.Р. Дуда, В.Ю. Лудчак, І.М. Сендега, Р.Р. Сліпещький, Т.Р. Цюлко, М.Р. Шмідт, 2012

УДК 617.51:616.5-006.6-089.844

*І.Й. Галайчук, І.С. Данилків, М.І. Домбрович*

## ОНКОПЛАСТИЧНІ ОПЕРАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ШКІРИ ГОЛОВИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Україна

**Резюме.** Проаналізовано результати онкопластичних операцій у 62 хворих на злоякісні пухлини шкіри голови (54 – рак шкіри на стадії T2-4; 8 – меланома шкіри T4N0-2M0). Первинну пластику операційної рани виконано в 47 пацієнтів (76,0 %), відстрочену – у 15 осіб (24,0 %). Клінічно оцінено способи онкопластичних операцій і визначено оптимальні методи пластики. Місцеві ускладнення спостерігали у 21,9 % осіб, в яких післяопераційні рани велися традиційним способом, і в 10,0 % пацієнтів, у котрих застосовували ТІМЕ-концепт лікування ран. Бактеріальні дослідження з виразкової поверхні злоякісних пухлин показали нетипову для шкіри голови колонізацію мікроорганізмів кишкової та синьо-гнійної паличок.

Дійшли висновку, що вибір методу пластики після радикальних онкологічних операцій залежать від локалізації, величини і глибини післяопераційного дефекту. Застосуванням способів транспозиційної пластики, ротаційної і мостоподібної пластик, автодермопластики досягають оптимальних умов повноцінного закриття операційної рани із задовільними функціональними і косметичними наслідками. Визначення мікробного спектра на виразковій поверхні злоякісної пухлини напередодні хірургічного втручання є необхідним дослідженням для ціленаправленого вибору антибактеріальної терапії під час онкопластичних операцій.

**Ключові слова:** рак шкіри голови, меланома, онкопластична хірургія.

**Вступ.** Для злоякісних пухлини шкіри голови характерно висока агресивність, швидкий та інвазивний ріст, деструкція хрящів і кісток черепа (базальноклітинний рак), метастатичне ураження головного мозку (меланома) тощо. Основними методами лікування таких хворих є хірургічне видалення пухлини, променева і цитостатична терапія. Комбіноване застосування хіміопроменевої терапії в неоад'ювантному режимі підвищує абластичність операції, однак впливає на загоєння операційних ран, збільшуючи ризик виникнення місцевих ранових ускладнень. Після

хірургічного видалення раку шкіри на стадії T2, T3 і T4 утворюються операційні рани значних розмірів [10, 15, 17, 18]. Радикальне видалення меланоми шкіри необхідно здійснювати в межах двох сантиметрів нормальних тканин. В усіх цих випадках операційні дефекти потребують пластичного закриття з дотриманням правил онкопластичної хірургії. Онкопластична хірургія якраз і поєднує в собі основні принципи онкохірургії і пластичної хірургії, при цьому дотримуються радикальності видалення пухлини й досягають максимально можливих естетичних результатів

лікування, що дуже важливо для клінічної, естетичної і соціальної реабілітації пацієнта [2, 3].

**Мета дослідження.** Охарактеризувати способи онкопластичних операцій у хворих на злоякісні пухлини шкіри голови і визначити оптимальні методи пластики при пухлинах різної локалізації, глибини інвазії та морфологічної структури.

**Матеріал і методи.** За період 2008-2011 рр. у клініці прооперовано 62 особи, віком від 25 до 75 років, серед яких жінок – 17 (27,5 %), чоловіків – 45 (72,5 %). У дослідження вибрані пацієнти з пухлинами категорії T2, T3, T4 за класифікацією TNM-6 [11]. Базальноклітинний рак шкіри діагностовано в 31 (50,0 %) пацієнта, плоскоклітинний рак – у 23 (37,1 %) осіб, меланому шкіри (T4N0-2M0) встановлено у 8 (12,9 %) пацієнтів. Із 54 хворих на рак шкіри семеро прооперовані з приводу рецидивів, які виникли після повних курсів променевої терапії первинних пухлин стадії T3 або T4.

Діагностичний алгоритм складався із передопераційної цитоморфологічної верифікації злоякісної пухлини та післяопераційного патоморфологічного дослідження з визначенням глибини інвазії і ступеня диференціації (G) пухлини. Ультразвуковими методами визначали *in vivo* глибину інвазії пухлини, лімфоваскулярну сітку навколо пухлини, оцінювали стан регіонарних лімфатичних колекторів. Комп'ютерну томографію головного мозку виконували у хворих на меланому і в пацієнтів на рак шкіри з деструкцією кісток черепа.

За глибиною інвазії злоякісних пухлин виділено такі підгрупи: А – 28 осіб, у яких було ураження шкіри і підшкірно-жирової клітковини, В – 21 пацієнт з ураженням пухлиною м'язів, окістя і частково кістки, С – 13 осіб з деструкцією кістки на всю її товщину або прямим поширенням пухлини на інші органи (око, вушна раковина).

У 16 пацієнтів (12 хворих на рак і 4 – на меланому шкіри), що мали пухлини з виразковою поверхнею або розпадом, брали матеріал для мікробіологічних досліджень із поверхні ракової виразки та з інтактною шкіри на відстані 5-10 см від пухлини (саме цю ділянку використовували в подальшому для пластики). Ідентифікацію виділених мікроорганізмів та визначення їх чутливості до антибіотиків здійснювали на бактеріальному аналізаторі Vitek2 Compact (Франція). Антибактеріальна терапія, починаючи з дня операції, проводилася відповідно до отриманої антибіотикограми.

**Лікування.** У хворих на рак шкіри величиною 2-3 см виконували лише хірургічне втручання. Передопераційну променеву терапію 35–45 Гр на апараті «Рокус-М» здійснювали в пацієнтів на рак шкіри розміром понад 3,0 см. У випадку місцево-розповсюдженого раку шкіри стадії T4 лікування починали з хіміопроменевої терапії. У хворих на меланому шкіри застосовували неoad'ювантний цикл хіміотерапії (дакарбазин, цисплатин, вінкристин) у поєднанні з інтенсивним

курсом гамма-терапії (СВД 35-40 Гр.) на ложе пухлини і перитуморальну зону.

Усім пацієнтам виконані радикальні операції – широке висічення злоякісних пухлин із відступом від краю пухлини на 1,0-1,5 см у хворих на рак шкіри і 2,0 см – у хворих на меланому шкіри. «Чистоту» країв резекції контролювали субопераційно за допомогою цитоморфологічного дослідження країв операційної рани. У двох пацієнтів об'єм радикальної операції включав енуклеацію очного яблука. У чотирьох хворих на меланому шкіри виконано фасціальну-футлярну лімфаденектомію шиї. У цих пацієнтів метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів шиї ще на доклінічній фазі розвитку виявлено при ультразвуковому дослідженні та підтверджено патогістологічно після операції.

Методи пластичного закриття операційної рани відрізнялися залежно від величини самої рани:

– округлий дефект на тім'яній і лобній ділянці до 4-5 см у діаметрі закривали двома ромбоподібними або серпоподібними шкірно-жировими клаптями за методом Лімберга або Піка відповідно, або застосовували спосіб «А-Т» пластики; рану на щоках закривали переміщенням одного транспозиційного клаптя за способом Шрудде;

– округлий дефект тім'яної ділянки розміром 6-10 см закривали переміщенням трьох ромбоподібних шкірно-фасціальних клаптів за методом Лімберга, або чотирьох – за способом «діафрагми»;

– асиметричні великі дефекти на бокових поверхнях голови закривали шляхом ротаційного переміщення окципітально-темпорального або лобно-темпорального шкірно-апоневрозного клаптя;

– при великих дефектах м'яких тканин і кісток у ділянці чола застосовували мостоподібний скронево-тім'яний клапоть на судинних ніжках (a. temporalis superficialis sin. et dex.);

– після електровисічення великих інвазивних пухлин на скронево-вличних ділянках на рани тимчасового (на 3-4 дні) накладали ксенодермотрансплантати для ліквідації больового синдрому, розвитку грануляційної тканини;

– місця глибокого дефекту м'яких тканин зі збереженим окістям закривали автодермотрансплантатами товщиною 0,15-0,2 мм.

У пацієнтів підгрупи «С» і «В» виконували операції на кістках черепа: некретомію зовнішньої пластинки (4 особи), множинні фрезові кратероподібні отвори в губчастій речовині кістки (6 осіб). При повній деструкції виконували кругову резекцію кісток черепа на віддалі 1,0 см від пухлинної інвазії (3 особи), потім кістковий дефект закривали титановою сіткою, з накладанням на неї переміщених шкірно-апоневрозних клаптів.

За способами лікування ран пацієнти розподілені на дві групи. У 1-й групі (32 пацієнти) застосовували традиційний підхід: асептичні пов'язки з розчином хлоргексидину або декасану, мазі левомеколь, офлокаїн, метилурацил залежно від

фаз ранового процесу. У 30 осіб 2-ї групи операційні рани вели за правилами ТІМЕ-концепту, що включали візуальну оцінку тканин рани («T-tissue»), запобігання інфікуванню («I-infection»), підтримання оптимальної вологості в рані («M-moisture»), захист країв рани від мацерації («E-edge») [7]. Для цього використовували сучасні перев'язувальні матеріали. На лінійні рани накладали прозорі гідрогелеві пов'язки SanoSkin First або Sano Skin-Net на 5-7 днів. Для підготовки відкритої рани до пластичного закриття застосовували адсорбуючу губчасту пов'язку SanoSkin Foam, яку змінювали на легко абсорбуючі пов'язки Stellaline, сітку-тюль і гель Melladerm Plus, гідрогелеві пов'язки SanoSkin-Net. Щоразу рану добре промивали фізрозчином або SanoSkin Cleanser, при потребі – антисептиками декасаном, бетацином. Пов'язки фіксували до шкіри клеєм поліуретановою плівкою Tegaderm Film. Перев'язки здійснювали раз на 2-3 дні. Хворі з великими пухлинами з розпадом отримували антибактеріальну терапію відповідно до ранової антибіотикограми, визначеної напередодні операції.

Методом описової статистики оцінювали безпосередні результати операцій, ранові ускладнення (інфікування, нагноєння, ішемія, крайовий некроз), рецидив, метастази пухлин.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті радикальних операцій первинну пластику операційної рани виконано в 47 пацієнтів (76,0 %), у 15 осіб (24,0 %) відстрочену пластику після розвитку грануляційної тканини.

Післяопераційні ускладнення: ішемія переміщеного клаптя з поверхневим або крайовим некрозом, діастаз рани, лізис трансплантата, інфікування, нагноєння спостерігали у 21,9 % пацієнтів, у яких післяопераційні рани велися традиційним способом, і лише в 10,0 % осіб, у котрих застосовували ТІМЕ-концепт лікування ран.

Бактеріальні дослідження показали, що в мікрофлорі пухлини переважала популяція *S. aureus*, на другому місці – грамнегативні палички *E. coli* і *Pseudomonas aeruginosa*. У мікрофлорі інтактної шкіри домінували коагулазонегативні стафілококи *S. epidermidis*. На поверхні інтактної шкіри не виявлено кишкових і синьо-гнійних паличок. Щільність мікробної колонізації виразкової поверхні злоякісної пухлини в 1,5-2,0 раза більша від колонізації бактерій інтактної шкіри. Нетипова для шкіри голови колонізація мікроорганізмів (кишкова і синьо-гнійна паличка) в злоякісних пухлинах створює додатковий ризик розвитку ранової інфекції, у т.ч. менінгіту. Беручи до уваги те, що хворі отримували променево-терапію і цитостатичну хімотерапію, потрібно забезпечувати надійний антибактеріальний захист на основі таргетного підбору антибіотиків напередодні операції.

Активна хірургічна тактика, ретельна вторинна хірургічна обробка та місцеве лікування рани за принципами ТІМЕ-концепту із застосуванням відповідних перев'язувальних матеріалів

дозволили локалізувати рановий процес, запобігти розвитку ранового менінгіту, зупинити остеомієліт кісток черепа, протягом двох тижнів підготувати гранулюючі рани до пластики. При звичайному місцевому лікуванні відкритих ран потрібно було не менше чотирьох тижнів.

За час спостереження троє (37,5 %) з восьми хворих на меланому шкіри (T4N1-2) померли від метастатичного ураження головного мозку в період 21-30 місяців із моменту діагностики. Від рецидивів раку шкіри з наскрізним ураженням кісток черепа і мозкових оболонок померли троє осіб (23,1 %) з підгрупи «С».

Вибір одного або комбінації декількох методів пластики залежить від анатомічних і пацієнт-залежних факторів. Анатомічні фактори включають локалізацію та глибину рани, ступінь еластичності або в'ялості навколишніх тканин. Фактори, що стосуються хворого, це загальний фізичний і психічний стан пацієнта, статус курця і здатність доглядати реконструктивну рану. Операцію планують виходячи з конкретної клінічної ситуації, наявності відповідних технічних можливостей, кваліфікації хірурга, побажань пацієнта [6, 17].

Необхідно брати до уваги фактори високого ризику у хворих на рак шкіри згідно з TNM-7 класифікацією: товщина пухлини  $>2$  мм, рівень інвазії за методом Кларка  $\geq IV$ , периневральна або лімфоваскулярна інвазія; анатомічна локалізація (вушна раковина, шкіра верхньої губи); низький ступінь морфологічної диференціації або недиференційована пухлина [12]. Меланома шкіри голови – це завжди пухлина з високим метастатичним потенціалом, у таких пацієнтів прогноз несприятливий, тому протипухлинне лікування має бути комплексне і пролонговане.

Лікувальна тактика при локалізації злоякісної пухлини на шкірі виличних дуг, скроневій, привушній або лобній ділянках – тобто в тих місцях, де немає вираженої тканинної основи, має узгоджуватися між радіологом і онкохірургом. При пухлинах  $>3$  см доцільно планувати на першому етапі променево-терапію (СВД 40-45 Гр.) з подальшим радикальним хірургічним втручанням і первинним або відстроченим пластичним закриттям операційної рани. Інший варіант – продовження променевої терапії до СВД 70 Гр має тимчасовий задовільний ефект. Рецидивний рак, який виникає через 6-12 місяців або через декілька років, є значно агресивнішим, інфільтрує прилеглі тканини в площині післяпроменевого рубця і нерідко руйнує верхньощелеповий суглоб та кістки на тлі пострадіаційного остеопорозу. У таких пацієнтів як проведення радикальної операції, так і пластичне заміщення операційного дефекту є досить складним завданням.

При плануванні пластичних операцій на волоській частині голови необхідно враховувати куполоподібну поверхню черепа, де площинна геометрія фігур переходить у сферичну, що вимагає продовження на 1,5-3,0 см довжини при виконанні транспозиційних клаптів. Однак від-

ношення довжини клаптя до його ширини не повинно перевищувати 4:1. Крім того, потрібно мати на увазі, що викроєні клапті ущільнюються на 15-20 % від розрахованої величини.

Ротаційне переміщення окципітально-темпорального шкірно-апоневротичного клаптя в напрямку до чола є більш ефективним для закриття великого дефекту, завдяки розправленню шийно-потиличної складки, що додає тканин при переміщенні в напрямку від потилиці до чола, чого не буває при переміщенні масиву тканин від чола до потилиці.

Дефекти після радикальних онкологічних операцій можуть бути успішно закриті шкірно-фасціальним язикоподібним клаптем із завушної ділянки по ходу тім'яної гілки поверхневої скроневної артерії, повноцінними шкірно-м'язовими клаптями на судинній ніжці з великого грудного і трапецієподібного м'язів, або вільним переміщенням шкірно-м'язових клаптів (у т.ч. з широкого м'яза спини) із застосуванням мікрохірургічної техніки судинних анастомозів [1, 2, 13, 14, 16].

Пластика мігруючими Філатовськими стеблами і методика місцевого нарощування тканин за допомогою імплантованого під сухожильний апоневроз експандера займають декілька місяців [2, 5, 6]. Беручи до уваги роль хронічної рани в розвитку рецидиву і метастазів злоякісної пухлини [8, 9], такі операції можуть плануватися лише в окремих випадках.

Перед кожним хірургічним етапом необхідно здійснювати цитоморфологічний контроль рани в центрі і по її краях на предмет можливого рецидиву раку.

Успішними онкопластичні операції вважаються тоді, коли переміщені тканини плавно стикаються з навколишніми тканинами, вписуються у конфігурацію кісток черепа, шви приховані в природних зморшках шкіри, відновлюється тактильна чутливість, наявний задовільний косметичний ефект [4, 5]. У таких випадках настає фізична і психологічна реабілітація пацієнта, відновлюється його працездатність.

Отже, радикальна операція, променева і хімотерапія призводять до формування зовнішніх дефектів, порушенню функції органів голови і шиї, інвалідації. Тому пластично-реконструктивним операціям, які виконуються одночасно з радикальною або з відстроченням на 2-4 тижні немає альтернатив. Не доцільно очікувати місяцями і роками для виключення рецидиву раку, за цей час настає повна дезадаптація пацієнта і можливість його повернення до активного життя стає мінімальною.

### Висновки

1. У хворих на злоякісні пухлини шкіри голови вибір методу пластики після радикальних онкологічних операцій залежать від локалізації, величини і глибини післяопераційного дефекту. Застосуванням транспозиційної пластики за методом Лімберга і Піка, ротаційної пластики окципітально-темпоральним клаптем, мостоподібного

клаптя на судинних ніжках, відстроченої автотдермопластики гранулюючих ран досягають оптимальних умов повноцінного закриття операційної рани із задовільними функціональними і косметичними наслідками.

2. Післяопераційні рани (лінійні та відкриті) слід вести за правилами ТІМЕ-концепту із використанням сучасних перев'язувальних матеріалів, що запобігає генералізації ранової інфекції, сприяє загоєнню лінійних швів первинним натягом, прискорює розвиток грануляційної тканини, зменшує у 2,2 раза місцеві ранові ускладнення.

3. Визначення мікробного спектра поверхні злоякісної пухлини і чутливості до антибіотиків напередодні хірургічного втручання є необхідним дослідженням для ціленаправленого вибору антибактеріальної терапії і профілактики інфекційних ускладнень після виконання онкопластичних операцій.

4. Хворі на рак шкіри з деструкцією кісток черепа і хворі на меланому шкіри стадії Т4 становлять найбільш тяжку категорію в прогностичному плані, з них відповідно 23,1 % і 37,5 % пацієнтів помирають від злоякісної інвазії менингеальних оболонок та метастатичного ураження головного мозку протягом перших 2-2,5 року.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження перспективно спрямувати на створення комп'ютеризованих індивідуальних моделей хірургічних втручань при різних локалізаціях пухлин шкіри голови та вивчення впливу нових перев'язувальних і шовних матеріалів на процеси загоєння ран у хворих після радикальних онкопластичних операцій.

### Література

1. Бурлаков А.С. Проблема выбора пластики в онкологии: микрохирургическая пересадка или традиционные методы? / А.С. Бурлаков, А.Н. Махсон // Вестн. Московского Онкологического Общества. – 2004. – № 6-8. – С. 7-8.
2. Васильев С.А. Пластическая хирургия в онкологии / С.А. Васильев. – Челябинск: Из-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2002. – 262 с.
3. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области. Руководство для врачей / Под ред. А.И. Неробеева, Н.А. Плотникова. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
4. Пластическая хирургия лица и шеи / В.И. Сергиенко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 328 с.
5. Соколов В.Н. Пластическая, реконструктивно-восстановительная и косметическая хирургия. Руководство для интернов и врачей / В.Н. Соколов, Д.С. Аветиков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 340 с.
6. Chang D.C.W. Forehead Reconstruction. Treatment & Management. – 2011 / D.C.W. Chang, A.D. Meyers: <http://emedicine.medscape.com/article/876876-treatment>

7. Dowsett C. TIME principles of chronic wound bed preparation and treatment / C. Dowsett, E. Ayello // Br. J. Nurs. – 2004. – Suppl. 13 (15). – S. 16-23.
8. The effect of surgical wounding on tumour development / S.O.P. Hofer, G. Molema, R.A. Hermens, H.J. Wanebo // Eur. J. Surg. Oncology. – 1999. – Vol. 25, № 3. – P. 231-243.
9. Schafer M. Cancer as an overhealing wound: An old hypothesis revisited / M. Schafer, S. Werner // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 9. – P. 628-638.
10. Smith V. Treatment of Facial Basal Cell Carcinoma: A Review / V. Smith, Sh. Walton // Journal of Skin Cancer. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-7.
11. TNM Classification of Malignant Tumours. 6<sup>th</sup> edition / L.H. Sobin and Ch. Wittekind, Eds. – Wiley-Liss, 2002. – 239 p.
12. TNM Classification of Malignant Tumours. 7<sup>th</sup> ed. / L. Sobin, M. Gospodarowicz, Ch. Wittekind, Eds. – Wiley-Blackwell, 2009. – 328 p.
13. Hill J.L. Microsurgical Reconstruction of Large, Locally Advanced Cutaneous Malignancy of the Head and Neck / J.L. Hill, B. Rinker // International J. of Surgical Oncology. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-5.
14. The role of free tissue transfer in the reconstruction of massive neglected skin cancers of the head and neck / M.K. Wax, B.B. Burkey, D. Bascom [et al.] // Archives of Facial Plastic Surgery. – 2003. – Vol. 5, № 6. – P. 479-482.
15. Giant basal cell carcinoma surgical management and reconstructive challenges / P.L. Lackey, L.A. Sargent, L. Wong [et al.] // Annals of Plastic Surgery. – 2007. – Vol. 58, № 3. – P. 250-254.
16. Wong C.H. Microsurgical free flap in head and neck reconstruction / C.H. Wong, F.C. Wei // Head and Neck. – 2010. – Vol. 32, № 9. – P. 1236-1245.
17. Belmahi A. Local flaps in the treatment of full thickness scalp defects secondary to advanced cutaneous malignancy. About 21 clinical cases / A. Belmahi, A.A. Oufkir // Ann. Chir. Plast. Esthet. – 2007. – Vol. 52 (6). – P. 569-576.

## ОНКОПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ ГОЛОВЫ

*И.И. Галайчук, И.С. Данилків, М.И. Домбрович*

**Резюме.** Проанализированы результаты онкопластических операций у 62 больных злокачественными опухолями кожи головы (54 – рак кожи на стадии T2-4, 8 – меланома кожи T4N0-2M0). Первичную пластику операционной раны было выполнено у 47 больных (76 %), отсроченную – у 15 больных (24 %). Клинически оценены способы онкопластических операций и определены наиболее целесообразные методы пластики. Местные осложнения наблюдали у 21,9 % больных, у которых послеоперационные раны велись традиционным способом, и в 10,0 % больных, у которых применяли TIME-концепт лечения ран. Бактериальные исследования с язвенной поверхности злокачественных опухолей показали нетипичную для кожи головы колонизацию микроорганизмов кишечной и синегнойной палочки.

Сделаны выводы, что выбор метода пластики после радикальных онкологических операций зависит от локализации, величины и глубины послеоперационного дефекта. Применением способов транспозиционной пластики, ротационной и мостовидной пластик, аутодермопластики достигают оптимальных условий полноценного закрытия операционной раны с удовлетворительными функциональными и косметическими последствиями. Определение микробного спектра с язвенной поверхности злокачественной опухоли накануне хирургического вмешательства необходимо для целенаправленного выбора антибактериальной терапии при онкопластических операциях.

**Ключевые слова:** рак кожи головы, меланома, онкопластическая хирургия.

## ONCOPLASTIC SURGERY IN PATIENTS WITH MALIGNANT SKIN TUMORS OF THE HEAD

*I.Y. Halaichuk, I.S. Danylkiv, M.I. Dombrovych*

**Abstract.** The results of oncoplastic surgeries were analyzed in 62 patients with malignant tumors of head of the skin (54 pts. – skin cancer at stage T2-4, and 8 pts. – cutaneous melanoma T4N0-2M0). Primary plasty of a surgical wound was performed in 47 patients (76,0 %), a delayed one in 15 patients (24,0 %). Different oncoplastic techniques were clinically evaluated and optimal plasty methods for a wound closure were determined. Local complications were observed in 21,9 % of the patients in the group with traditional wound care, and in 10,0 % of the patients in the group which used TIME-concept in wound treatment. Bacterial studies of the ulcerous surface of malignant tumors demonstrated an atypical colonization of microorganisms for the head skin of *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. It has been concluded that the choice of the method of plasty after radical cancer surgery depends on the location, size and depth of the postoperative defect. By applying methods of flap transposition, rotation-advancement and bridge flaps, and autodermplasty we achieved optimal conditions for an adequate closure of the operative wound with satisfactory functional and cosmetic consequences. A determination of the microbial spectrum on the ulcerous surface of the malignant tumor before surgery is a necessary research for a purposeful selection of antibacterial therapy during oncoplastic operations.

**Key words:** head skin cancer, melanoma, oncoplastic surgery.

State Medical University Named after I.Ya. Horbachevs'kyi (Ternopil, Ukraine)

Рецензент – доц. В.П. Унгурян

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 195-199

УДК 616.441-006.6-079.4-085.277.3

*В.Г. Дубинина, А.М. Москаленко, А.В. Антонюк, Н.А. Добровольский***ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Одесский национальный медицинский университет, Украина  
Одесский областной онкологический диспансер, Украина

**Резюме.** Несмотря на сравнительно небольшую распространённость в популяции (0,5-1,5 %), рак щитовидной железы представляет серьёзную и ещё не до конца решённую проблему [2]. В настоящее время дифференцированные формы рака щитовидной железы лечатся комбинированным методом с использованием хирургического вмешательства и послеоперационного

курса радиойодтерапии [5]. В данном ретроспективном исследовании подтверждена эффективность используемой в настоящее время схемы лечения дифференцированного рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, радиойодтерапия.

**Введение.** Рак щитовидной железы представляет значительную медицинскую и социальную проблему, несмотря на сравнительно небольшое распространение (0,5-1,5 % от всей онкопатологии). Радиоактивное облучение в детском возрасте, чрезмерная гормональная стимуляция со стороны гипофиза, вызванная недостаточным поступлением йода с водой и пищей, наследственная предрасположенность служат причинами рака [1, 4, 6,].

Существуют следующие виды злокачественных опухолей щитовидной железы: папиллярная, фолликулярная, медуллярная, анапластическая карциномы, которые составляют 98 % от всех злокачественных тиреоидных новообразований [7, 9].

Папиллярный рак является высокодифференцированной злокачественной опухолью, составляющая 60 % от общего числа опухолей щитовидной железы [8]. При папиллярной карциноме микрометастазы патогистологически определяются в 45-70 % случаев в контрлатеральной доле щитовидной и регионарных лимфатических узлах [10].

Фолликулярная карцинома высокодифференцированная злокачественная опухоль с характерным отдалённым метастатическим поражением костей и легких.

Медуллярная карцинома составляет от 3 до 12% от всех карцином щитовидной железы, обладает выраженными инвазивными свойствами – распространяется в капсулу, окружающую ткань железы, и сосуды. Регионарное метастазирование происходит более 70% случаев, отдалённое – в 35% случаев.

Анапластическая карцинома инфильтрирует одну или обе доли щитовидной железы вместе с прилежащими анатомическими образованиями шеи. Часто отмечается одно- или двустороннее поражение шейных лимфатических узлов.

**Цель исследования.** Определить эффективность существующей стандартной схемы лечения рака щитовидной железы.

**Материал и методы.** При исследовании выполнялся ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 19 диспансерных больных (13 женщин и 6 мужчин), проходивших

лечение по поводу рака щитовидной железы в 2010-2011 году в Одесском областном онкологическом диспансере. На первом этапе 17 больным выполнялась эпифасциальная тиреоидэктомия, а одной пациентке, учитывая распространённость опухолевого процесса и сопутствующую соматическую патологию – паллиативная субтотальная тиреоидэктомия. В трёх случаях после хирургического лечения при подозрении на наличие метастатического поражения лимфоузлов шеи, тиреоидэктомия была дополнена срединной лимфодиссекцией шеи (при гистологическом исследовании метастазы в удалённой клетчатке выявлены не были). Ещё в трёх случаях, когда в предоперационном периоде у больных были выявлены множественные метастазы в лимфоузлы глубокой яремной цепи, одновременно с тиреоидэктомией была выполнена односторонняя футлярно-фасциальная лимфадэктомия шеи (2 случая) и радикальная лимфаденэктомия шеи (1 случай). Наличие метастазов в удалённых лимфоузлах было подтверждено гистологически. С диагнозом папиллярный рак было пролечено 12 больных, по поводу фолликулярного – 7. Больных с медуллярным и недифференцированным раком в 2010 и 2011 году отмечено не было. На втором этапе лечения, спустя 14-68 дней после операции всем больным проводилась радиойодтерапия  $I^{131}$  в дозе от 4 до 6 тысяч МБк. Контрольная скintiграфия проводилась в сроки от 6 до 12 месяцев после проведения курса радиойодтерапии. Ультрасонография проводилась от 1 до 3 раз за время наблюдения. Все пациенты получают гормонозаместительную и иммуносупрессивную терапию левотироксином натрия (L-тироксин, эутирокс) в дозе от 100 до 150 мг в сутки.

Среди 13 исследуемых женщин с I стадией рака щитовидной железы проходили лечение пять пациенток, со II – четыре, с III – три и с IV стадией – одна больная. У 8 женщин была верифицирована папиллярная, а у пяти – фолликулярная карцинома щитовидной железы.

Среди шести исследуемых мужчин с I стадией рака щитовидной железы проходил лечение один пациент, со II – три и с III стадией – два



больных. У четырех была верифицирована папиллярная, а у двух – фолликулярная карцинома щитовидной железы.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Согласно нашим данным, среди пролеченных пациентов мужчины составили 31,6 %, женщины – 68,4 %. Распределение морфологических форм рака у больных, получавших лечение в Одесском ООД в 2010-2011 годах, выглядит следующим образом: папиллярный рак – 63 %, фолликулярный рак – 37 %, что согласовывается с данными литературы.

Контрольная скинтиграфия, проведенная всем наблюдаемым больным в сроки от 6 до 12 месяцев после проведения курса радиоiodтерапии, накопления радиофармпрепарата в типичном месте расположения щитовидной железы, лёгких и костях скелета не выявила. Контрольная ультрасонография лимфоузлов шеи и печени, выполненная всем больным от 1 до 3 раз за время наблюдения, также не выявила очагов метастатического поражения. Это свидетельствует о полной элиминации ткани щитовидной железы, достигнутой хирургическим вмешательством (тиреоидэктомией) вместе с последующей радиоiodтерапией.

Таким образом, в сроках наблюдения от шести месяцев до двух лет и трех месяцев с момента завершения специального лечения, по нашим данным все пациенты без признаков рецидива заболевания, регионарного и отдаленного метастазирования (в том числе и пациентка, которой была выполнена паллиативная субтотальная тиреоидэктомия из-за тяжёлого общего состояния). А значит, вопреки рекомендации некоторых авторов [3] выполнять гемитиреоидэктомию у больных при наличии солитарной опухоли, размерами до 2 см (T1), при отсутствии достоверных до- и интраоперационных данных о поражении регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, выполнение тиреоидэктомии больным при I стадии высококодифференцированного рака щитовидной железы мы считаем обоснованным. Учитывая мультифокальное развитие рака щитовидной железы, считаем выполнение органосохраняющей операции нецелесообразным. Гемитиреоидэктомия, сохраняя пациенту часть органа и тиреоидную функцию, тем не менее, не избавляет его от необходимости гормональной супрессии. А, кроме того, выполнение гемитиреоидэктомии будет служить препятствием для проведения больному послеоперационной терапии радиоактивным йодом и последующего наблюдения с использованием самого высокочувствительного маркера персистенции заболевания – тиреоглобулина (ТГ).

Проведение больному комбинированного специального лечения в объёме экстрафасциальной тиреоидэктомии с послеоперационным курсом радиоiodтерапии не вызывает существенного ухудшения качества жизни в сравнении с пациентом, перенесшим одну только гемитиреоидэкто-

мию. У пациентов, перенесших гемитиреоидэктомию, препараты левотироксина применяются только для гормональной супрессии и, зачастую, в неадекватных дозировках. Не разработаны чёткие рекомендации по срокам и дозам приёма препаратов левотироксина у больных, перенесших гемитиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы [3]. Можно предположить, что риск развития рецидива опухоли выше у пациентов, перенесших гемитиреоидэктомию, чем у перенесших тиреоидэктомию с послеоперационным курсом радиоiodтерапии. Не секрет, что и у пациента рано или поздно может появиться «соблазн» уменьшить дозу или вообще прекратить приём L-тироксина - «ведь и так всё хорошо». Мы порой констатируем это при контрольных осмотрах. А ведь при прекращении гормональной супрессии возрастет уровень тиреотропного гормона в крови, что, в свою очередь, может привести к рецидиву заболевания в оставшейся доле, метастазированию опухоли в лимфоузлы шеи и неминуемой операции (уже второй – при изначально возможном выполнении единственной).

Комбинированное лечение высококодифференцированных форм рака щитовидной железы, включающее в себя тиреоидэктомию (при необходимости дополняющуюся лимфодиссекцией) с последующей радиоiodтерапией действительно является эффективным и обеспечивает полное удаление опухоли.

#### **Вывод**

Используемая в Одесском областном онкологическом диспансере схема лечения дифференцированных раков щитовидной железы является высокоэффективной, согласуется с современными мировыми стандартами лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы и обеспечивает полное удаление опухоли с удовлетворительными результатами лечения в сроках наблюдения за больными до двух лет и трёх месяцев.

#### **Перспективы дальнейших исследований**

Дальнейшее наблюдение за пролеченными в 2010-2011 годах больными и включение в исследование больных, пролеченных по поводу рака щитовидной железы в Одесском областном онкологическом диспансере в 2012 году.

#### **Литература**

1. Богданова Т.И. Патология щитовидной железы у детей (атлас) / Т.И. Богданова, В.Г. Козырицкий, Н.Д. Тронько. – К.: Чернобыльинтеринформ, 2000. – 158 с.
2. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А. Валдина // Руководство. 3-е изд. – СПб.: Питер, 2006. – 240 с.
3. Тронько Н.Д. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы) / Н.Д. Тронько, Т.И. Богданова. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – 200 с.

4. Шлюмберже М. Опухоли щитовидной железы / М. Шлюмберже, Ф. Пачини. – Paris: Nuclear, 1999. – 345 с.
5. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence / S. Acharya, K. Sarafoglou, M. LaQuaglia [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 10. – P. 2397-2403.
6. Clinicopathologic analysis of 487 thyroid tumors / X.X. Cao, L.X. Gao, X. Wu [et al.] // Chung Hua Chung Liu Tsa Chih. – 1987. – Vol. 9, № 5. – P. 362-364.
7. Age-dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue / A. Faggiano, J. Coulot, N. Bellon [et al.] // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45, № 2. – P. 232-237.
8. Gimm O. Thyroid cancer / O. Gimm // Cancer Lett. – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 143-156.
9. Latency period of thyroid neoplasia after radiation exposure / S. Kikuchi, N.D. Perrier, P. Ituarte [et al.] // Ann. Surg. – 2004. – Vol. 239, № 4. – P. 536-543.
10. Cold thyroid nodules show a marked increase in proliferation markers / K. Krohn, I. Stricker, P. Emmrich [et al.] // Thyroid. – 2003. – Vol. 13, № 6. – P. 569-575.

### ДОСВІД КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ФОРМ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

*В.Г. Дубініна, О.М. Москаленко, О.В. Антонюк, М.А. Добровольський*

**Резюме.** Незважаючи на порівняно невелику поширеність у популяції (0,5-1,5 %), рак щитоподібної залози становить серйозну, і ще не до кінця вирішену проблему. На даний час диференційовані форми раку щитоподібної залози лікуються комбінованим методом із використанням хірургічного втручання та післяопераційного курсу радіоїодотерапії. У даному ретроспективному дослідженні підтверджено ефективність використовуваної в даний час схеми лікування диференційованого раку щитоподібної залози.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, тиреоїдектомія, радіоїодотерапія.

### EXPERIENCE OF COMBINED TREATMENT FOR DIFFERENTIATED FORMS OF THYROID CANCER

*V.G. Dubinina, A.M. Moskalenko, A.V. Antonyuk, N.A. Dobrovolsky*

**Abstract.** Despite of a comparatively low rate of prevalence in the population (0,5-1,5 %), thyroid carcinoma represent a serious, and not yet fully solved problem. Nowadays, differentiated forms of thyroid cancer have been treated with a combined method, using surgical interference and a postoperative course of radioiodine therapy. This retrospective study confirms the effectiveness of the currently utilized regimen of differentiated thyroid carcinoma management.

**Key words:** thyroid cancer, thyroidectomy, radioiodine therapy.

National Medical University (Odessa, Ukraine),  
Regional Oncological Dispensary (Odessa, Ukraine)

Рецензент – доц. Б.І. Шумко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 200-202

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

УДК 616.311- 006:615.454.1

В.В. Іщенко

## МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФОТОТЕРАПІЇ ПРИЛАДОМ UFL-122 У КОМБІНАЦІЇ З ГЕЛЕМ «СОЛКОСЕРИЛ» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ СТАНІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ГУБ (ЕРОЗІЇ, ТРІЩИНИ, ВИРАЗКИ, ЩО ДОВГО НЕ ЗАГОЮЮТЬСЯ)

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

**Резюме.** У роботі досліджені спектри світлового випромінювання багатофункціонального апарата UFL-122, фірми «Люкс-Дент», м. Київ. Зумовлена можливість використання джерела світла UFL-122 для фототерапії із солкосерилом (гель) передракових станів слизової оболонки порожнини рота та губ (ерозії, тріщини,

виразки, що довго не загоюються). Вивчена поглинальна здатність гелю солкосерил і його оптична густина.

**Ключові слова:** оптичне випромінювання, світлопропускання, оптична густина, коефіцієнт поглинання, фотоелектричний колориметр, довжина хвилі.

**Вступ.** З появою квантових генераторів, які дають потужне, монохроматичне когерентне, поляризоване світло, почалася розробка і впровадження різноманітних оптичних методів у медичну практику. Крім лазерного випромінювання, непоганий терапевтичний ефект можна отримати і за допомогою квазімонохроматичного світла [8].

Фототерапія ґрунтується на фотобіологічних процесах. Одним із її різновидів є фотодинамічна терапія (ФДТ) [7]. Антибактеріальна ФДТ ефективно використовується для лікування інфекційно-запальних процесів тканин періодонта [1, 4], а також кореневих каналів, пародонтальних кишень, при періімплантатах, глибоких каріозних уражень [2, 3, 6].

При використанні методів фототерапії для досягнення необхідного терапевтичного ефекту необхідно підібрати світло певної довжини хвилі і забезпечити його доступ до тканин, що потребують терапевтичного впливу [5]. При цьому важливо знати ефективні довжини хвиль, при яких система максимально адсорбує світлову енергію і, як наслідок, генерує вільні радикали, що, у свою чергу, впливає на хімічні реакції та біологічні процеси.

Таким чином, важливе значення у фототерапії має абсорбція світла. З одного боку, позитивний ефект буде кращим при більшому поглинанні світлової енергії, але з іншого, – менше світла буде проникати до тканин, розміщених глибше, що знижуватиме лікувальний ефект.

В абсорбційній колориметрії здійснюють вимірювання коефіцієнта пропускання  $\tau$

$\tau = \frac{I}{I_0}$ , де  $I$  – інтенсивність світла, що пройшло крізь об'єкт,  $I_0$  – інтенсивність падаючого паралельного пучка променів) та оптичну густину середовища  $D$  ( $D = \lg \frac{1}{\tau}$ ) у вузьких інтервалах довжин хвиль світла.

В основі колориметричного аналізу лежить закон Бугера-Ламберта-Бера, згідно з яким інтенсивність пучка на виході із шару речовини визначається за формулою:

$$I = I_0 e^{-k_\lambda h}$$

де  $h$  – товщина шару речовини;  $k_\lambda$  – коефіцієнт поглинання, який залежить від довжини хвилі падаючого світла, хімічної природи і стану речовини, але не залежить від його інтенсивності.

У стоматологічних клініках використовується прилад UFL-122, джерела світлового потоку в якому є кварцово-галогенна лампа Philips (13164) потужністю 200 Вт. Система інтерференційних фільтрів дає можливість виділити необхідні ділянки спектра і максимально поглинути інші складові, у тому числі ультрафіолетового та інфрачервоного діапазонів. Вона забезпечує оптичне випромінювання в п'яти різних спектральних діапазонах видимої ділянки спектра. Аналіз спектра випромінювання показує, що максимум для UF фільтра відповідає  $\lambda=487$  нм, для G –  $\lambda=567$  нм, для R –  $\lambda=602$  нм. Інтенсивність або густина потоку на виході світловода може лежати в межах 50-300 мВт/см<sup>2</sup> – для червоного та 100-1300 мВт/см<sup>2</sup> – для помаранчевого світла.

**Мета дослідження.** Вивчити абсорбцію світла пошкодженою слизовою оболонкою при лікуванні передракових станів слизової оболонки порожнини рота та губ (ерозії, тріщини, виразки, що довго не загоюються) без використання та з використанням солкосерилу (гель). Оцінити зміну інтенсивності червоного та помаранчевого світла з глибиною проникнення його в тканини пошкодженої слизової оболонки. Обґрунтувати можливість використання UFL-122 як джерела світла для здійснення фототерапії.

**Матеріал і методи.** Для визначення коефіцієнта пропускання тканини слизової оболонки виготовлено, за стандартною технологією, спеціальні зразки. Вони являли собою зрізи тканин, взятих на рівнях 1мм, 2,5мм, 4,5мм, товщиною від 4 до 40мкм, поміщені на предметних скельцях. Досліджувалися тканини двох видів, що являли собою плоскоклітинну з ороговінням (злякисні) та розростання щільної з'єднувальної тканини з м'яковогнищевид-

ми плазмоцитарними інфільтратами і крововиливами без пухлинного росту (доброякісні). Експеримент здійснювали на базі фотоелектричного колориметра ФЭК-2, який дає можливість провести дослідження на вузьких спектральних інтервалах із максимумами, що відповідають довжинам хвиль 400, 440, 490, 540, 590, 670, 750 нм. Пучок світла обмежували діафрагмою і поміщали на його шляху предметне скельце без зрізу тканини. Змінюючи чутливість вимірювального приладу, встановлювали стрілку на максимум шкали. На шляху світлового променя поміщали досліджуваний зразок і фіксували показ вимірювального приладу – коефіцієнт пропускання  $\tau$  тканини. Аналогічно проводили експеримент із солкосерилом, поміщаючи його в стандартні кювети приладу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Залежності коефіцієнта пропускання від довжини хвилі для доброякісних тканин на зрізах однакової товщини, взятих на трьох рівнях представлені на рис. 1 а, для злоякісних тканин – на рис. 1 б. Максимум поглинання для всіх досліджуваних тканин відповідає інтервалу довжин хвиль 500-700 нм з максимумом при 550 нм. Суттєвих відмінностей у характері поглинання доброякісних і злоякісних тканин не виявлено. На рис. 1 в показана залежність коефіцієнта пропускання від довжини хвилі для шару солкосерилу товщиною 2мм. Поглинання світла є незначним і явно не залежить від довжини хвилі.

Порівнюючи спектри поглинання, можна дійти висновку, що більший ефект буде досягнуто при опроміненні світлом в інтервалі довжин

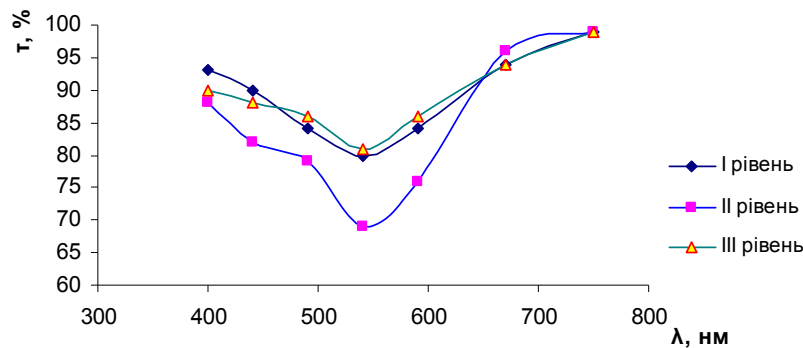


Рис 1а. Графік залежності коефіцієнта пропускання від довжини хвилі для тканин із доброякісними утвореннями

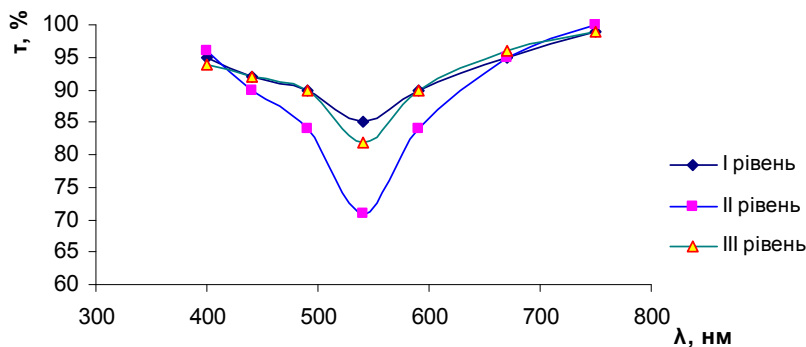


Рис 1б. Графік залежності коефіцієнта пропускання від довжини хвилі для тканин із злоякісними утвореннями

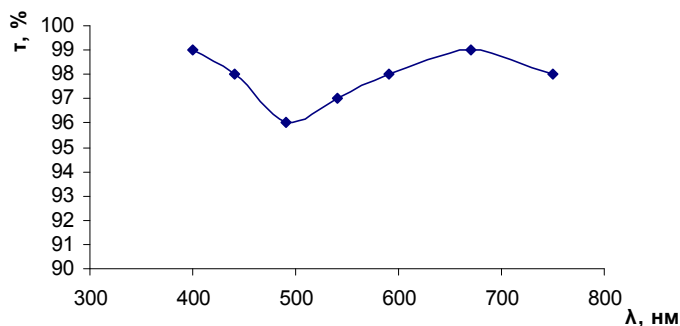


Рис 1в. Графік залежності коефіцієнта пропускання від довжини хвилі для солкосерилу

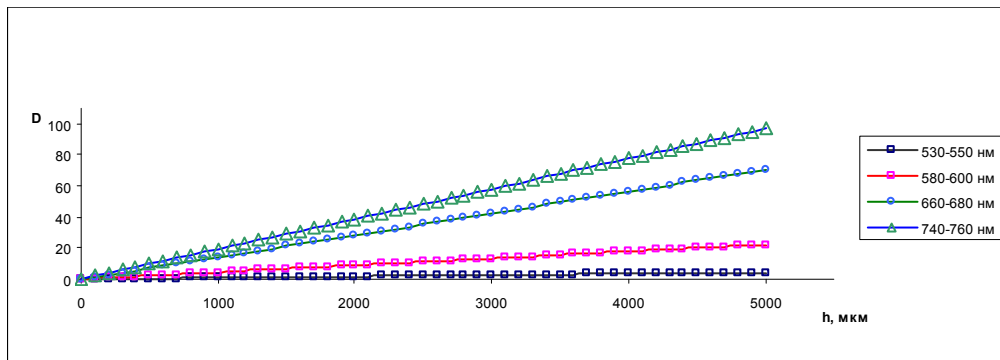


Рис. 2. Графік залежності густини (D) тканин слизової оболонки від товщини шару (h) для довжини хвиль у чотирьох інтервалах

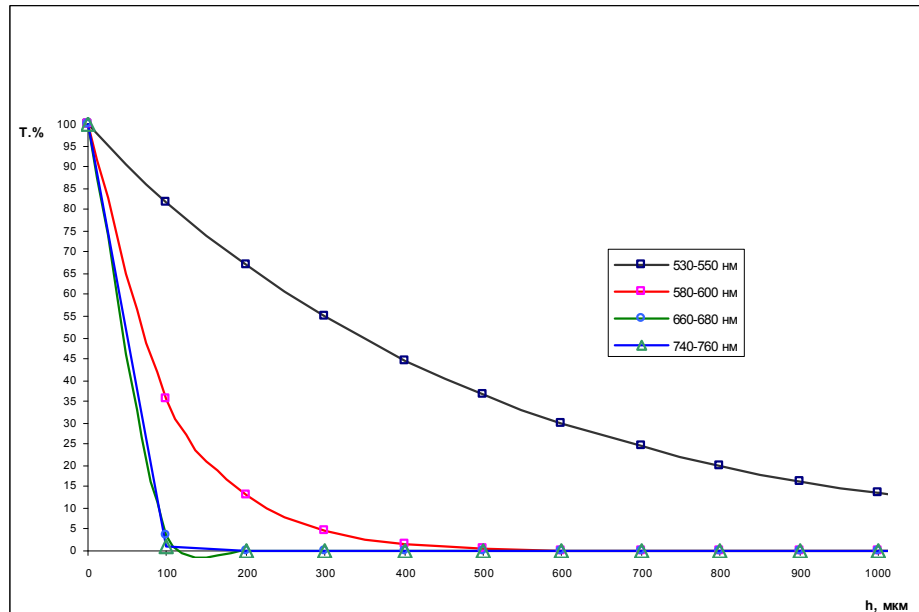


Рис. 3. Графік залежності коефіцієнта пропускання (T) тканин слизової оболонки від товщини шару (h) для довжини хвиль у чотирьох інтервалах

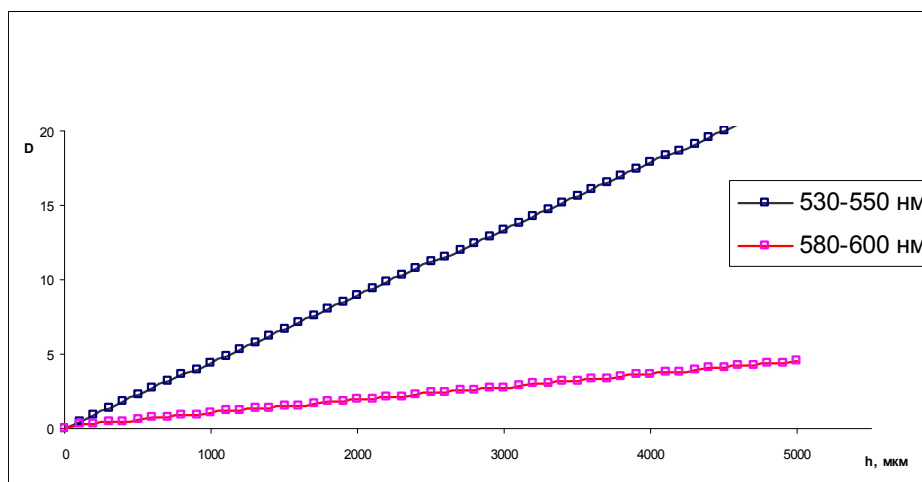


Рис. 4. Графік залежності оптичної густини (D) тканин слизової оболонки від товщини шару (h) без солкосерилу та із солкосерилом для інтервалу довжини хвиль 660-680 нм

хвиль 550-650нм, що має кольори від жовто-зеленого до червоного.

При дослідженні залежності поглинання світла від товщини шару зляксісних і доброякісних тканин, взятих на різних рівнях із використанням однакових світлофільтрів колориметра, не виявлено сут-

тєвих відмінностей у характері поглинання. На рис. 2 представлені графіки, що показують залежність оптичної густини речовини D від товщини h шару речовини, у мікрометрах для довжин хвиль, що належать до чотирьох спектральних інтервалів. З рисунка видно, що при зменшенні довжини хвилі

оптична густина середовища зростає швидше зі збільшенням глибини проникання світла.

Залежності коефіцієнта пропускання тканин слизової оболонки від товщини поглинаючого шару для різних довжин хвиль представлені на рис.3. Аналізуючи їх, можна сказати, що при проходженні світла червоного кольору шару тканини товщиною 1 мм його інтенсивність зменшується приблизно в 10 раз, а інтенсивність зеленого світла зменшується в 10 раз вже на відстані 100 мкм.

Отже, проникна здатність світла залежить від довжини світлової хвилі і є найбільшою для світла червоного кольору. Це дає можливість використовувати як джерело світла квазімонохроматичне світло червоного кольору приладу UFL-122, максимум випромінювання якого припадає на довжину хвилі  $\lambda=602$  нм.

За усередненими даними експерименту на рис. 4 подано графіки залежності оптичної густини від товщини шару доброякісних і злроякісних тканин із використанням та без використання солкосерилу для спектрального інтервалу 660-680 нм. З графіків видно, що уведення солкосерилу дещо зменшує поглинання світла верхніми шарами тканин, що забезпечує проникнення його до більш глибоких шарів.

#### Висновки

1. Суттєвих відмінностей у характері поглинання доброякісних і злроякісних тканин, взятих на різних рівнях, не виявлено.

2. Більше поглинання світла спостерігається в інтервалі довжин хвиль 550-650нм, що має кольори від жовто-зеленого до червоного.

3. Із зростанням товщини шару лінійно збільшується оптична густина речовини для обох видів тканин.

4. При зменшенні довжини хвилі оптична густина швидше зростає зі збільшенням товщини шару тканини.

5. Уведення солкосерилу дещо зменшує поглинання світла верхніми шарами тканин.

6. Червоне світло є більш проникним, тому для здійснення фототерапії може бути використаним червоне і помаранчеве світло приладу UFL-122.

**Перспективи подальших досліджень.** Для лікування передракових станів слизової оболонки

порожнини рота і губ доцільним є використання джерела світла UFL-122 у комплексі з гелем солкосерил при використанні хвиль у діапазоні червоного та помаранчевого світла.

#### Література

1. Иванов К.Н. Антимикробное действие излучение гелий-неонового лазера на микрофлору корневых каналов, сенсibilизированную метиленовой синью, при хронических периодонтитах: автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.мед.н.: спец. 03.00.07: спец. 14.00.21 / К.Н. Иванов. – М.: РГБ. – 23 с.
2. Бонсор С. Дж. Современные возможности клинического применения фотоактивируемой дезинфекции в реставрационной стоматологии / С.Дж. Бонсор, Байона Дж.Пирсон // Клини. стоматол. – 2006. – № 4. – С. 20-24
3. Микробиологическая оценка фотоактивируемой дезинфекции в эндонтологии / С.Дж. Бонсор, Р. Ниноп, Т.М. Райд [и др.] // Стоматолог Инфо. – 2007. – № 01. – С. 22-26.
4. Хэммсфар Пол. Д. Технология светового отверждения: прошлое, настоящее и будущее / Пол Д.Хэммсфар, Майкл Т.О'Коннор, Ксюлинг Ванг // Дент Арт. – 2006. – №3. – С. 64-67.
5. Петрушенко Д.К. Стоматологичні фотополімеризатори / Д.К. Петрушенко // Нов. стоматол. – 1998. – № 1. – С. 52-54.
6. Ламбрехт Пол. Фотоактивируемая дезинфекция – пейнбол-терапия в эндонтологии. IV Форум стоматологів СНД / Пол Ламбрехт // Дент Арт. – 2007. – № 1. – С. 65-66.
7. Страданко Е.Ф. Роль фотодинамической терапии в лечении злокачественных опухолей головы и шеи. Фотодинамическая терапия: материалы III Всероссийского симпозиума / Е.Р. Страданко, И.А. Марничев, М.В. Рябов. – М., 1999. – С. 92-95.
8. Деякі аспекти застосування фотоактивованої дезінфекції корневих каналів зубів. Фотобіологія і фотомедицина / А.К. Ніколішин, Ю.В. Сідаш, В.І. Доценко [та ін.] // Міжнар. наук.-прак. ж. – Харків, 2009. – Т. 4, № 2, 3. – С. 23-28.

### ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОТЕРАПИИ АППАРАТОМ UFL-122 В КОМБИНАЦИИ С ГЕЛЕМ «СОЛКОСЕРИЛЬ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ГУБ (ДОЛГО НЕ ЗАЖИВАЮЩИЕ ЭРОЗИИ, ТРЕЩИНЫ, ЯЗВЫ)

*В.В. Ищенко*

**Резюме.** В работе исследованы спектры светового излучения многофункционального аппарата UFL – 122 фирмы “Люкс-Дент”, г. Киев. Обусловлена возможность использования источника света UFL – 122 для фототерапии с солкосерилем (гель) предраковых состояний слизистой оболочки полости рта и губ (долго не заживающие эрозии, трещины, язвы) Изучена поглощающая способность геля солкосерил и его оптическая плотность.

**Ключевые слова:** оптическое излучение, светопропускание, оптическая плотность, коэффициент поглощения, фотоэлектрический калориметр, длина волны.

**POSSIBILITIES OF USING PHOTOTHERAPY BY MEANS OF THE UFL-122 DEVICE  
IN COMBINATION WITH THE 'SOLKOSERYL' GEL TO TREAT PRECANCEROUS  
CONDITIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY AND LIPS  
(EROSIONS, FISSURES, ULCERS THAT DO NOT HEAL FOR A LONG TIME)**

*V.V. Ishchenko*

**Abstract.** The paper investigates the spectra of the luminous radiation of multi-functional apparatus-UFL-122 of the Lux-dent company, the city of Kyiv. A possibility of using the sour of light of UFL-122 for phototherapy with Solcoseryl (gel) of precancer conditions of the mucous coat of the oral cavity and lips (erosions, fissures, ulcers that do not heal for a long time) is stipulated. The absorbing capacity of the Solcoseryl gel and its optic density have been studied.

**Key words:** optic radiation, translucence, optic density, absorption factor, photoelectric colorimeter, wave length.

HSEE "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava, Ukraine)

Рецензенти: проф. О.Б. Беліков,  
доц. Н.Б. Кузняк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 203-207

Надійшла до редакції 27.06.2012 року

© В.В. Іщенко, 2012

УДК 616.31-006.6-089.17

*М.П. Комский, И.Н. Бондаренко, Н.В. Гуторова, О.В. Колесник, К.О. Кочет*

**НОВЫЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ДНА ПОЛОСТИ РТА**

КП «Днепропетровская государственная медицинская академия», Украина

**Резюме.** Предложен безопасный метод неоадьювантной внутриартериальной регионарной лимфотропной полихимиотерапии, как элемент комплексного лечения у больных с местнораспространенным раком дна полости рта, который позволяет с высокой эффек-

тивностью осуществлять комплексное лечение этого контингента.

**Ключевые слова:** внутриартериальная лимфотропная химиотерапия, неоадьювантная полихимиотерапия.

**Введение.** Проблема лечения рака челюстно-лицевой области все еще далека от своего разрешения [1]. В течение последних десятилетий в процессе разработки новых методик комбинированного лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи велся поиск наиболее активных противоопухолевых препаратов. В большом числе клинических работ показана высокая эффективность цисплатина и 5-фторурацила в различных режимах введения и, в настоящий момент, это одно из наиболее часто используемых сочетаний химиопрепаратов в комплексной терапии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта [2].

Целью применения химиопрепаратов, как в самостоятельном варианте, так и в различных комбинациях и сочетаниях с хирургическим и лучевым лечением, является, прежде всего, усиление воздействия на первичный опухолевый очаг и регионарные метастазы с возможным сохранением анатомической функции пораженного органа [3, 4].

Успех химиотерапии зависит во многом не только от высокой активности применяемого препарата, чувствительности к нему опухоли, но и от длительности сохранения оптимальной терапевтической концентрации химиопрепарата в очаге поражения [5].

Поиск наиболее рациональной и простой методики лечения, позволяющей добиться высокого процента излечений при минимальных осложнениях, является важной и актуальной задачей.

**Цель исследования.** Улучшить результаты лечения больных местнораспространенным раком дна полости рта за счет создания безопасного метода внутриартериальной регионарной лимфотропной полихимиотерапии, как элемента комплексного лечения этой категории больных.

**Материал и методы.** Учитывая селективное строение артериальной кровеносной сосудистой системы в челюстно-лицевой области, позволяющее регионарно насыщать ткани медикаментозными препаратами, наиболее перспективным является создание регионарных методов на основе локального внутрисосудистого введения препаратов.

В последние годы появились экспериментальные исследования ученых [6], обосновывающие новое направление в лимфотропной терапии – внутриартериальную регионарную лимфотропную терапию.

Для осуществления регионарного внутриартериального введения лекарственных растворов через катетер применяли различные приспособления от шприца до использования громоздких и дорогих инфузоматов, которые ограничивали перемещение больного в процессе инъекции.

К сожалению, клиническое применение метода ограничивает то, что он не лишен общего недостатка всех инъекционных способов введения лекарственных препаратов через ветви артериальных сосудов: не исключается возможность разрыва стенки сосудов и формирование экстравазатов, что при лечении патологии в ряде топографо-анатомических областей, например, челюстно-лицевой области, приводит к развитию существенных постинъекционных осложнений, вплоть до некроза окружающих сосуды тканей. Для изучения параметров, обеспечивающих безопасное введение лекарственных препаратов в ветви наружной сонной артерии, нами был сконструирован инфузодат, позволяющий измерить артериальное давление прямым методом перед началом введения и задавать последующие параметры проведения инфузии [7]. Использование этого прибора позволило определить среднединамическое артериальное давление в наружной сонной артерии, которое составляло  $94,59 \pm 2,21$  мм рт.ст.

Нами разработан оригинальный метод внутриартериальной регионарной лимфотропной терапии, защищенный патентами [8].

Сущность способа заключается в том, что катетеризируют артериальный сосуд, питающий опухоль, измеряют исходное давление в сосуде в области инъекции, а затем осуществляют длительную внутриартериальную инфузию лекарственного раствора под давлением, превышающим исходное на 10-15 мм рт.ст.

С целью обоснования оптимальных величин давления, при котором следует проводить введе-

ние в сосуды регионарной зоны лекарственного раствора, а также выяснения функциональных и морфологических изменений в тканях инфузируемой зоны, на животных после катетеризации язычной артерии проведены исследования тканей языка после введения изотонического раствора хлорида натрия при различных значениях давления, превышающих исходное в сосуде.

При этом в эксперименте установлено следующее: при превышении инъекционного давления на 10-15 мм рт.ст. у исследованных животных клинических и морфологических признаков повреждения тканей регионарной зоны не выявлено [9].

Таким образом, предлагаемая методика позволяет проводить внутриартериальную инфузию лекарственных растворов в инфузируемой зоне на уровне, близком к физиологическому давлению, благодаря чему удается в 100 % случаев избежать дополнительных расстройств микроциркуляции и осложнений в виде разрывов сосудов и некрозов окружающих тканей, предупредить тромбообразование в регионарной зоне при многократном введении лекарственных растворов.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

За период с 2008 по 2011 гг. в клинике хирургии патологии головы и шеи проведено комплексное лечение 12 больных, у которых морфологически подтвержден плоскоклеточный рак дна полости рта III стадии, II клинической группы.

Разработана безопасная методика неоадьювантной регионарной внутриартериальной лимфотропной химиотерапии по следующей схеме: через по-

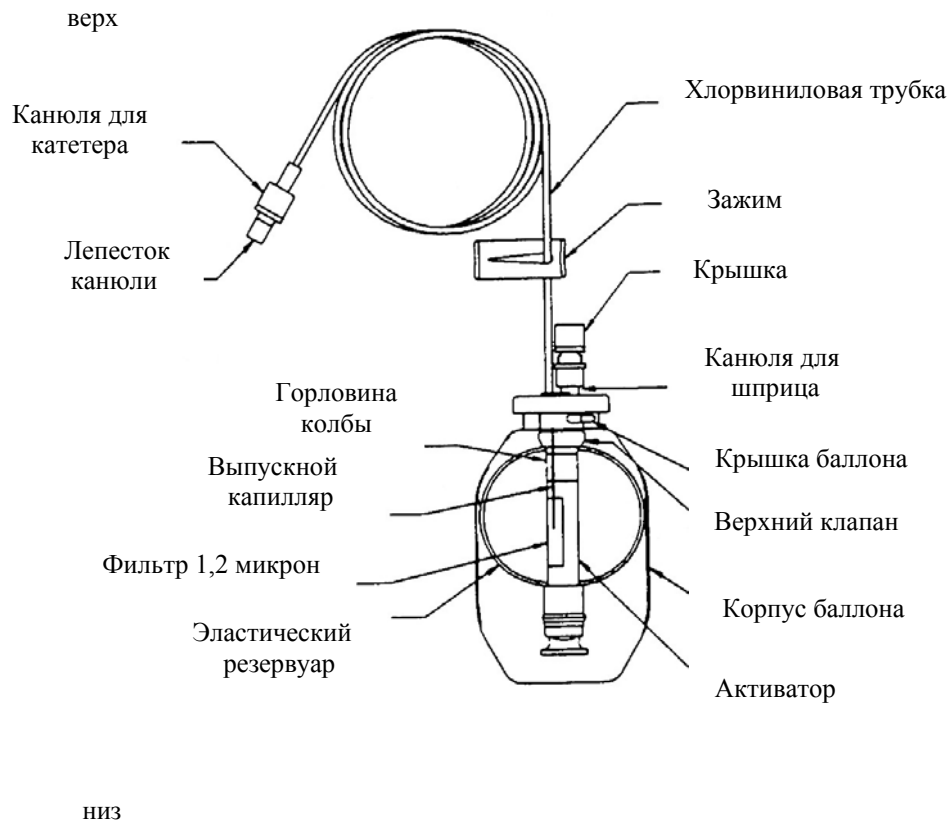


Рис 1. Помпа инфузионная INFUSOR LV10 (Baxter, США)





А – инфузор пустой



Б – инфузор заполненный

Рис 2. Помпа инфузионная INFUSOR LV10 (Baxter, США). Емкость 250-275мл. Скорость инфузии 10 мл/час. Срок введения раствора в артерию 25 часов

верхностную височную артерию ретроградно вводят катетер и продвигают его в наружную сонную артерию на глубину 8-9 см, считая от козелка уха, после чего лекарственный инфузат подается через катетер в сосудистое русло с помощью инфузионного аппарата собственной конструкции [8], который позволяет измерить исходное давление в сосуде прямым методом и провести длительную инфузию лекарственных растворов в регионарную зону под задаваемым инфузионным давлением.

Установлено, что максимальное значение среднестатистического давления в наружной сонной артерии составило  $94,59 \pm 2,21$  мм рт.ст., а время проведения каждой инфузии при параметрах давления  $109,59 \pm 2,21$  мм рт.ст. не превышало 4 часов при объеме вводимого раствора до 400 мл. Таким образом, подача раствора в наружную сонную артерию с объемной скоростью, не превышающей 100 мл/час, не приводит к морфологическим изменениям на уровне микроциркуляторного русла и тромбированию сосудов, что позволяет осуществлять инфузию на протяжении длительного времени.

Условия реализации предлагаемой методики совершенно изменились в связи с появлением помпы инфузионной INFUSOR LV10 (Baxter, США). Устройство помпы инфузионной представлено на рис.1. Помпа инфузионная для длительной инфузии имеет небольшой размер, малый вес и не требуют никаких приводов для работы.

Мы использовали помпу инфузионную Intermate LV-10 (рис. 2) для длительной инфузии, объемная скорость которой 10 мл/час, продолжительность – 24 часа, максимальный объем – 250 мл. По мере убыли инфузата его можно с помощью шприца добавлять, не прекращая процедуры. Этот тип инфузоров применяется для инфузии цитоста-

тиков, противовирусных препаратов, антибиотиков, фунгицидных средств, иммунодепрессантов и других лекарственных препаратов при лечении многих заболеваний. Один и тот же инфузор у конкретного больного можно использовать на протяжении многодневного курса лечения.

Технология лечения. Больному проводят два курса неоадьювантной полихимиотерапии, затем оперативное вмешательство: операция Крайля на стороне поражения и резекция первичного очага в пределах здоровых тканей, после чего, при необходимости, курс послеоперационной лучевой терапии.

По предлагаемому способу всего получили лечение 12 больных, у которых морфологически подтвержден плоскоклеточный рак дна полости рта III стадии, II клинической группы.

На I этапе все больные получили два курса полихимиотерапии с интервалом в один месяц по схеме: цисплатин в виде 24 часовой регионарной внутриартериальной инфузии с 1-го по 4-й день лечения общей дозой 200мг, 5-фторурацил внутривенно капельно с 5-го по 7-й день лечения общей дозой 3000мг. У всех больных была катетеризирована наружная сонная артерия через поверхностную височную артерию. Инфузию осуществляли при помощи инфузора Intermate LV-10. Во всех 12 случаях после II курсов химиотерапии достигнут регресс опухоли более 50%. В отношении регионарных метастазов в одном случае (Т3N1M0) был отмечен частичный регресс метастатического лимфатического узла. Следует отметить, что в данном случае был отмечен полный регресс первичной опухоли.

На II этапе лечения все больные получили хирургическое лечение: во всех 12 случаях удалось выполнить резекцию первичного очага, а

также операцию Крайля на стороне поражения. Лечебный патоморфоз составил: IV ст. – у 11 больных, II ст. – 1 больной. Осложнения: в 1 случае при проведении химиотерапии развился парез VII пары на стороне катетеризации. В последующем больному была проведена совместно с неврологом терапия по восстановлению проводимости лицевого нерва на протяжении 1 месяца. Восстановлено 90 % функции.

На III этапе лечения все больные получили курс дистанционной гамма-терапии в послеоперационном плане СОД 46 Гр.

Контрольный осмотр через год: рецидивов заболевания не отмечено.

#### Вывод

Предлагаемый способ позволяет с высокой эффективностью осуществлять комплексное лечение больных местнораспространенным плоскоклеточным раком дна полости рта с использованием неoadъювантной внутриартериальной лимфотропной химиотерапии и может быть внедрен в специализированных лечебных учреждениях.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Безопасный метод внутриартериальной регионарной лимфотропной полихимиотерапии, как элемент комплексного лечения рака дна полости рта, должен найти применение при местнораспространенном раке других локализаций, где имеется селективное строение артериальной кровеносной сосудистой системы, позволяющее регионарно насыщать ткани медикаментозными препаратами на основе локального внутрисосудистого их введения.

#### Литература

1. Воробьев О.Н. Динамика заболеваемости и лечение злокачественных новообразований полости рта и глотки / О.Н. Воробьев, А.Д. Гусаков, В.А. Каширини: материалы науч.-практ. конфе-

ренции ["Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини голови та шиї]. – Судак, 2003. – С. 44-46.

2. Concomitant Chemoradiotherapy as Primary Therapy for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer / E.E. Vokes, M.S.Kies, D.J.Harf [et al.] // J. of Clinical Oncology. – 2000. – Vol. 18, Issue 8 (April). – P. 1652-1661.
3. Dimery I.W. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer / I.W. Dimery, W.K. Hong // J. Natl. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 20, № 85 (2). – P. 95-111.
4. Haffty B.G. Concurrent chemoradiation in the treatment of head and neck cancer / B.G. Haffty // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 13. – P. 719-42.
5. Жаринов Г.М. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований / Г.М. Жаринов, П.Г. Таразов // Променева діагностика, променева терапія. – 2000. – № 2. – С. 40-43.
6. Буянов В.М. Лекарственное насыщение лимфатической системы / В.М. Буянов, К.Ю. Данилов, А.П. Радзиховский. – К., 1991. – 132 с.
7. Пат. РФ №2033811. Устройство для введения лекарственных растворов в сосуды / Малевич О.Е., Комский М.П. – Бюл. «Изобретения (заявки и патенты)». – 1995. – № 12.
8. Пат. РФ № 2064795. Устройство для регионарной химиотерапии злокачественных опухолей челюстно-лицевой области / Комский М.П., Малевич О.Е. – Бюл. «Изобретения (заявки и патенты)». – 1996. – № 22.
9. Комский М.П. Экспериментально-морфологическое обоснование нового метода внутриартериальной регионарной лимфотропной терапии: материалы II Нац. конгресса анатомов, гистологов, эмбриологов и топографо-анатомов. – Луганск, 1998.

## НОВИЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ДНА ПОРОЖНИНИ РОТА

*М.П. Комський, І.М. Бондаренко, Н.В. Гуторова, О.В. Колісник, К.О. Кочет*

**Резюме.** Запропонований безпечний метод неoad'ювантної внутрішньоартеріальної регіонарної лімфотропної поліхіміотерапії, як елемент комплексного лікування у хворих на місцевопоширений рак дна порожнини рота, який дозволяє з високою ефективністю здійснювати комплексне лікування цього контингенту.

**Ключові слова:** внутрішньоартеріальна лімфотропна хіміотерапія, неoad'ювантна поліхіміотерапія.

## A NEW METHOD OF MULTIMODALITY TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE FLOOR OF THE ORAL CAVITY

*M.P. Komskyi, I.N. Bondarenko, N.V. Gutorova, O.V. Kolesnik, K.A. Kochet*

**Abstract.** A safe method of neoadjuvant intraarterial regional lymphotropic chemotherapy as part of a holiatry of patients with locally advanced cancer of the floor of the oral cavity has been proposed. This method enables to implement a multimodality treatment with a high efficacy in this contingent with the said pathology.

**Key words:** intraarterial lymphotropic chemotherapy, neoadjuvant polychemotherapy.

ME "State Medical Academy" (Dnepropetrovsk, Ukraine)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 207-210

Надійшла до редакції 06.06.2012 року

УДК 616-08+616-006+616.216.1

*І.Д. Костишин\**, *Р.А. Левандовський\*\**, *Я.Р. Караван\*\**, *В.В. Голотюк\**, *В.І. Попович\**,  
*О.Р. Туманова\**, *В.Р. Романчук\*\*\**, *В.В. Бойко\**, *А.В. Андрійв\*\*\**

## РЕЗУЛЬТАТИ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГАЙМОРОВИХ ПАЗУХ У 2001-2010 РОКАХ В ІВАНО-ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

\*Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

\*\*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

\*\*\*Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна

**Резюме.** У статті наведені дані про захворюваність на рак гайморових пазух у Івано-Франківській області за період 2001-2010 років. Проведена порівняльна характеристика різних методів лікування.

**Ключові слова:** рак гайморових пазух, захворюваність, методи лікування, дистанційна гамма-терапія, регіонарна хіміотерапія, комбіноване лікування, виживання хворих.

**Вступ.** У загальній структурі онкологічної захворюваності злоякісні пухлини голови та шиї становлять, за різними даними, від 6,0 % до 20 % [1, 2, 3]. Злоякісні пухлини носа і приносових пазух становлять 0,3-3 % усіх злоякісних процесів. Найчастіше, у 75-80 % випадків, злоякісні новоутворення локалізуються у верхньощелепній пазусі [1].

Діагностика, лікування і медична реабілітація осіб з пухлинами гайморових пазух є складними [1].

Більшість осіб тривалий час не отримують спеціального лікування і госпіталізуються вже з поширеним пухлинним процесом, який нерідко охоплює сусідні органи. Труднощі своєчасної діагностики та адекватного лікування цих людей зумовлені низьким рівнем санітарної освіти населення, анатомо-топографічними особливостями даної локалізації («прихованість» приносових пазух), ідентичністю ранніх ознак злоякісного процесу з ознаками хронічного запального процесу, недостатнім застосуванням сучасних інтраскопічних методів дослідження, складністю проведення біопсії і морфологічного трактування патогістологічного аналізу [4].

Метою спеціального лікування пухлинної патології органів голови та шиї є не тільки позбавлення пацієнта від захворювання, але й збереження або відновлення якості життя. Цей підхід реалізується за допомогою проведення лікування, що зберігає форму і функцію ураженого органа [2, 3].

Лікування злоякісних новоутворень голови та шиї вимагає мультидисциплінарного підходу, співпраці лікарів різних спеціальностей: хірурга, онколога, радіолога, хіміотерапевта, рентгенолога, ендоскопіста, стоматолога, оториноларинголога, патоморфолога, цитолога, кожен з яких бере участь у встановленні діагнозу, оцінці ступеня поширення пухлинного процесу, виробленні тактики лікування, його проведення та реабілітації [2, 3, 4].

Порівняльний аналіз результатів хірургічного і комбінованого (операція + опромінення) лікування показав, що радіотерапія зменшує частоту рецидивів, затримує розвиток віддалених метастазів, скорочує число смертей, безпосередньо

пов'язаних із прогресуванням пухлинного процесу [1, 2, 3].

**Мета дослідження.** Вивчити захворюваність, оцінити результати діагностики та лікування хворих на рак гайморової пазухи за останні 10 років у Івано-Франківській області і розробити певні рекомендації.

**Матеріал і методи.** У відділенні пухлин голови та шиї Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру з 2001 по 2010 роки обстежувались і лікувались 80 хворих на рак гайморової пазухи, зокрема, 60 чоловіків та 20 жінок.

У всіх пацієнтів діагноз підтверджено гістологічно: у 58 осіб – плоскоклітинний зроговілий рак, у 22 осіб – плоскоклітинний незроговілий.

На II стадії захворювання виявлено лише у 4 (5,0 %) осіб, у 36 (45,0 %) пацієнтів – III стадія захворювання, і в 40 (50,0 %) – IV стадія хвороби (рис. 1).

Таким чином, відсоток виявлених хворих у пізніх стадіях становив 95,0 %.

Труднощі своєчасної діагностики та лікування таких пацієнтів зумовлені безсимптомним перебігом ранніх стадій, анатомо-топографічними особливостями даної локалізації і сусідством із життєво-важливими органами.

Основними методами лікування злоякісних пухлин голови та шиї є хірургічний, променевий або їх комбінація. Коли використовуються два цих методи, один із них повинен обов'язково здійснюватися, у так званому, радикальному варіанті. Зокрема, передопераційна радіотерапія здатна допомогти видаленню великих пухлинних мас, але це не означає, що об'єм наступного хірургічного втручання може бути зменшений.

У нашому спостереженні протягом 2001-2010 років із приводу раку гайморових пазух спеціальне лікування отримали 74 (91,0 %) хворих. Шестеро осіб від лікування відмовились.

Найчастіше застосовували регіонарну хіміотерапію шляхом катетеризації зовнішньої сонної артерії або скроневої артерії з подальшим почерговим введенням 200,0 мг циклофосфану та 250,0 мг

5-фторурацилу в поєднанні з дистанційною гамма-терапією – 24 (33,0 %) пацієнти; 23 особи (31,1 %) – отримали дистанційну гамма-терапію разовою дозою 2,0 Гр, сумарною вогнищевою дозою 60,0-70,0 Гр; 17 осіб (23,0 %) – отримали хіміопроменеве лікування; 4 (5,4 %) пацієнтів – отримали системну хімотерапію препаратами платини (цисплатин), блеомицином та метотрексатом і 6 (8,7 %) пацієнтів – комбіноване лікування (хірургічне в поєднанні з променевим із застосуванням різного режиму опромінення).

Переважна частина пацієнтів отримала лікування із застосуванням дистанційної гамма-терапії як самостійної, так і в комбінації з хімотерапевтичним та хірургічним лікуванням (рис. 2).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Висока частота (95 %) виявлення хворих на рак гайморової пазухи пізніх стадіях (III-IV) перешкоджає досягненню задовільних результатів лікування.

Середня медіана виживання всіх пролікованих осіб склала 20,3 місяця. Найкращі результати

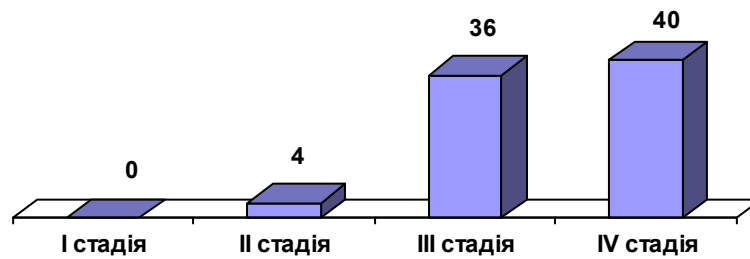


Рис 1. Кількість виявлених хворих на рак гайморової пазухи стадійно упродовж 2001-2010 років у Івано-Франківській області

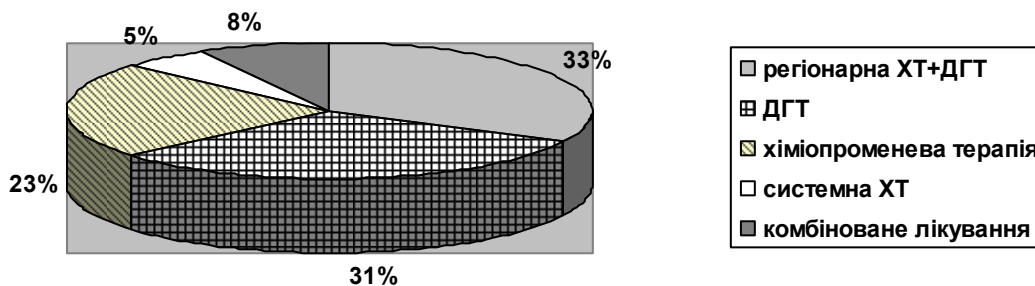


Рис 2. Застосування різних методів лікування у хворих на рак гайморової пазухи протягом 2001-2010 років у Івано-Франківській області

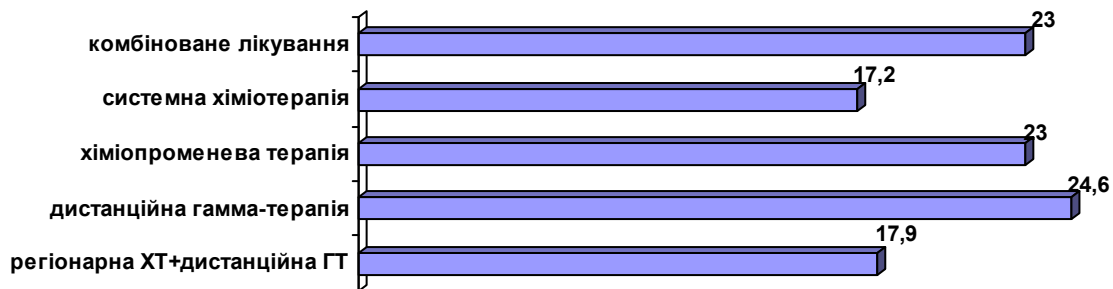


Рис 3. Тривалість виживання (місяців) залежно від методу лікування у хворих на рак гайморових пазух протягом 2001-2010 років у Івано-Франківській області

досягнуто в пацієнтів, які отримали тільки променево лікування – 24,6 місяця (рис. 3).

Пацієнти, які отримали хіміопроменево і комбіноване лікування, жили в середньому 23 місяці. Пацієнти, які отримали регіонарну хімотерапію в поєднанні з променевою – 17,9 місяця, а системну хімотерапію – 17,2 місяця. Як показали віддалені результати, у цій групі виживання осіб було найнижчим – 17,9 місяця.

Терапевтичний ефект на початкових етапах був найкращим у групі пацієнтів, які отримували регіонарну хімотерапію в поєднанні з дистанційною гамма-терапією. Лікувальний ефект відмічено протягом перших семи днів: біль стихав, пухлина зменшувалась у розмірах.

Дія променевої терапії значно посилювалася хіміопрепаратами, некроз пухлинної тканини настав від використання значно меншої дози опромінення, ступінь пригнічення кровотворення та пошкодження слизової ротоглотки були менш інтенсивні порівняно із системною хімотерапією.

#### Висновки

1. Наведені дані свідчать про пізні виявлення осіб із злоякісними пухлинами гайморових пазух – 95,0 % у II-IV стадіях хвороби.

2. Найефективнішим методом лікування виявилася променево терапія. Регіонарна хімотерапія, у плані прогнозу, виявилася не настільки ефективною, як очікувалось, її доцільно застосовувати на I етапі комбінованого лікування.

#### Література

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М., 1997. – 460 с.
2. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи / С.В. Канаев // *Практ. онкол.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 15-24.
3. Кропотов М.А. Общие принципы лечения больных первичным раком головы и шеи / М.А. Кропотов // *Практ. онкол.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 1-8.
4. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи / М.М. Константинова // *Практ. онкол.* – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 25-30.
5. Галайчук І.Й. Клінічна онкологія. Частина I: посібник / І.Й. Галайчук.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 92-111.

### РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГАЙМОРОВЫХ ПАЗУХ В 2001-2010 ГГ. В ИВАНО-ФРАНКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*И.Д. Костышин, Р.А. Левандовский, Я.Р. Караван, В.В. Голотюк, В.И. Попович, О.Р. Туманова, В.Р. Романчук, В.В. Бойко, А.В. Андриив*

**Резюме.** В статье наведены данные о заболеваемости раком гайморовых пазух в Ивано-Франковской области за период 2001-2010 годов. Проведена сравнительная характеристика разных методов лечения.

**Ключевые слова:** рак гайморовых пазух, заболеваемость, методы лечения, дистанционная гамма-терапия, регионарная химиотерапия, комбинированное лечение, выживание больных.

### THE RESULTS OF VARIOUS MODES OF TREATING PATIENTS WITH CANCER OF THE MAXILLARY SINUSES WITHIN THE PERIOD FROM 2001 TO 2010 IN THE IVANO-FRANKIVSK'K REGION

*I.D. Kostyshyn, R.A. Levandovs'kyi, Ya.R. Karavan, V.V. Holotiuk, V.I. Popovych, O.R. Tumanova, V.R. Romanchuk, V.V. Boiko, A.V. Andriiv*

**Abstract.** The paper deals with the incidence rate of cancer of the maxillary sinuses in the Ivano-Frankivsk'k region within the period from 2001 to 2010. A comparative characteristic of different modes of treatment has been carried out.

**Key words:** cancer of maxillary sinuses, morbidity rate, treatment modes, remotely operated gamma-ray therapy, chemotherapy, combined treatment, survival of patients.

National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine),  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine),  
Regional Clinical Oncological Dispensary (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 211-213

Надійшла до редакції 07.06.2012 року

УДК 616-006.04+616.22+616-006.6+616.22-008.5+616-08

І.Д. Костишин<sup>1</sup>, В.Р. Романчук<sup>1</sup>, В.В. Голотюк<sup>1</sup>, Л.М. Скакун<sup>2</sup>, Р.А. Левандовський<sup>3</sup>,  
О.Р. Туманова<sup>2</sup>, А.В. Андрійів<sup>1</sup>, Я.Р. Караван<sup>3</sup>

## РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ ПІСЛЯ ЛАРИНГЕКТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Україна

<sup>3</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У статті проведено аналіз захворюваності на рак гортані в Україні і США. Незважаючи на те, що гортань відноситься до візуальних локалізацій, проблема діагностики і лікування її злоякісних пухлин на сьогоднішній день залишається великою. Особам із III-IV стадіями захворювання показаний здебільшого хірургі-

чний метод лікування. Ларингектомія супроводжується відсутністю голосу, нюху і смаку, утрудненим диханням. У статті описані рекомендації щодо голосової реабілітації, покращання втрачених функцій.

**Ключові слова:** рак гортані, голос, лікування, реабілітація.

На сьогоднішній день залишається вкрай актуальною проблема пошуку найефективнішого способу відновлення голосової функції у хворих на рак гортані III-IV стадії, які перенесли ларингектомію. Згідно із статистичними даними:

- у 2008 році в Україні рак гортані виявлено у 2351 хворого (чол. – 2246, жін. – 105), померло 1510 осіб. Захворюваність складала 5,1 випадку на 100 тис. населення, смертність – 3,3/100 тис. У перший рік із моменту діагностики померли 30,3 % осіб. Відносний показник 5-річного виживання становить всього 32,1 % [1];

- у 2009 році в Україні рак гортані було виявлено у 2478 хворих (чол. – 2365, жін. – 113), померло 1557 осіб. Захворюваність складала 5,39 випадку на 100 тис. населення, смертність – 3,39/100 тис.;

- у 2010 році в Україні рак гортані виявлено у 2270 хворих (чол. – 2165, жін. – 105), померло 1510 осіб [2].

Таким чином, в Україні за три роки вперше взято на облік 7099 хворих на рак гортані, з яких у середньому 50 % отримали хірургічне лікування.

У США у 2008 році діагностовано 12250 хворих на рак гортані (чол. – 9680, жін. – 2570), померли 3670 осіб, показник 5-річного виживання знаходиться на рівні 65 %.

У світі щороку реєструють понад 100 тис. нових хворих на рак гортані, які, однак, становлять менше 1 % від загальної кількості випадків злоякісних захворювань. При виявленні новоутвору на ранній стадії отримують хороші результати лікування. Загальнопоширеними симптомами раку гортані є: хрипота, частий сухий кашель, утруднене ковтання, біль у глотці і вусі [3].

На рак гортані частіше хворіють чоловіки, проте за останні десятиріччя захворювання все частіше реєструють і в жінок. Причина виникнення цієї форми раку до кінця не вивчена, проте простежується чіткий зв'язок із курінням, вживанням алкоголю.

*Лікування хворих на рак гортані.* Залежно від того, на якій стадії була виявлена хвороба, для лікування застосовують: променево терапію, хі-

міотерапію, хірургічне втручання або поєднують ці методи лікування. Якщо первинна пухлина займає дві-три анатомічні ділянки гортані, або якщо утворилася рецидивна пухлина після хіміопротерапевтичної терапії, то найімовірнішим об'ємом хірургічного втручання буде ларингектомія [3, 6].

При ларингектомії в пацієнта повністю видаляють гортань і надгортанник. Окрім функцій забезпечення голосу, ці органи відіграють велике значення в захисті легень. Коли людина ковтає їжу або рідину, гортань і надгортанник «закривають» трахею. Якщо їх видалити, то знадобиться інший спосіб захисту трахеї і дихальних шляхів. Щоб добитися цього, хірург назавжди розділяє дихальне горло і стравохід. При цьому формують постійну трахеостому, тобто підшивають трахею до шкіри передньої поверхні шиї і пацієнт тоді дихає лише через цей отвір. Їжу пацієнт приймає через рот. Таким чином, хірургічним шляхом розділяють функції дихання і прийому їжі.

*Втрата голосу.* Зазвичай пацієнт після ларингектомії втрачає голос [4]. Але це не означає, що він більше ніколи не зможе говорити. Він однаково здатний беззвучно вимовляти приголосні й голосні, а його співрозмовник може до певної міри читати «по губах». Для спілкування пацієнт також використовує ручку, щоб написати на папері текст, який він хоче сказати [5].

Втрата голосу є травмою як для пацієнта, так і для його рідних. Адже голос є частиною особистості, який дозволяє виражати думки і відчуття, спілкуючись з іншими людьми. Тепер пацієнти, що перенесли операцію ларингектомії, мають всі шанси відновити свій голос. Тисячі пацієнтів підтверджують це своїм власним голосом [5, 6, 7].

*Утруднення дихання.* Втрата голосу є не єдиним наслідком операції ларингектомії. Пацієнти також стають схильними до різних ускладнень з боку легенів, оскільки людина вдихає повітря напряму через трахеостому, тобто повітря більше не проходить через ніс і верхні дихальні шляхи. Ми зазвичай не замислюємось про те, що ніс і верхні дихальні шляхи виконують ряд важливих

функцій. Вони є ефективними тепло- і вологообмінниками, які нагрівають повітря до 36° С і зволожують його до 98 % у процесі того, як воно надходить у легені. Ніс фільтрує повітря, він забезпечує відчуття нюху і допомагає відчувати смак. Простір між носом і легенями створює невеликий опір, що є важливим чинником для максимального притоку повітря.

Після ларингектомії дихання стає поверхневим, а вдихуване повітря сухим, холодним і нефільтрованим, що робить дихальну систему пацієнта дуже сприйнятливою до негативних чинників навколишнього середовища. Як правило, пацієнтів більшою мірою починають турбувати кашель і мокротиння, є схильність до простудних захворювань [8]. Проте на сьогоднішній день існують ефективні засоби профілактики даних ускладнень.

*Нюх і смак.* Після ларингектомії відчуття нюху і смакові відчуття теж притуплюються. Відбувається це тому, що через нюховий епітелій носа повітря більше не проходить. Нюховий епітелій відповідає за виявлення запахів та забезпечення смакових відчуттів (смак залежить від нюху). Існують способи, як навчитися знову відчувати запах і смак. Відновлення цих функцій має стати важливою частиною процесу реабілітації пацієнта, оскільки, не маючи нюху, людина не може вчасно відчутти небезпеку, наприклад, запах газу або диму. Людина прагне повернути смакові відчуття, оскільки здатність насолоджуватися їжею є важливим чинником якості нашого життя [9].

*Способи відновлення голосу.* Вперше ларингектомія виконана в 1873 році у Відні. З тих пір розроблені безліч способів відновлення голосу, включаючи створення штучної гортані. Відомо, що деякі перші зразки цього пристрою давали непоганий результат у вигляді відновлення голосу, проте, виникали проблеми з просочуванням їжі і рідини в дихальне горло і легені, що з часом призводило до розвитку пневмонії. Тепер існують хірургічні і нехірургічні способи голосової реабілітації після ларингектомії [7, 10]. Хірургічні способи відновлення голосу порівняно з нехірургічними є більш простими в засвоєнні для більшості пацієнтів, вони забезпечують тривалі мовні цикли і досить чітку та звучну мову [11, 12, 13, 14].

В основі хірургічних методів відновлення голосу лежить формування трахеально-стравохідної нориці. Основними завданнями такої нориці є: 1) забезпечення майже безперешкодного потоку повітря, що видихається, у напрямку з трахеї до стравоходу/глотки; 2) у період, коли процес мовлення не відбувається, утворення водонепроникної перегородки з метою запобігання надходження їжі і слини зі стравоходу в трахею. Формування такого шунта може супроводжуватися як встановленням голосового протеза, так і складною пластично-хірургічною процедурою, яка дозволяє обійтися без екзогенного протезування [7].

*Трахеостравохідна мова з голосовим протезом.* У всьому світі найбільш поширеним спосо-

бом відновлення голосу після операції ларингектомії є метод, відомий під назвою трахеостравохідне шунтування. Останній дозволяє добитися відновлення фонації у близько 90% хворих, яким він був застосований [15, 16]. Для цього хірург створює трахеостравохідну норицю, в яку вставляє голосовий протез, зокрема Groningen, Eskal-Herrmann, Provox® 1, Provox® 2, Voice-Masters® та ін., що постійно вдосконалюються [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Упродовж 90-х років минулого століття точилися дискусії щодо переваг первинного (одразу після ларингектомії) чи відстроченого встановлення голосового протеза. На сьогоднішній день світовим стандартом є первинна імплантація [24, 25, 26], протипоказами до виконання якої є випадки локалізації пухлин із проростанням у трахею, тяжка серцево-легенева чи неврологічна патологія (напр., геміплегія, хвороба Паркінсона) чи небажання хворого [25, 26]. Голосовим протезом є однобічний клапан, який дозволяє повітрю, що видихається, вільно проходити в стравохід, але закриває його в момент ковтання, що запобігає попаданню їжі в трахею. Щоб почати говорити, пацієнтові потрібно лише закрити пальцем отвір трахеостоми в момент видиху. Повітря проходить крізь голосовий протез у стравохід, при цьому створюється звук, який і є новим голосом пацієнта. Потім цей звук можна перетворити в розбірливу мову. Якість голосу залежить від тону і еластичності м'язів стравоходу. Це означає, що на створення хорошого голосу може піти якийсь час, оскільки відразу після операції спостерігається тимчасовий набряк стінок трахеї і стравоходу. Як і при звичайному голосі, у цьому випадку чоловік використовує повітря, що міститься в легенях, і може змінювати гучність і ритм точно так, як і до проведення операції ларингектомії. Для цього потрібно закрити трахеостому і зробити легкий видих [18, 19, 20].

Для оптимального функціонування голосового протеза трахеостомічна трубка повинна володіти певними характеристиками. Вона має пропускати достатньо повітря для вільного дихання, бути достатньо вузькою, щоб її можна було перекрити одним пальцем і повинна швидко відкриватися/видалятися у разі кашлю [27, 28, 29]. Якщо можна, на трахеостому встановлюється спеціальний фільтр для запобігання контакту трахеального вмісту з шкірою пальців при закриванні [30]. Основними перевагами даного методу є те, що його можна застосувати переважній більшості пацієнтів, які перенесли ларингектомію, людина отримує новий голос досить швидко після операції, і цей голос дуже схожий на природний [12, 13, 14]. Крім того, у даному випадку весь об'єм видихуваного, повітря використовується для формування звуку, що робить мовні цикли більш тривалими, голос більш звучним і чітким порівняно зі стравохідним диханням [31].

Проте необхідність закривати трахеостому пальцем під час розмови призводить до певних незручностей. Голосові протези мають обмеже-

ний термін служби. Першою ознакою виходу протеза з ладу є втрата ним функції клапана і, як наслідок, періодична аспірація хворими стравохідного вмісту [32]. Здебільшого протези потребують заміни кожні 4-6 місяців, хоча в окремих випадках можуть виконувати свою функцію роками [18, 19, 23, 32, 33, 34, 35]. Процедура заміни протеза не є складною [36, 37], хоча в літературі описані випадки механічної тонкокишкової непрохідності внаслідок заковтування протеза [38] або його аспірації в правий бронх [32]. Основними причинами виходу з ладу протезів є руйнування силікону грибками і бактеріями [39], а також механічне пошкодження під час очистки від нашарувань [16]. В окремих випадках навколо країв протеза відбувається надлишковий розвиток грануляцій, які треба ліквідувати хірургічним шляхом [16].

*Трахеостравохідна мова без голосового протезування.* За останні роки у світі розроблено чимало пластично-хірургічних методик, часто успішних, пов'язаних із формуванням анатомічного клапана в ділянці трахеостравохідного шунта. Так, M.Kobayashi et al. у 2003 році описали автотрансплантацію ілеоцекального клапана в ділянку трахеостравохідного шунта в семи пацієнтів, причому в шести з них вона виявилася вдалою [40]. На сьогодні доступні дані щодо перспективності пересадки фрагмента голодної кишки і комплексу судин із метою анатомічного і функціонального заміщення частини глотки і формування голосової нориці [41, 42, 43]. У 1994 році Maier H. et al. запропонували методику переміщення фрагмента великого грудного м'яза з фасцією на ніжку в ділянку трахеостравохідного шунта, при формуванні якого використовували також резидуальну слизову оболонку нижніх відділів глотки [44, 45]. Інші автори використали шкірно-фасціальний клапоть для формуванні епітелізованого каналу, який сполучав між собою трахею і глотку в ділянці кореня язика [46]. Загалом, вказані вище і подібні їм пластично-хірургічні методики є дороговартісними і складними до виконання, тому широкого розповсюдження не набули.

*Стравохідний голос.* Даний метод після спеціального навчання використовують багато пацієнтів, у тому числі у випадках, коли з тих чи інших причин їм не проведена чи протипоказана хірургічна реабілітація [47]. Голос утворюється, коли людина заковтує повітря в стравохід і випускає його назад. У результаті виходить «відригуючий» звук, який перетворюється на членороздільні слова. Не всі люди, що перенесли ларингектомію, здатні оволодіти цією технікою. Але якщо все ж таки людина зможе оволодіти цією методикою, то це дозволяє завжди говорити без застосування рук. Відомі випадки, коли люди, маючи імплантований голосовий протез, досконало оволодівали методикою стравохідного голосу, що в подальшому дозволило їм відмовитись від використання протеза і видалити його.

*Електрогортань.* Ще один альтернативний спосіб відновлення голосу за допомогою вібраую-

чого електронного апарата, який називається електрогортанню. Апарат прикладають до шиї або щоки, а він вже перетворює коливання м'язів дна порожнини рота в голос. Новітні досягнення електроніки дозволяють надавати синтезованому голосу індивідуальних відтінків [48, 49, 50]. Крім того, на етапі клінічних досліджень перебуває електронний голосовий пристрій, який призначений для імплантації в м'язи шиї [49].

*Як відновити відчуття нюху і смаку?* Як згадувалося раніше, здатність відчувати запахи і смак є одним із найважливіших чинників повсякденного життя людини. Тому, коли ці функції погіршуються в результаті операції ларингектомії, завданням реабілітації є їх відновлення.

Багато пацієнтів, бажаючи повернути нюх, навчилися «ввічливо позіхати». Це відносно проста техніка, при якій опускання і підйом нижньої щелепи здійснюють не розмикаючи губ. При цьому в ротовій порожнині утворюється вакуум, який згодом виштовхує повітря в ніс. Також існує спосіб «спробувати повітря на смак», впускаючи повітря всередину через рот і глотку, а потім видихаючи його через ніс [51].

Що стосується смаку, то він частково може бути відновлений природним чином за допомогою техніки «ввічливого позіхання», а також при прийомі гарячої їжі, оскільки її тепло піднімається в носові пазухи. Жування – ще один ефективний спосіб поліпшення смакових здібностей. Якщо ретельно пережовувати їжу, повітря, що знаходиться в ротовій порожнині, рухатиметься інтенсивніше і буде підніматися в носові пазухи.

*Як жити далі?* У світі налічується декілька сотень тисяч ларингектомованих пацієнтів. У багатьох країнах є групи підтримки осіб, що були прооперовані, або так звані «голосові клуби», які є могутньою опорою для пацієнтів і допомагають справитися з післяопераційними ускладненнями. «Голосові клуби» проводять регулярні зустрічі, під час яких пацієнт може поділитися своїми думками і досвідом, а також почерпнути щось корисне з ідей і досвіду подібних до нього людей. Крім того, такі зустрічі є ефективним способом дізнатися про новітні дослідження, технології або пристрої [10, 11, 52, 53].

### Література

1. Рак в Україні, 2008-2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Київ, 2010. – № 11. – С. 40-41.
2. Рак в Україні, 2009-2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень канцер-реєстру України. – Київ, 2011. – № 12. – С. 45-46.
3. Галайчук І.Й. Клінічна онкологія. Частина I: посібник / І.Й. Галайчук. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 276 с.
4. Боєнко С.К. Восстановление голоса после ларингэктомии: [обзор] / С.К. Боєнко, В.В. Толчинский, Н.Г. Мироненко // Ж. вух. нос. і горл. хвороб. – 2006. – № 3. – С. 69-79.



5. Поварова И.А. Психологический статус больных после резекции или экстирпации гортани вследствие онкологического заболевания / И.А. Поварова // Рос. оториноларингол. – 2002. – № 15. – С. 53-54.
6. Обследование и лечение больных с первично-множественными злокачественными опухолями органов дыхания / В.П. Харченко, А.А. Гваришвили, Н.А. Елтышев [и др.] // Вестн. РНЦПР МЗ. – 2006. – № 3. – С. 12-15.
7. Koscielny S. Restorative procedures in cases of impaired voice function following complete laryngectomy / S. Koscielny // *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2005. – № 4. – Doc. 16.
8. Толчинский В.В. Первый опыт применения голосовых протезов после ларингэктомии / В.В. Толчинский, Н.Г. Мироненко, И.В. Мухина // Ж. вуш. нос. і горл. хвороб. – 2004. – № 5. – С. 200-201.
9. Мироненко Н.Г. Реабилитация голосовой функции после удаления гортани по поводу рака III-IV стадии заболевания / Н.Г. Мироненко // Питання експерим. та клін. мед. – 2004. – Т. 1, № 8. – С. 140-145.
10. Реабілітація голосової функції у хворих після ларингектомії / [О.О. Галай, С.Г. Бондаренко, В.В. Савран та ін.]: матеріали XI з'їзду онкологів України.– К., 2006. – С. 44.
11. Ковтун Л.П. Реабилитация голосовой функции у больных раком гортани III- IV стадий при хирургическом лечении / [Л.П. Ковтун, С.Н. Тымчук, А.В. Ковтуненко]: матеріали XI з'їзду онкологів України.– К., 2006.– С. 50.
12. Acoustic analysis of the voice in phonatory fistuloplasty after total laryngectomy / M.R. Arias, J.L. Ramon, M. Campos [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2000. – № 122. – P. 743-747.
13. Aerodynamics of esophageal voice production with and without a Groningen voice prosthesis / H.K. Schutte, G.J. Nieboer [et al.] // *Folia Phoniatr Logop.* – 2002. – № 54. – P. 8-18.
14. Postlaryngectomy voice rehabilitation: state of the art at the millennium / D.H. Brown, F.J. Hilgers, J.C. Irish [et.al.] // *World J. Surg.* – 2003. – № 27. – P. 824-831.
15. Long-term results of vocal rehabilitation after total laryngectomy with the low-resistance, indwelling Provox voice prosthesis system / F.J. Hilgers, A.J. Balm [et al.] // *Clin. Otolaryngol.* – 1993. – № 18. – P. 517-523.
16. Koscielny S. Chirurgische Möglichkeiten der Stimmrehabilitation / S. Koscielny // *Ärztbl Thüring.* – 2000. – № 9. – P. 499-502.
17. Herrmann I.F. Chirurgische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie / I.F. Herrmann // *Laryngorhinootologie.* – 1999. – № 78. – P. 57-68.
18. Long-term results of VoiceMaster voice prosthesis use in laryngectomized patients / S.E. Eerenstein, P.F. Schouwenburg [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 2003. – № 123. – P. 655-660.
19. Comparison of voice characteristics following three different methods of treatment for laryngeal cancer / E.C. Eksteen, J. Rieger, M. Nesbitt [et al.] // *J. Otolaryngol.* – 2003. – № 32. – P. 250-253.
20. The long-term indwelling tracheoesophageal prosthesis for a laryngeal voice rehabilitation / D. Graville, N. Gross, P. Andersen [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1999. – № 125. – P. 288-292.
21. Postlaryngectomy voice restoration using a voice prosthesis: a single institution's ten-year experience / A.A. Makitie, R. Niemensivu, A. Juvas [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2003. – № 112. – P. 1007-1010.
22. Voice rehabilitation following larynx extirpation using the Groningen button / H.J. Rosingh, H.F. Mahieu, A.A. Annys [et al.] // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 1991. – № 135. – P. 1315-1318.
23. Conversion from a non-indwelling to a Provox 2 indwelling voice prosthesis for speech rehabilitation: comparison of voice quality and patient preference / A.C. Vlantis, R.T. Gregor, H. Elliot [et.al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2003. – № 117. – P. 815-820.
24. Seinsch W. Laryngektomie ein auslaufendes Therapieverfahren? / W. Seinsch // *Laryngorhinootologie.* – 2001. – № 80. – P. 674-676.
25. Primary speech restoration at laryngectomy by insertion of voice prosthesis – 10 years experience / V.H. Balle, L. Rindso, J.C. Thomsen [et al.] // *Acta Otolaryngol. Suppl.* – 2000. – № 543. – P. 244-245.
26. Stafford F.W. Current indications and complications of tracheoesophageal puncture for voice restoration after laryngectomy / F.W. Stafford // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – № 11. – P. 89-95.
27. Surgical voice restoration following ablative surgery for laryngeal and hypopharyngeal carcinoma / I. Ahmad, B.N. Kumar, K. Radford [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2000. – № 114. – P. 522-525.
28. Lewin J.S. Nonsurgical management of the stoma to maximize tracheoesophageal speech / J.S. Lewin // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2004. – № 37. – P. 585-596.
29. The influence of stoma occlusion on aspects of tracheoesophageal voice / C.J. As van, F.J. Hilgers [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 1998. – № 118. – P. 732-738.
30. Multicenter study assessing effects of heat and moisture exchanger use on respiratory symptoms and voice quality in laryngectomized individuals / A.H. Ackerstaff, D. Fuller, M. Irvin [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2003. – № 129. – P. 705-712.
31. Max L. Vocal capacities in esophageal and tracheoesophageal speakers / L. Max // *Laryngoscope.* – 1996. – № 106. – P. 93-96.
32. Welches System zum Stimmprothesenwechsel - Provox 1 oder Provox 2? / S. Koscielny,

- B. Bräuer [et al.] // Otorhinolaryngol Nova. – 2000. – № 10. – P. 85-86.
33. Schultz-Coulon H.J. Nachsorge von laryngektomierten Patienten mit Stimmprothesen / H.J. Schultz-Coulon // HNO. – 1993. – № 41. – P. 597-608.
34. Success and predictability of provox prosthesis voice rehabilitation / M.A. Hotz, A. Baumann, I. Schaller [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – № 128. – P. 687-691.
35. Voice prostheses: long-term follow-up retrospective study (three- to sixteen-year follow-up of 22 patients) / C. Trussart, G. Lawson, M. Remacle [et al.] // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord). – 2003. – № 124. – P. 299-304.
36. Blom E.D. Tracheoesophageal voice restoration: origin-evolution-state-of-the-art / E.D. Blom // Folia Phoniatri Logop. – 2000. – № 52. – P. 14-23.
37. The VoiceMaster voice prosthesis for the laryngectomized patient / P.F. Schouwenburg, S.E. Eerenstein, W. Grolman [et al.] // Clin. Otolaryngol. – 1998. – № 23. – P. 555-559.
38. Mechanischer Ileus durch Provox2-Stimmprothese-Beschreibung einer „iatrogenen“ enteralen Komplikation nach Stimmprothesenwechsel / O. Hiltmann, M. Buntrock, R. Hagen [et al.] // Laryngorhinootologie. – 2002. – № 81. – P. 890-893.
39. The Provox voice prosthesis and Candida albicans growth: a preliminary report of clinical, mycological and scanning electron microscopic assessment / B. Natarajan, M.D. Richardson, B.W. Irvine [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 1994. – № 108. – P. 666-668.
40. New surgical technique for primary and secondary voice restoration using a free ileocecal patch graft after total laryngectomy / M. Kobayashi, N. Onozuka, A. Fukuda [et al.] // Surg Today. – 2003. – № 33. – P. 817-822.
41. Eine neue Methode zur Stimmrehabilitation: Neuglottis aus Dünndarm / R. Roka, H. Piza, K. Ehrenberger [et al.] // Langenbecks Arch Chir. – 1985. – № 366. – P. 145-147.
42. Talking jejunum: a new, safe technique for voice reconstruction using free-jejunum transfer / H.C. Chen, H. Patel, Y.C. Chen [et al.] // Aydin Plast Reconstr. Surg. – 2003. – № 111. – P. 336-340.
43. Further experience with tracheojejunal shunt speech after pharyngolaryngoesophagectomy / M. Kinishi, M. Amatsu, S. Tahara [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2001. – № 110. – P. 41-44.
44. Chirurgische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie durch eine Modifikation des Verfahrens nach Asai / H. Maier, H. Weidauer [et al.] // HNO. – 1999. – № 42. – P. 99-103.
45. Hagen R. Laryngoplasty with a radialis pedicle flap from the forearm: a surgical procedure for voice rehabilitation after total laryngectomy / R. Hagen // Am. J. Otolaryngol. – 1990. – № 11. – P. 85-89.
46. Voice rehabilitation in laryngectomees: comparison of daily-life performance of 4 types of alaryngeal speech / T.L. Tsai, S.Y. Chang, Y.C. Guo [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. – 2003. – № 66. – P. 360-363.
47. Enhancement of electrolaryngeal speech by adaptive filtering / C.Y. Espy-Wilson, V.R. Chari, J.M. MacAuslan [et al.] // J. Speech Lang. Hear. Res. – 1998. – № 41. – P. 1253-1264.
48. Design and implementation of a hands-free electrolarynx device controlled by neck strap muscle electromyographic activity / E.A. Goldstein, J.T. Heaton, J.B. Kobler [et al.] // IEEE Trans Biomed Eng. – 2004. – № 51. – P. 325-332.
49. Enhancement of electrolarynx speech using adaptive noise cancelling based on independent component analysis / H.J. Niu, M.X. Wan, S.P. Wang [et al.] // Med. Biol. Eng. Comput. – 2003. – № 41. – P. 670-678.
50. Voice rehabilitation after total laryngectomy. The Goteborg experience / N. Sandberg, E. Söderpalm, P. Svensson [et al.] // Logopedics Phoniatics Vocology. – 1992. – Vol. 17, Issue 3. – P. 163-167.
51. Comprehensive rehabilitation after total laryngectomy is more than voice alone / F.J. Hilgers, A.H. Ackerstaff [et al.] // Folia Phoniatri Logop. – 2000. – Vol. 52, № 1-3. – P. 65-73.
52. Voice restoration following total laryngectomy by tracheoesophageal prosthesis: Effect on patients' quality of life and voice handicap in Jordan / A.Y. Attieh, J. Searl, N.H. Shahaltough [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2008. – Vol. 6. – P. 26.

## РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*И.Д. Костышин, В.Р. Романчук, В.В. Голотюк, Л.М. Скакун, Р.А. Левандовский,  
О.Р. Туманова, А.В. Андриив, Я.Р. Караван*

**Резюме.** В статье проведен анализ заболеваемости на рак гортани в Украине и США. Несмотря на то, что гортань относится к визуальным локализациям, проблема диагностики и лечения ее злокачественных опухолей на сегодняшний день остается существенной. Больным с III-IV стадиями заболевания показан в основном хирургический метод лечения. Ларингэктомия сопровождается отсутствием голоса, обоняния и вкуса, затрудненным дыханием. В статье описываются рекомендации относительно голосовой реабилитации, улучшения утраченных функций.

**Ключевые слова:** рак гортани, голос, лечение, реабилитация.

## REHABILITATION, OF PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER FOLLOWING LARYNGECTOMY (A REVIEW OF LITERATURE)

*I. D. Kostyshyn, V.R. Romanchuk, V.V. Holotyiuk, L.M. Skakun, R.A. Levandovskyi,  
O.R. Tumanova, A.V. Andriiv, Ya.R. Karavan*

**Abstract.** The morbidity rate indices with cancer of larynx in Ukraine and the USA have been analyzed in the paper. In spite of the fact that the larynx belongs to visual localizations, the problem of diagnostics and treatment of its malignant

tumours remains great nowadays. The surgical method of treatment is mostly indicated to patients, suffering from the III<sup>d</sup>-IV<sup>th</sup> stages of disease. Laryngectomy is accompanied with the absence of voice, senses of smell and taste, laboured breathing. Recommendations, concerning vocal rehabilitation, an improvement of the lost functions are described in the paper.

**Key words:** laryngeal cancer, voice, treatment, rehabilitation.

National Medical University (Ivano-Frankivsk, Ukraine)  
State Medical University Named after I.Ya. Horbachevs'kyi (Ternopil, Ukraine)  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – доц. О.П. Пересунько

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 214-219

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© І.Д. Костишин, В.Р. Романчук, В.В. Голотюк, Л.М. Скакун,  
О.Р. Туманова, А.В. Андрійв, Я.Р. Караван, 2012

УДК 616.8-006-036.2:470.42

*С.Ю. Кравчук, О.І. Івашук, А.О. Гонца, В.В. Шульгіна*

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРООНКОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Досліджена нейроонкологічна захворюваність населення Чернівецької області. Проведено аналіз розповсюдженості пухлин головного мозку залежно від різних чинників.

**Ключові слова:** пухлина, головний мозок.

**Вступ.** Проблема пухлин головного мозку є однією з провідних у сучасній онкології, що пов'язано з ростом нейроонкологічної захворюваності, високою летальністю та ступенем інвалідизації хворих. Частота пухлин головного мозку варіює від 8,0 до 14,0 на 100 тис. населення за рік і за даними різних епідеміологічних досліджень має тенденцію до подальшого зростання. Так, за даними CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), у 1990 році захворюваність первинними пухлинами головного мозку становила 8,2 на 100 тис. населення, у 1995 році – 10,9, у 2000 році – 12,8, у 2003 році – 14,0 на 100 тис. населення [5, 6].

Суттєвий ріст захворюваності пухлинами головного мозку пов'язаний певною мірою з покращанням можливості їх виявлення із впровадженням у клінічну практику та широким розповсюдженням таких сучасних методів променевої діагностики, як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія [1, 2]. Для аналізу діяльності та покращання онкологічної допомоги населенню необхідний аналіз показників нейроонкологічної захворюваності населення Чернівецької області. Крім того, недостатньо дослідженим є питання морфологічної розповсюдженості пухлини головного мозку, зокрема латералізації процесу, що може бути пов'язане з впливом випромінювання мобільних телефонів [7].

**Мета дослідження.** Вивчити розповсюдженість пухлин головного мозку залежно від різних чинників: вікового, гендерного, урбаністичного, а також морфологічного фактору, зокрема локалізації процесу.

**Матеріал і методи.** Проведений статистичний аналіз історій хвороб та амбулаторних карток 112 осіб із пухлинами головного мозку, що перебували на лікуванні та обліку в Чернівецькому обласному онкологічному диспансері з 2007 по 2011 роки. Пухлини мозку виявляли за допомогою МРТ, КТ, а також під час патологоанатомічного розтину.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед досліджених 112 пацієнтів дорослі становили 92 % (103 випадки), діти і підлітки – 8 % (9 випадків). Враховуючи відносно незначну кількість спостережень, це відповідає показникам у різних державах: в Україні – 3,7-4,1 %, США – 2,3-2,7 %, Західній Європі – 2-5 %, Японії – 2-3,4 %. З урахуванням усіх пухлин, що знаходяться в компетенції нейрохірургів, частота пухлин ЦНС у дітей у світі становить 3-5 % і має тенденцію до зростання.

Проведення МРТ та нейросонографії головного мозку плода дозволяють виявляти новоутворення головного мозку вже у фетальному періоді і планувати хірургічне лікування ще до народження дитини. У молодшій віковій групі спостерігається збільшення кількості злоякісних пухлин, що перевищує 50 % спостережень і має тенденцію до зростання. При цьому пухлини часто досягають великих розмірів, відсутня специфічна симптоматика мозкового онкологічного ураження, що ускладнює ранню діагностику, швидко настає декомпенсація стану, виникають складності із застосуванням хіміо- і променевої терапії [3].

За нашими спостереженнями, з віком хворих відзначається збільшення кількості вторинних

(метастатичних) пухлин головного мозку. Джерелом метастатичних пухлин головного мозку в чоловіків найчастіше є рак легенів, товстої кишки та нирок, у жінок – рак молочної залози, легенів і товстої кишки, меланома.

Пухлини головного мозку траплялися в чоловіків у 63 випадках (56 %), у жінок – у 59 випадках (44 %). Це відповідає загальноукраїнським показникам, згідно з якими захворюваність на злоякісні пухлини головного мозку серед жіночого населення становить 3,8 випадку, чоловічого – 5,1 на 100 тисяч. [4]. Крім того, не встановлено також суттєвої різниці у виявленні первинних та вторинних пухлин головного мозку за гендерною ознакою.

Сільських жителів серед осіб з пухлинами головного мозку було 67, що становить 60 % випадків, міських – 55 (40 % випадків), що майже цілком відповідає демографічному складу населення Чернівецької області (40,5 % сільського та 59,5 % міського населення). Тобто, за нашими дослідженнями не виявлено переважання нейроонкологічної захворюваності в жителів області чи міста.

Також нами досліджено питання морфологічної розповсюдженості пухлин головного мозку, зокрема локалізації процесу. Для встановлення локалізації пухлин проаналізовано дані КТ, МРТ, а також висновки патолого-анатомічного розтину. Серед 35 пацієнтів зі встановленою локалізацією пухлин у правій половині головного мозку (17 осіб) вони траплялися з такою ж частотою, як і в лівій половині мозку (18 осіб). Враховуючи, що більшість осіб, користуючись мобільними телефонами, підносять їх до правої половини голови, то за наявності негативного впливу випромінювання мобільних телефонів можна очікувати переважання пухлин правої половини головного мозку. Наше дослідження цього не виявило. Таким чином, наші дані можна віднести до

тієї групи досліджень, що не знаходять взаємозв'язку між випромінюванням мобільних телефонів та пухлинами головного мозку.

#### Висновки

1. Пухлини головного мозку траплялися в дітей і підлітків у 8 % випадків.

2. Частіше пухлини головного мозку траплялися в чоловіків – у 56 % випадків.

3. Переважання нейроонкологічної захворюваності в жителів села чи міста не виявлено.

4. Частота пухлин правої та лівої половини головного мозку приблизно однакова.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані є попередніми результатами. У подальшому, для аналізу діяльності та покращання онкологічної допомоги населенню планується розширення статистичної бази.

#### Література

1. Глиомы головного мезга / Под ред. Ю.А. Зозули. – К.: УИПК «Эксоб», 2007. – 636 с.
2. Залуцкий И.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий. – Минск: Зорны верасень, 2006. – 207 с.
3. Розуменко В.Д. Нейроонкология: современное состояние проблемы / В.Д. Розуменко // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 188-191.
4. Орлов Ю.А. Детская нейроонкология: состояние и перспективы / Ю.А. Орлов // Здоров'я України. – 2008. – № 17/1. – С. 46-47.
5. Cancer mortality in the United States and Germany / N. Becker, J.E. Muscat, E.L. Wynder [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 127. – P. 293-300.
6. Legler M. Brain and other central nervous cancer: recent trends in incidence and mortality / M. Legler // The Oncologist. – 2006. – Vol. 11, № 6. – P. 681-693.
7. Lonn S. Long-term mobile phone use and brain tumor risk / S. Lonn // Am. J. of Epidemiology. – 2005. – Vol. 161. – P. 526-535.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

*С.Ю. Кравчук, О.И. Иващук, А.О. Гонца, В.В. Шульгина*

**Резюме.** Исследована нейроонкологическая заболеваемость населения Черновицкой области. Проведен анализ распространенности опухолей головного мозга в зависимости от различных факторов.

**Ключевые слова:** опухоль, головной мозг.

### EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE NEUROLOGIC MORBIDITY IN THE CHERNIVTSI REGION POPULATION

*S.Y. Kravchuk, I.O. Ivashchuk, A.O. Hontsa, V.V. Shul'gina*

**Abstract.** The neurooncologic morbidity in the Chernivtsi region has been studied. An analysis of the prevalence of brain tumors, depending on different factors has been carried out.

**Key words:** tumor, brain.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Р.В. Сенютович

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 219-220

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

УДК 616.327.2-006.6-07

*В.І. Попович<sup>1</sup>, В.І. Лешак<sup>2</sup>, Н.Ю. Дячун<sup>3</sup>, Л.О. Жолудєва<sup>3</sup>,  
В.Р. Романчук<sup>4</sup>, І.С. Цибран<sup>4</sup>, В.М. Ванченко<sup>4</sup>*

## КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ МОЖЛИВОСТІ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ НОСОГЛОТКИ

<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup> Ужгородський національний університет, Україна

<sup>3</sup> Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна

<sup>4</sup> Івано-Франківський обласний онкологічний диспансер, Україна

**Резюме.** Протягом останніх років ріст захворюваності на рак носоглотки та його запізнена діагностика, що погіршує прогноз хвороби, зумовлюють актуальність даної теми. Сучасні дослідження демонструють наявність вірусу Епштейн-Барра у пацієнтів, хворих на рак носоглотки. У статті вивчалися показники титрів Ig G до VCA і NA вірусу Епштейн-Барра у пацієнтів із хронічним фарингітом, і продемонстрований кореляційний зв'язок між

високими титрами показників та наявністю доклінічної малігнізації в носоглотці. Отримані дані можуть допомогти при формуванні групи ризику по раку носоглотки у хворих на хронічний фарингіт, що покращить показники своєчасної діагностики хвороби.

**Ключові слова:** рак носоглотки, хронічний фарингіт, вірус Епштейн-Барра, імунологічні маркери.

**Вступ.** Злоякісні новоутворення носоглотки посідають друге місце серед пухлин верхніх дихальних шляхів і становить, за даними різних авторів, від 0,4 % до 3 % усіх онкозахворювань [2, 3, 7]. Розповсюдженість раку носоглотки (РН) залежить від територіального розміщення, расової ознаки, чинників навколишнього середовища та генетичних факторів [2, 4, 7].

За останнє десятиліття відзначається приріст захворюваності РН у країнах Європи майже в 1,5 раза, а проблема своєчасної діагностики залишається актуальною, адже у 85-90 % випадків хвороба діагностується на занедбаних – III-IV стадіях [7].

Для діагностики раку носоглотки виділені три групи симптомів. Перша група – симптоми, зумовлені наявністю пухлини носоглотки, друга група – симптоми, пов'язані з пухлинною інфільтрацією прилеглих до носоглотки анатомічних зон, і третя – з наявністю метастатичного ураження. Жодний із симптомів цих груп не може вважатися раннім, що створює об'єктивні умови для пізньої діагностики раку носоглотки.

Високий відсоток діагностичних помилок при обстеженні носоглотки, які виникають при використанні традиційних методик, зумовлений анатомо-топографічними особливостями, що затруднюють повноцінний огляд. Так, РН можна запідозрити при непрямій риноскопії та пальцевому обстеженні лише в 50 % випадків, за даними рентгенологічного обстеження – у 52 %, і лише фіброепіфарингоскопія досягає 94,6 % випадків. Цінність фіброепіфарингоскопії зростає при використанні прицільної біопсії, що дозволяє покращити гістологічну та цитологічну діагностику і запобігти потребі повторної біопсії.

Останнім часом, велику увагу дослідники приділяють вивченню зв'язку між недиференційованою формою РН та герпес вірусом IV типу – вірус Епштейн-Барра (ВЕБ). Первинне інфікування ВЕБ супроводжується продукцією гуморальних антитіл до раннього антигену (ЕА – early

antigen), оболонкового антигену (VCA – virus capsid antigen) та ядерного антигену (NA – nuclear antigen). Антитіла до раннього антигену зникають, тоді як антитіла до VCA та до NA залишаються в крові майже все життя. При деяких пухлинних захворюваннях, зокрема при РН, титри антитіл до антигенів ВЕБ значно підвищуються. У більшості випадків підвищення титрів антитіл до ВЕБ зумовлене зниженням контролю над рівнем розмноження вірусу клітинним імунітетом. У даному випадку виникають симптоми хронічної вірусної інфекції. Хронічна ВЕБ – інфекція характеризується тривалим рецидивним перебігом і наявністю певних клінічних ознак вірусної активності. Пацієнтів турбують слабкість, пітливість, нерідко – біль у м'язах і суглобах, утруднене носове дихання, дискомфорт у горлі, раніше нехарактерні для даного хворого, головний біль, емоційна лабільність, депресивні розлади. Часто спостерігаються субфебрильна температура, збільшення задньошийних лімфовузлів. Нерідко ця симптоматика має хвилеподібний характер. Іноді хворі описують свій стан як «хронічний грип».

Доказом наявності латентного вірусу в здорових осіб є наявність антитіл до ВЕБ. У здорових осіб титр антитіл відображає ступінь розмноження вірусу. У нормальних умовах титр антитіл до VCA та NA не перевищує 100 МО/мл. При недиференційованому РН виникає значне підвищення титрів вказаних антитіл внаслідок зниження контролю клітинним імунітетом над розмноженням вірусу [6, 9].

У результаті подальших досліджень продемонстровано, що визначення рівня імуноглобулінів до ВЕБ можна використовувати для моніторингу ефективності лікування раку носоглотки, причому існує прямий кореляційний зв'язок між ступенем регресії пухлин і титром імуноглобулінів. Ряд дослідників рекомендує досліджувати рівень імуноглобулінів у динамічному контролі, після радикального лікування пухлини, з метою ранньої діагностики рецидиву [9, 10].

Ефективність ранньої діагностики злоякісних новоутворень інших локалізацій, зокрема гортані, зумовлено виділенням груп ризику хвороби, що дозволяє проводити диспансерне спостереження. Існуючі на сьогодні специфічні онкомаркери до плоскоклітинного раку не можуть бути використані при РН, адже при цій локалізації в 60-70 % випадків морфологічно діагностуються недиференційовані форми.

Загальновідомо, що процес від здорової тканини до метаплазії, дисплазії та малігнізації займає від декількох місяців до декількох років. Можна припустити, що РН розвивається на тлі хронічного захворювання носоглотки, асоційованого з ВЕБ, яке має свої симптоми, маркери і може формувати групу ризику.

**Мета дослідження.** Виявити групи симптомів та імунологічних маркерів для формування групи ризику раку носоглотки.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 150 осіб із діагнозом хронічний фарингіт (ХФ) та 49 осіб з діагнозом рак носоглотки (РН). У всіх пацієнтів крім збору анамнезу, рутинного ЛОР – огляду, обов'язково проводилося фіброендоскопічне дослідження носової порожнини і носоглотки. У процесі діагностики цим пацієнтам проводилося також визначення рівня імуноглобулінів до оболонкового (IgG VCA (p-18) та ядерного (IgG NA-1) антигену вірусу Епштейн-Барра за допомогою імуноферментного методу (ІФА). Метод є кількісним і базується на технології ELISA. Вірогідно позитивними вважалися результати вище 22 МО/мл (міжнародних оптичних одиниць на мілілітр). За наявності показів у пацієнтів із ХФ (наявність вогнищевої інфільтрації, гіперплазія тканин носоглотки) проводилася біопсія з подальшим морфологічним дослідженням біоптату.

Обстеження хворих, що перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні, проводилось на базах обласних лікарень м. Івано-Франківська та м. Ужгорода, та на базі Закарпатського обласного онкологічного клінічного диспансеру за період 2008-2011 рр.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед обстежуваних хворих на ХФ жінок було 60 (40 %), чоловіків – 90 (60 %). Середній вік пацієнтів складав 27,9 року, у віковій групі до 25 років перебувало 38 % пацієнтів, 62 % – були старші 25 років.

Найбільш частими скаргами в обстежуваних осіб були: утруднене дихання через ніс у 30 %, першіння, відчуття «комка» у горлі у 80 % осіб, відчуття «стікання» по задній стінці глотки в 50 % пацієнтів, рецидивні риніти, фарингіти, тонзиліти, часті ГРВІ – у 58,3 % пацієнтів, частий вечірній субфебрилітет – у 41,7 % і поліаденопатія лімфовузлів задньої шийної групи – у 37 % пацієнтів.

З анамнезу захворювання пацієнтів на ХФ відомо, що хворіють протягом тривалого часу (від чотирьох і більше років), неодноразово ліку-

вались амбулаторно і стаціонарно без ефекту. У частини пацієнтів (13,3 %) в анамнезі проводилось оперативне лікування з приводу викривлення носової перегородки, у 8,3 % видалення аденоїдів. Після проведеного оперативного лікування очікуваного довготривалого ефекту не було.

При проведенні імунологічних досліджень у даній групі з ХФ отримані такі результати: підвищений титр імуноглобулінів до оболонкового та ядерного антигенів визначений практично у всіх пацієнтів – 142 із 150 (94,6 %). Завдяки використаній методиці кількісного визначення імуноглобулінів до ВЕБ, пацієнти з підвищеними титрами розподілені на три підгрупи, залежно від їх рівня (табл. 1).

Рівень титру антитіл до 100 МО/мл зареєстрований у 90 (63,4 %) із 142 осіб. Рівень антитіл від 100 до 200 МО/мл виявлений у 36 (25,3 %) осіб. Ще 16 осіб (11,3 %) мали рівень антитіл до ВЕБ вище 200 МО/мл. У групі РН чоловіки вдвічі переважали жінок. Середній вік пацієнтів становив 43 роки. 18% пацієнтів були молодші 25 років.

При розподілі пацієнтів за стадіями, занедбаність процесу (III-IVст.) збігалася в цілому з даними літератури і становила 90 %.

За патоморфологічним типом пухлин хворі на РН були розподілені на три підгрупи згідно з класифікацією ВООЗ (рис. 1).

До першої патоморфологічної підгрупи належали особи зі зроговілим плоскоклітинним раком, що складала шість випадків (12,3 %), друга підгрупа – з плоскоклітинним незроговілим типом - 10 випадків (20,4 %). До третьої, найбільшої підгрупи включені пацієнти з недиференційованим типом пухлин, лімфоєпітеліомою та веретеноподібним раком, що становили 33 випадки (67,3 %).

З анамнезу захворювання хворих на РН встановлено, що майже у 50 % випадків причиною звернення до лікаря були шийна лімфаденопатія. У 22 % ведучим симптомом було порушення носового дихання, що не покращувалось або майже не покращувалось від прийому місцево деконгестантів. У 7 % в анамнезі виникали носові кровотечі. У 6 (13 %) осіб пухлина поширювалась у сусідні органи та тканини, що призводило до виникнення очних симптомів (екзофтальм, офтальмоплегія, зниження зору). В одного пацієнта виник парез м'якого піднебіння та поява гугнявості. Можливих внутрішньочерепних симптомів в обстежуваних не спостерігалось. Загальні симптоми у вигляді головного болю, загальної слабкості відзначалися у 80 % осіб, ще в 11 % зафіксована втрата маси тіла. У середньому, термін від появи уже пізніх симптомів хвороби і до встановлення остаточного діагнозу становив 6-8 місяців. При більш детальному зборі раннього анамнезу у хворих на РН зафіксовані симптоми «хронічного фарингіту» та «хронічного грипу». Зокрема, відчуття першіння, «комка» в горлі – у 92 %, відчуття затікання по задній стінці глотки – у 42 %, розбитість, частий вечірній субфебрилітет – у

Таблиця 1

## Розподіл хворих на хронічним фарингіт залежно від рівня імуноглобулінів

Кількість осіб	Рівень Ig (МО/мл)		
	<100	100-200	>200
142 (100 %)	90 (63,4 %)	36 (25,3 %)	16 (11,3 %)

Таблиця 2

## Порівняльна характеристика «ранніх» скарг хворих на хронічний фарингіт та рак носоглотки

Симптом	Хронічний фарингіт	Рак носоглотки
Тривалий анамнез	100 %	100 %
Порушення дихання носом	30 %	43 %
Відчуття першіння, комка в горлі	80 %	92 %
Постназальне затікання	50 %	42 %
Рецидивні фарингіти, тонзилофарингіти	58,3 %	42 %
Частий субфебрилітет	41,7 %	28 %
Шийна лімфаденопатія	37 %	50 %

Таблиця 3

## Розподіл хворих на рак носоглотки залежно від рівня імуноглобулінів

Кількість осіб	Рівень Ig (МО/мл)		
	<100	100-200	>200
46 (100 %)	5 (11 %)	12 (24,5 %)	29 (65,5 %)

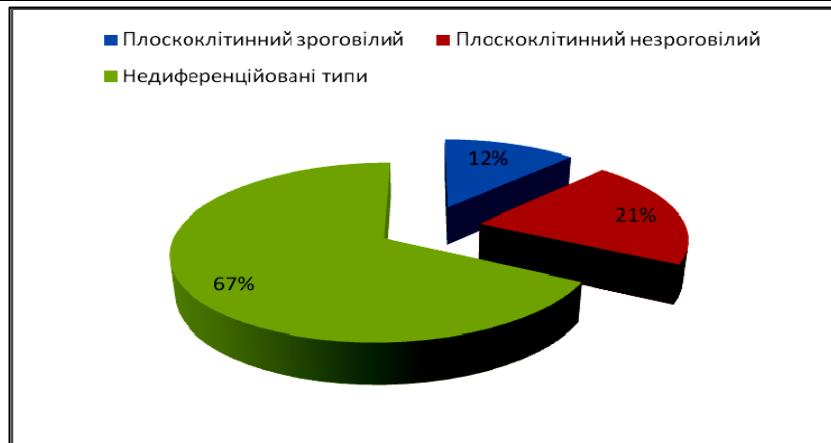


Рис. 1. Розподіл хворих за морфологічним типом пухлини (n=49)

третини пацієнтів, порушення носового дихання – у 43 % (табл. 2).

Більш ніж третина хворих на РН, що відзначали симптоми, характерні для «хронічного фарингіту» та «хронічного грипу», раніше зверталися за медичною допомогою: до лікарів загальної практики – 10 (20 %), до отоларингологів – 7 (15 %). У жодному з випадків рак носоглотки не запідозрений.

Імунологічні дослідження в групі з РН такі: підвищені титри антитіл відзначені в 46 пацієнтів (93,8 %). Троє хворих на РН з від'ємними титрами антитіл до ВЕБ належали до першої патоморфоло-

гічної підгрупи зі зроговілим плоскоклітинним раком. У другій і в третій підгрупах підвищені титри антитіл визначались у всіх пацієнтів (100 %).

При порівнянні показників залежно від титру імуноглобулінів результати були такими (табл. 3).

Рівень титру антитіл до ВЕБ нижче 100 МО/мл зафіксовано в трьох хворих на РН із плоскоклітинним зроговілим типом пухлини та у двох пацієнтів із плоскоклітинним незроговілим типом. Інші (41 пацієнт) мали титри антитіл вище 100 МО/мл і в основному склали підгрупу з недиференційованим типом пухлини.

Підводячи підсумки, слід вказати, що майже у всіх (92 %) обстежених пацієнтів на РН була клінічна картина хронічного фарингіту, яка передувала, а потім маскувалася симптомами, включеними в діагностичні критерії пухлин носоглотки, що характеризують занедбаний процес.

У групі з хронічним фарингітом, у жодного з пацієнтів не спостерігалось ознак, включених у діагностичні критерії пухлин носоглотки. Після додаткового клінічно-імунологічного обстеження з'ясовано, що серед 90 пацієнтів із симптомами хронічного фарингіту і рівнем IgG до VCA та NA нижче 100 МО/мл випадків раку не виявлено. Вперше виявлений рак носоглотки у хворих із симптомами ХФ, у 20 пацієнтів (38,3 %) із 52 пацієнтів з підвищеними вище 100 МО/мл титрами IgG до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра, за допомогою фіброепіфарингоскопії з прицільною біопсією. Більшість (13 із 20, або 65 %) вперше виявлених пухлин діагностовано на ранніх I-II стадіях процесу. При високих рівнях імуноглобулінів, в основному понад 300 МО/мл пухлини мають більш злоякісний – недиференційований характер.

#### Висновки

1. Клінічними маркерами формування групи ризику за раком носоглотки є скарги на утруднене носове дихання, першіння, відчуття «комка» в горлі, відчуття «стікання» по задній стінці глотки, рецидивні риніти, фарингіти, частий вечірній субфебрилітет, поліаденопатія лімфовузлів задньої шийної групи, тривалістю більш ніж чотири роки, що характерно для хронічного фарингіту.

2. Імунологічними маркерами формування групи ризику за раком носоглотки є підвищені титри Ig G до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра (понад 100 МО/мл) у пацієнтів з хронічним фарингітом.

3. Пацієнтам з клінікою тривалого хронічного фарингіту, у яких зафіксовані високі титри Ig G до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра (понад 100 МО/мл), потрібно виконувати фіброепіфарингоскопію та прицільну біопсію, з метою своєчасного діагностування раку носоглотки.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення титрів антитіл Ig G до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра у хворих на РН до та після специфічного лікування в динаміці.

### КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА НОСОГЛОТКИ

*В.И. Попович, В.И. Лешак, Н.Ю. Дячун, Л.О. Жолудева,  
В.Р. Романчук, И.С. Цибран, В.М. Ванченко*

**Резюме.** Актуальность темы, изложенной в статье, обусловлена ростом заболеваемости раком носоглотки, поздней диагностикой болезни, что объясняет низкий процент излечения. Исследования, которые проводились в последние годы, демонстрируют присутствие вируса Эпштейн-Барра у пациентов с раком носоглотки. В статье изучались показатели титров Ig G к VCA и NA Эпштейн-Барр вируса у пациентов с хроническим фарингитом и продемонстрирована корреляционная связь между высокими титрами показателей и наличием доклинической малигнизации в носоглотке.

Эти данные могут помочь при формировании групп риска по РН у больных с хроническим фарингитом, что может способствовать своевременной диагностике болезни.

**Ключевые слова:** рак носоглотки, хронический фарингит, вирус Эпштейн-Барр, иммунологические маркеры.

#### Література

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18. – С. 156 с.
2. Дифференциальная диагностика рака носоглотки / Н.В. Белоусова, Т.А. Афанасьева [и др.] // В сб.: Опухоли головы и шеи (Диагностика и лечение). – Томск. – 1994. – С. 19-20.
3. К методике дополнительного облучения больных раком носоглотки (60 Гр+30 Гр) / Б.М. Алиев, Т.П. Чуприк-Малиновская [и др.] // Вестн. ОНЦ РАМН. – 1995. – № 2. – С. 18-21.
4. Некоторые вопросы заболеваемости РСФСР злокачественными опухолями головы и шеи / Н.А. Тихонова, Е.В. Козлова, И.Б. Троицкая [и др.] // В сб.: Опухоли головы и шеи. – М., 1980. – Вып. IV. – С. 46-48.
5. Рак носоглотки: опыт лучевого и химиолучевого лечения / Б.М. Алиев [и др.] // Вестн. ОНЦ РАМН. – 1995. – № 1. – С. 26-32.
6. Современная диагностика рака носоглотки / Н.В. Белоусова, Б.К. Поддубный [и др.] // Соврем. онкол. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 3-11.
7. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения / Т.П. Чуприк-Малиновская // Практик. онкол. – 2003. – Т. 4, №1. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [http://rosoncweb.ru/library/journals/practical\\_oncology/arh013/06.pdf](http://rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh013/06.pdf).
8. Anim J.T. Nasopharyngeal carcinoma in Accara / J.T. Anim // West Afr. J. Med. – 1991. – P. 6-121.
9. Characterization of the antibody response to the latent infection terminal proteins of Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma / B. Freeh, U. Zimmer-Strobl, T. Yip. [et al.] // J. Of Gen. Virol. – 1993. – P. 811-818.
10. Coffin C.M. Familial aggregation of nasopharyngeal carcinoma and other malignancies / C.M. Coffin, S.S. Rich, L.P. Dehner // Cancer. – 1991. – P. 1323-1328.



**CLINICOIMMUNOLOGICAL CAPABILITIES OF TIMELY DIAGNOSTICS  
OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA**

*V.I. Popovych, V.I. Leshak, N.Y. Diachun, L.O. Zholudieva,  
V.R. Romanchuk, I.S. Tsybran, V.M. Vanchenko*

**Abstract.** An increase of the incidence rate of pharyngeal carcinoma over the last few years and its delayed diagnostics, deteriorating a prognosis of the disease, stipulate the topical character of this particular topic. Present-day investigations demonstrate the presence of Epstein-Barr's virus in patients with nasopharyngeal carcinoma. The paper has studied the parameters of Ig G titers to VCA and NA of Epstein-Barr's virus in patients with chronic pharyngitis and has demonstrated a correlation between the high titers of the parameters and the presence of preclinical malignization in the nasopharynx. The obtained findings may help, when forming risk groups, based on nasopharyngeal carcinoma in patients with chronic pharyngitis that will improve the value of a timely diagnosis of the disease.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma, chronic pharyngitis, Epstein-Barr's virus, immunological markers.

National University of Ukraine (Ivano-Frankivs'k, Ukraine),  
National University (Uzhgorod, Ukraine),  
Transcarpathian Regional Oncologic of Dispensary (Uzhgorod, Ukraine),  
Regional Oncological Dispensary Center (Ivano-Frankivs'k, Ukraine)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 221-225

Надійшла до редакції 17.07.2012 року

---

© В.І. Попович, В.І. Лешак, Н.Ю. Дячун, Л.О. Жолудева, В.Р. Романчук, І.С. Цибран, В.М. Ванченко, 2012

УДК 616.716.1.4-002.4-006.04-07

*О.В. Рибалов, О.С. Іваницька*

**ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН  
ТА ТОКСИЧНИХ ОСТЕОНЕКРОЗІВ ЩЕЛЕПНИХ КІСТОК**

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

---

**Резюме.** У статті доводиться необхідність посилення уваги до проблеми диференційної діагностики злоякісних новоутворень щелеп та їх токсичного остеонекрозу. Її актуальність зумовлена значною кількістю лікарських помилок при визначенні діагнозу як злоякісних пухлин, так і токсичного остеомієліту. Автори вказують на існування суттєвих відмінностей в анамнезі,

клінічній симптоматиці цих захворювань та особливостей у результатах лабораторних досліджень. Їх урахування дозволить оптимізувати діагностику та лікування даних хвороб.

**Ключові слова:** злоякісні пухлини щелеп, токсичний остеонекроз щелеп, диференційна діагностика.

---

**Вступ.** Боротьба з раком та іншими злоякісними новоутвореннями належить до глобальних проблем сучасного людства. Проте, незважаючи на титанічні зусилля науковців усього світу, спрямовані на подолання цієї недуги, в усіх країнах спостерігається стійке зростання не тільки захворюваності на рак, але й смертності від нього. Так, якщо у 2000 р. у світі зареєстровано більше 10 млн. випадків захворювання на злоякісні новоутворення і більше 6 млн. смертей від них, то до 2050 р., за прогнозами ВООЗ, ці показники зростуть відповідно до 24 млн. та 16 млн. [1].

Невпинно збільшується і кількість хворих на злоякісні новоутворення щелепно-лицьової ділянки. Останнім часом тільки в Україні щорічно реєструється більше 2400 нових випадків злоякісних патологій порожнини рота [2]. У Полтавській області частка цих злоякісних захворювань становить 2,3% від загальної кількості вперше виявлених онкологічних хвороб [3].

Загальновідомим є той факт, що шанси подолати рак значною мірою залежать від термінів його встановлення. Однак, на жаль, майже у 60% осіб із онкологічними захворюваннями порожнини рота діагностується злоякісний процес вже у III-IV стадії. Це пояснюється не лише несвоєчасним зверненням пацієнтів внаслідок безсимптомності перебігу хвороби на ранніх стадіях, але й відсутністю онкологічної настороги в лікарів-стоматологів, їх недостатньою обізнаністю з клінічними проявами цих захворювань, особливо, якщо врахувати, що вони є спільними з іншими хворобами. Тому проведення кваліфікованого диференційного діагностування є неодмінною умовою подальшого лікування [4].

Серед захворювань, що потребують їх розрізнення із злоякісними новоутвореннями, слід назвати токсичний некроз щелеп, викликаний вживанням наркотичних речовин [5, 6, 7]. Зростання кількості його випадків, що пов'язане із

розповсюдженням такого соціального зла, як наркоманія, зумовлює особливу увагу до диференціювання цієї патології від онкологічних захворювань щелеп, від чого залежить вибір адекватного та ефективного лікування [8, 9, 10].

**Мета дослідження.** Покращення якості діагностики злоякісних новоутворень та токсичного некрозу щелепних кісток на основі комплексного обстеження хворих.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням перебували 22 пацієнти, з яких у 12 осіб діагностовано рак верхньої (7 осіб) та нижньої (5 осіб) щелеп, у 10 осіб – токсичний некроз щелепних кісток. Серед пацієнтів із злоякісними новоутвореннями переважали чоловіки. Злоякісні пухлини із локалізацією на нижній щелепі виявлені лише в чоловіків, на верхній щелепі – у п'яти чоловіків та двох жінок. Вік пацієнтів коливався від 22 до 65 років. Переважання чоловіків спостерігалось і серед пацієнтів із токсичним некрозом щелеп. Локалізацію некротичного процесу на верхній щелепі встановлено в шести осіб (всі чоловіки), на нижній – у чотирьох осіб (трьох чоловіків та одна жінка). Вік цих пацієнтів був від 25 до 36 років.

У план діагностичних заходів поряд із загальноклінічними обстеженнями (опитування, огляд, загальні аналізи крові та сечі) були включені біохімічні дослідження крові, вивчення клітинного складу пунктатів та зскрібків із ділянок ураження, рентгенографія щелепних кісток.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Всі 12 пацієнтів із злоякісними новоутвореннями щелепних кісток направлені із попередньо встановленими помилковими діагнозами: у чотирьох осіб було діагностовано «загострення хронічного одонтогенного гаймориту», у трьох – «гігантоклітинний епуліс», у двох пацієнтів – «фіброматоз ясен», ще у двох хворих – «декубітальна виразка», в одного пацієнта встановлено «кістозне утворення нижньої щелепи».

Серед семи пацієнтів із злоякісними пухлинами верхньої щелепи в чотирьох осіб патологічний процес починався зі слизової оболонки гайморової пазухи. Основними скаргами цих пацієнтів були больові відчуття у візуально інтактних зубах верхньої щелепи та головний біль, а також збільшення середньої зони обличчя з одного боку та прогресуюче однобічне порушення носового дихання. При пункції верхньощелепної пазухи отриманий кров'янистий матеріал, в якому при цитологічному дослідженні виявлені клітини злоякісного росту залозистого типу. Рентгенологічно у всіх пацієнтів виявилось порушення цілісності латерально-верхньої стінки синуса (рис. 1).

У решти пацієнтів злоякісне ураження верхньої щелепи виникло в ділянці альвеолярного відростка на рівні жувальних зубів. Клінічно виявлялися значні розростання ясенного краю з наявністю виразок, які кровоточили (рис. 2). Цитологічні дослідження зскрібків виявили конгломерати пухлинних клітин, характерних для раку. Рентгенологічні дослідження зафіксували вира-

жену деструкцію гребеня альвеолярного відростка з характерним зубчастим малюнком по його краю (рис. 3).

У більшості пацієнтів із злоякісними новоутвореннями нижньої щелепи (чотири особи) ріст пухлини починався зі слизової оболонки альвеолярних відростків у ділянці премолярів і молярів. Всі ці особи змушені були звернутися по лікарську допомогу через неможливість користуватися протезом. Початок захворювання характеризувався виникненням гіперплазії слизової оболонки в місцях кріплення кламерів, що мала тенденцію до швидкого росту. З нашої точки зору, поштовхом до розвитку пухлини в цих осіб стали неадекватно зроблені знімні протези. При цитологічному дослідженні зскрібків виявлені клітини епітеліальної пухлини злоякісного характеру. Рентгенологічним дослідженням встановлено, що у всіх пацієнтів мала місце деструкція альвеолярного відростка щелепи, яка у двох осіб переходила на тіло щелепи.

Основними скаргами пацієнта, який надійшов у клініку з діагнозом кістозне утворення нижньої щелепи, були помітна деформація нижньої щелепи, а також порушення чутливості нижньої губи та шкіри підборіддя зліва. Як свідчить анамнез захворювання, приблизно за місяць в амбулаторних умовах проводилося розкриття підокісного абсцесу. Об'єктивне обстеження хворого засвідчило наявність деформації нижньої щелепи зліва, слабкоболісної при пальпації. Під час оперативного втручання виявлено м'яку пухлинну тканину з явищами геморагії. Отриманий висновок гістологічного дослідження дозволив встановити остаточний діагноз раку нижньої щелепи.

Із 10 пацієнтів із токсичним некрозом щелепних кісток сім осіб були направлені з діагнозом «злоякісне новоутворення», один – із діагнозом «хронічний одонтогенний остеомиєліт», один – із діагнозом «патологічний перелом нижньої щелепи» і лише один пацієнт – із правильним діагнозом – «токсичний остеомиєліт». Таким чином, у 90% хворих, що перебували під нашим спостереженням, попередньо встановлений невірний діагноз. При цьому привертає увагу той факт, що найчастіше токсичний некроз щелеп помилково визначався як злоякісне новоутворення.

Серед пацієнтів із токсичним некрозом верхньощелепних кісток нами встановлено, що у двох осіб він - частковий, у двох – субтотальний, у двох – тотальний. Некротичне ураження нижньої щелепи у двох пацієнтів було субтотальним, у двох – тотальним.

Основні скарги пацієнтів: наявність неприємного запаху з рота; рухомість; рухливість декількох зубів або їх випадіння за відсутності больового симптому, оголення альвеолярного відростка (рецесія ясен); припухлість і нориці в щічній та піднижньощелепній ділянках; неможливість повноцінного відкушування їжі та жування (особливо в осіб із некрозом нижньої щелепи); потрапляння рідкої їжі в ніс, порушення вимови звуків – гугнявість (у пацієнтів із некрозом верхньощелепних кісток), відторгнення невеликих

**Результати біохімічних досліджень крові у хворих на рак та пацієнтів із токсичним остеомієлітом щелеп**

Показники, що вивчались	Пацієнти з раком щелеп (n=12)	Пацієнти з токсичним некрозом (n=10)	P
Загальний білок, г/л	83,5±2,5	79,2±4,1	<0,5
Лужна фосфатаза, г/л	148,7±8,2	164,4±7,4	<0,5
АлАТ, нкат/л	30,3±2,7	51,07±4,6	>0,001
АсАТ, нкат/л	29,7±2,7	67,9±4,09	>0,001
Креатинін, мкмоль/л	102,2±2,6	168,3±18,7	>0,001
Білірубін загальний, мкмоль/л	16,6±0,5	7,2±0,5	>0,001
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,9±0,4	2,1±0,2	>0,001
Білірубін непрямої, мкмоль/л	11,6±0,7	4,9±0,2	>0,001
Кальцій, ммоль/л	2,2±0,7	3,0±0,4	<0,5
Хлор, ммоль/л	101,4±4,2	112,7±3,8	>0,01
Натрій, ммоль/л	142,6±1,4	159,1±2,7	<0,001



Рис 1. Рентгенограма хворого Д. Гомогенне затемнення верхньощелепної пазухи зліва, деструкція латерально-верхньої стінки



Рис 2. Фото пацієнта П. Розростання пухлинної тканини в ділянці альвеолярного відростка верхньої щелепи



Рис 3. Рентгенограма пацієнта К. Деструкція гребеня альвеолярного відростка по його краю



Рис 4. Фото пацієнта Ш. «Оголена» ділянка альвеолярної частини нижньої щелепи

ділянок кісткової тканини. Загальних проявів у вигляді підвищення температури тіла пацієнти не відмічали.

При огляді осіб із субтотальним некрозом нижньої щелепи зовнішніх проявів захворювання не встановлено, відкриття рота було у повному обсязі. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені.

З боку порожнини рота привертала увагу наявність «оголеної» ділянки альвеолярної частини щелепи сірого або світло-коричневого кольору (рис. 4). Пальпаторно виявлялась рухомість цього фрагмента. Слизова оболонка в цій ділянці незначно гіперемована, безболісна при пальпації. Екссудативна реакція відсутня. На рентгенограмі



Рис 5. Рентгенограма хворого С. Розрідження кісткової тканини без чітких меж секвестрації

щелепи в ділянці некротичного ураження спостерігалася розрідження кісткової тканини без чітких меж секвестрації (рис. 5).

Значно тяжкими клінічними проявами характеризувався тотальний некроз нижньої щелепи. За медичною допомогою пацієнти не зверталися до появи гострої симптоматики флегмони піднижньощелепного простору. При огляді хворих відмічено виражену припухлість однієї щічної та піднижньощелепної ділянок за рахунок інфільтрату м'яких тканин. В однієї пацієнтки виявлено наявність нориць із грануляціями в обох піднижньощелепних ділянках, в іншого пацієнта – кілька норицевих ходів у ділянці фрагментів некротизації нижньої щелепи у присінку рота з обох боків. При обстеженні порожнини рота виявлено оголення фрагмента альвеолярної частини нижньої щелепи по всій довжині, покритого темно-сірим нальотом, наявність рухомих зубів тільки у фронтальному відділі. На рентгенограмах нижньої щелепи на тлі розрідження всіх відділів щелепної кістки спостерігалися фрагментарні ділянки деструкції зі значними (до 3–4 см) секвестрами.

Некротичний процес на верхній щелепі, на відміну від нижньої, клінічно мав більш легкий перебіг. У хворих із частковим і субтотальним ураженням при огляді виявлено наявність оголеного до самої основи жовтувато-коричневого фрагмента альвеолярного відростка верхньої щелепи. У цій ділянці відмічалася рухомість зубів II–III ступеня. Сам фрагмент у двох осіб був рухомих, у двох – ледь рухомих. При цьому хворі не відчували больових відчуттів. Слизова оболонка цих ділянок у всіх пацієнтів незначно гіперемована, слабкоболісна при пальпації. При натисканні на неї з вільного краю мало місце виділення незначної кількості мутного ексудату. Рентгенологічно спостерігалася ділянка розрідження кісткової тканини без чітких меж секвестрації.

В обох осіб із тотальним некрозом обстеження порожнини рота виявило часткову відсутність (2–3 см) альвеолярних відростків обох щелеп, верхньощелепні пазухи були відкриті на значному протязі, були видимі нижні стінки орбіт. На окремих ділянках збережені малорухоми фрагменти альвеолярних відростків, представлені некротизованою кісткою темно-коричневого кольору.



Рис 6. Фото пацієнта Р. Часткова відсутність альвеолярних відростків верхньої щелепи, «оголення» кісткової тканини

Слизова оболонка альвеолярних відростків піднята догори, ущільнена, незначно гіперемована (рис. 6). Відмічалася незначна кількість мутного ексудату в ділянці некротизованої кістки. На рентгенограмі щелепи в ділянці некротичного ураження спостерігалися дефекти кісткової тканини, наявність окремих секвестрів.

Цитологічні дослідження ексудату у всіх осіб із токсичним некрозом щелеп виявили в тій чи іншій кількості клітинні компоненти запального ряду, підвищення кількості еозинофілів, наявність клітин сторонніх тіл.

При порівнянні результатів біохімічних аналізів крові пацієнтів із злоякісними новоутвореннями та токсичними некрозами щелепних кісток виявлені вірогідні відмінності між показниками вмісту амінотрансфераз, креатиніну та білірубіну (таблиця).

Підвищена активність АлАТ і АсАТ у крові наркозалежних пацієнтів відображає наявність некротичних процесів в організмі, а коефіцієнт де Рітца, який у цих осіб був більше 1 (у хворих на рак щелепи він менше 1) підтверджує ураження тканин печінки. На порушення функції печінки в осіб із токсичним некрозом щелеп вказує і різке падіння рівня білірубіну в крові. Підвищення ж рівня креатиніну можна пов'язати як із наявністю некротичних процесів, так і з розвитком ниркової недостатності. Подібних виражених порушень із боку біохімічних показників крові у хворих на рак щелепних кісток нами не виявлено.

### Висновок

За наявності у хворих на рак щелепних кісток і пацієнтів із токсичним некрозом щелеп цілої низки подібних клінічних симптомів (можливе існування асиметрії обличчя, патологічна рухомість зубів та їх випадіння, незадовільне загоєння лунок, низька ефективність протизапальної терапії, прогресуючий та швидкоплинний характер клінічного перебігу) не можна не відмітити суттєвих відмінностей між ними, зокрема, анамнестичні дані, характер місцевих порушень (ендофітний і екзофітний ріст пухлини, зовнішній вигляд некротизованих ділянок щелеп), дані цитологічного дослідження і зскрібків із поверхні уражених ділянок, деякі деталі рентгенологічних досліджень щелеп, дані біохімічного аналізу крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Точна клінічно-лабораторна діагностика злоякісних пухлин і токсичних остеонекрозів щелепних кісток дає можливість проводити своєчасне адекватне лікування.

#### Література

1. Парамонова В.А. Распространенность злокачественных новообразований и пути совершенствования специализированной медицинской помощи: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / В.А. Парамонова. – Рязань, 2010. – 20 с.
2. Контингенти хворих на злоякісні новоутворення в Україні – оцінка якості інформації / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак [та ін.] // Клін. онкол. – 2011. – № 3 (3). – С. 4-8.
3. Соколова Н.А. Аналіз захворюваності злоякісними новоутвореннями щелепно-лицевої ділянки населення Полтавської області / Н.А. Соколова: матеріали III (X) з'їзду Асоціації стоматологів України. – Полтава, 2008. – С. 327.
4. Рузин Г.П. Дифференциальная диагностика злокачественных опухолей верхней челюсти с хроническим одонтогенным гайморитом / Г.П. Рузин, А.А. Дмитриева, А.А. Давыдов // Стоматолог. – 2011. – № 4 (154). – С. 8-10.
5. Маланчук В.О. Клінічні особливості остеомієліту щелеп у хворих з наркотичною залежністю / В.О. Маланчук, А.В. Копчак, І.С. Бродецький // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 4 (60) – VII/VIII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua>
6. Маланчук В.О. Клінічні особливості остеомієліту щелеп у хворих на тлі наркотичної залежності (Уживання наркотичної речовини Первітин або Вінт) / В.О. Маланчук, А.В. Копчак, І.С. Бродецький // Вісн. стоматол. – 2008. – № 1. – С. 140-141.
7. Тимофеев А.А. Клиническое течение одонтогенных воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией / А.А. Тимофеев, А.В. Дакал, Е.Н. Кишкова // Современная стоматология. – 2009. – № 1. – С. 94-98.
8. Тимофеев А.А. Фосфорный некроз челюстей у наркозависимых больных, употребляющих суррогатный психостимулятор «Винт» / А.А. Тимофеев, И.Г. Лесовая // Современ. стоматол. – 2009. – № 5. – С. 75-79.
9. Иващенко А.Л. Современные аспекты этиопатогенеза, клинической картины и лечения остеомиелитов челюстей у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией / А.Л. Иващенко, И.Н. Матрос-Таранец, А.С. Прилуцкий // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Збірка статей. – 2009. – Вип. 13, Т. 1.
10. Тимофеев А.А. Клиническое течение гнойно-воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей челюстно-лицевой области у больных, употребляющих наркотик «Винт» / А.А. Тимофеев, А.В. Дакал // Современ. стоматол. – 2010. – № 1. – С. 96-102.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ТОКСИЧЕСКИХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

*О.В. Рыбалов, Е.С. Иваницкая*

**Резюме.** В статье доказывается необходимость усиления внимания к проблеме дифференциальной диагностики злокачественных новообразований челюстей и токсического некроза. Ее актуальность обусловливается значительным количеством врачебных ошибок при постановке диагноза как злокачественных опухолей, так и токсического остеомиелита. Авторы указывают на существование отличия в анамнезе, клинической симптоматике этих заболеваний, а также особенностей в результатах лабораторных исследований. Их учет позволит оптимизировать диагностику и лечение этих болезней.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли челюстей, токсический остеонекроз челюстей, дифференциальная диагностика.

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS AND TOXIC OSTEONECROSES OF THE GNATHIC BONES

*O.V. Rybalov, O.S. Ivanyts'ka*

**Abstract.** In this paper the authors prove a need for an increased attention to the problem of differential diagnosis of malignant neoplasms of the jaws and their toxic osteonecrosis. Its topicality is due to a significant number of medical errors, when making a diagnosis of malignant tumors as well as toxic osteomyelitis. The authors point to the existence of essential differences in the past history, clinical symptomatology of these diseases and specific characteristics in the results of laboratory tests. Their taking into account will make it possible to optimize the diagnosis and treatment of these diseases.

**Key words:** malignant tumors of jaws, toxic osteonecrosis of jaws, differential diagnosis.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy» (Poltava, Ukraine)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 225-229

Надійшла до редакції 06.06.2012 року



УДК 617.77-006.6-097-092.18

И.А. Сафроненкова, В.А. Елагина

**ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ОНКОБЕЛКОВ P53, VCL-2 И АНТИГЕНОВ CD95, ИПО38 У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ ВЕК**

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

**Резюме.** Изучена экспрессия маркерных белков P53, Vcl-2 и антигенов CD95, ИПО38 в биоптатах 185 больных злокачественными эпителиальными опухолями (ЗЭО) кожи век. Установлена статистически значимая сопряженность экспрессии Vcl-2 со стадией опухолевого процесса, позитивная реакция которого выявляется в T<sub>2a</sub> стадии (79,4 %). Коэкспрессия P53 и Vcl-2 при иммунофенотипе P53 (+) / Vcl-2 (+) является важным прогностическим маркером агрессивного поведения ЗЭО и может служить предиктором развития реци-

дивов. Высокая вероятность развития рецидивов зависит от характера и уровня экспрессии Vcl-2 и CD95: при Vcl-2 >10 % и негативной экспрессии CD95 в 98,9 % случаях прогнозируется рецидив опухоли; при индексе Vcl-2/CD95 >1.0 возможность развития рецидивов увеличивается в 21,5 раз.

**Ключевые слова:** злокачественные эпителиальные опухоли кожи век, P53, Vcl-2, CD95, ИПО38, прогноз рецидивов.

**Введение.** Актуальность проблемы злокачественных эпителиальных опухолей (ЗЭО) кожи век определяется высокими темпами роста во всем мире [8, 13] и высоким удельным весом (65-70 %) среди всех злокачественных опухолей органа зрения [8]. Несмотря на относительно благоприятное течение и многообразие методов лечения (хирургический, лучевой, лазерный, криодеструкция, комбинированный) частота рецидивов ЗЭО кожи век варьирует от 2, 2 до 30 % [1, 8].

Одним из возможных подходов к прогнозированию течения и оптимизации методов лечения злокачественных новообразований может рассматриваться изучение молекулярно-биологических маркеров опухоли, влияющих на ее биологические свойства [13]. Данные литературы свидетельствуют, что патогенез неоплазий связан с неспособностью опухолевых клеток подвергаться апоптозу. Одним из механизмов нарушения апоптоза являются мутации в генах, контролирующих этот процесс. Примерами подобных аномалий являются хорошо изученные гиперэкспрессия гена Vcl-2, тормозящего апоптоз, мутации в гене P53, препятствующие функционированию кодируемого им белка как индуктора апоптоза и уменьшение экспрессии CD95 [4, 5].

Пролиферативная активность является ведущим фактором, как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Представление о кинетике пролиферативных процессов постоянно расширяется и уточняется. Исследование особенностей пролиферации опухолевых клеток у больных с различными новообразованиями используется для прогноза течения заболевания и коррекции схем лечения. Имеются работы, результаты которых свидетельствуют про наличие корреляции между интенсивностью пролиферативного процесса и течением заболевания, а так же эффективностью проводимой лучевой терапии (ЛТ) [2, 6, 9, 13]. Однако согласованного мнения о прогностическом значении экспрессии

онкобелков P53 и Vcl-2 и антигенов CD95 и ИПО38 и сочетание этих факторов при ЗЭО кожи век не получено [4, 5, 10, 11, 12, 15, 16].

**Цель исследования.** Изучить особенности и прогностическое значение экспрессии онкобелков P53 и Vcl-2 и антигенов CD95 и ИПО38 при ЗЭО кожи век.

**Материал и методы.** Исследован биопсийный материал от 185 пациентов ЗЭО кожи век (81 мужчина и 104 женщины) в возрасте от 34 до 89 лет (M=64,3, SD=11,1) получавших комбинированное лечение (лучевая терапия+криодеструкция) в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова АМН Украины» с 1998 по 2008 г. Базальноклеточный рак был у 156 (84,3 %) пациентов, плоскоклеточный – у 17 (9,2 %), метатипический – у 12 (6,5 %). Стадию заболевания определяли по Международной классификации TNM (7-е издание, 2010 г.). С T<sub>2a</sub> стадией было 34 больных, T<sub>2b</sub> – 72, T<sub>3a</sub> – 73, T<sub>3b</sub> – 6. Рецидив развился у 34 больных в сроки от 1 до 6 лет.

Иммуногистохимические исследования проведены в ГУ «Институте патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины» (г. Киев) у 185 больных ЗЭО кожи век до начала лечения. Применялись моноклональные антитела (МКАТ): Cytokeratin (clon MNF116), Vcl-2 (clon 124), p53 (clon DO-7), CD95/Fas (clon XD2) фирмы Dako Cytomation, Дания и ИПО-38 (ГУ Институт патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины). Для иммуногистологического исследования использовались парафиновые срезы биоптатов ЗЭО кожи век толщиной 4-6 мкм.

Для визуализации комплекса антиген-антитело использовался непрямой иммунопероксидазный метод, где активность пероксидазы определялась при помощи 3-диаминобензидин тетраоксида (ДАБ) (фирма Dako, Дания). Срезы ткани опухоли докрашивали гематоксилином, помещали в бальзам и исследовали под световым

микроскопом. В качестве отрицательного контроля использовался физиологический раствор, в качестве положительного – Cytokeratin. Положительным результатом считалось наличие специфического коричневого окрашивания цитоплазмы при выявлении экспрессии Cytokeratin и Bcl-2, ядра – при экспрессии p53 и ИПО38, поверхностной мембраны и цитоплазмы – при CD95. Степень экспрессии МКАТ оценивали полуколичественным способом, учитывая долю окрашенных клеток и интенсивность окрашивания. Результаты интерпретировали по следующим критериям: (-) – реакция отсутствует (<10 %, а для p53 – <20 %), (+) – умеренная окраска незначительной доли клеток (11-30 %), (++) – умеренное или сильное окрашивание 31-50 % клеток, (+++) – сильное окрашивание большинства опухолевых клеток (>51 %). Количественное содержание оценивали по процентному соотношению числа позитивных клеток к общему числу опухолевых клеток в поле зрения.

Для сравнения двух связанных и несвязанных величин использовался *t* – критерий Стьюдента (для параметрических данных). Для сравнения двух связанных величин применялся критерий Манн-Уитни (для непараметрических данных). Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента Пирсона (для параметрических данных) и коэффициента Спирмана (для непараметрических данных). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для анализа точности диагностического теста при двух альтернативных состояниях (рецидив – без рецидива) использован ROC – анализ (Receiver Operating Characteristic analysis) с построением ROC – кривых. ROC – кривая – это характеристическая кривая зависимости чувствительности (sensitivity) от специфичности (specificity). Оптимальным является сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы «Statistica 9.0», ROC анализ выполнен с использованием программы MedCalc 9 (Demo).

**Результаты исследования и их обсуждение.** P53 (+) опухолей было 105 (56,8 %). Уровень экспрессии был вариабелен: слабая, умеренная и выраженная экспрессия отмечалась соответственно в 27 (25,7 %), 47 (44,8 %) и 31 (29,5 %) случаях. Bcl-2 позитивная реакция обнаружена в 92 (49,7 %). При Bcl-2 (+) случаях – в 23 (25,2 %) – уровень экспрессии был слабым, в 33 (36,3 %) – умеренным и выраженным – в 35 (38,5 %). Позитивная экспрессия CD95 установлена в 95 (51,4 %) случаях, а ИПО38 – в 148 (80,5 %). Слабая, умеренная и выраженная экспрессия отмечались соответственно для CD95 – в 33 (34,7 %), 40 (42,1 %) и 22 (23,2 %) случаев, для ИПО38 – в 25 (16,9 %), в 50 (33,8 %) и в 73 (49,3 %) соответственно.

Проведенный анализ показал, что характер экспрессии P53, Bcl-2, CD95 и ИПО38 в клетках ЗЭО кожи век не зависит от того, была ли на мо-

мент начала лечения первичная опухоль или рецидив, а также от локализации, размера опухоли и от локального контроля.

Экспрессия протеина Bcl-2 статистически значимо связана со стадией процесса ( $p=0,0009$ ), тогда как для P53, CD95 и ИПО38 эта связь отсутствует. Наиболее чаще экспрессия Bcl-2 наблюдалась в T2a стадии (79,4 %) и понижалась к T2в и T3a стадиям соответственно до 43,1 % и 45,2 %. В T3в стадии она составила лишь 16,7 %.

В исследуемой группе больных ЗЭО кожи век ( $n=185$ ) рецидивы заболевания наблюдались в 34 случаях. Из них, в 31 (91,2 %) случае выявлены P53 – позитивные опухоли, в 33 (97,1 %) – Bcl-2 позитивные клетки. В 30 (88,2 %) случаях была положительная экспрессия ИПО38. Экспрессия CD95 была отрицательной во всех случаях рецидива ЗЭО кожи век.

Таким образом, для рецидивов ЗЭО кожи век характерна положительная экспрессия P53, Bcl-2 и отрицательная экспрессия CD95. Эта связь – статистически значима (соответственно  $p=0,0000$ ,  $0,0001$  и  $0,0000$ ). Для характера экспрессии ИПО38 наличие статистически значимой связи не установлено.

Нами также исследована взаимосвязь P53 и Bcl-2 экспрессий (коэкспрессия) и ее ассоциация с рецидивом. Установлено, что большинство рецидивов – 22 (64,7 %) из 34, возникло при иммунофенотипе P53 (+)/Bcl-2 (+), и, как показал анализ, это статистически значимо выше, чем при других фенотипах ( $p < 0,0003$ ).

Для оценки возможности прогноза рецидива ЗЭО кожи век по уровню экспрессии Bcl-2, P53, CD95 и ИПО38 нами применен ROC- анализ с построением ROC – кривых. В нашем случае ROC – кривые построены на основе относительных (%) показателей уровня экспрессии Bcl-2, P53, CD95 и ИПО38. Информативность теста определяется тем, насколько высоко лежит его характеристическая кривая, то есть, чем дальше находится кривая от диагонали, тем больше площадь под кривой и выше информативность.

Как следует из данных рис. 1, при построении ROC – кривой для P53 была определена точка разделения позитивного теста (35 %). При уровне экспрессии P53 больше 35 % чувствительность теста составляет 67,7 %, а специфичность – 78,7 %. Площадь под ROC – кривой составляет 0,78 ( $p=0,0001$ ). Площадь под ROC – кривой для ИПО38 составляет 0,66 %, а точка разделения позитивного теста равна 75 %. При уровне экспрессии ИПО38 >75 %, чувствительность теста равна 50,0 %, а специфичность – 79,3 %.

Таким образом, при совместном использовании значений уровня экспрессии онкобелка P53 и антигена ИПО38, в случае положительной реакции (P53 >5 % и ИПО38 >75 %) обеспечивается специфичность (отсутствие рецидива ЗЭО кожи век) в 92,2 %.

Для Bcl-2 – площадь под ROC – кривой составляет 0,83 ( $p=0,0001$ ). Точка разделения пози-

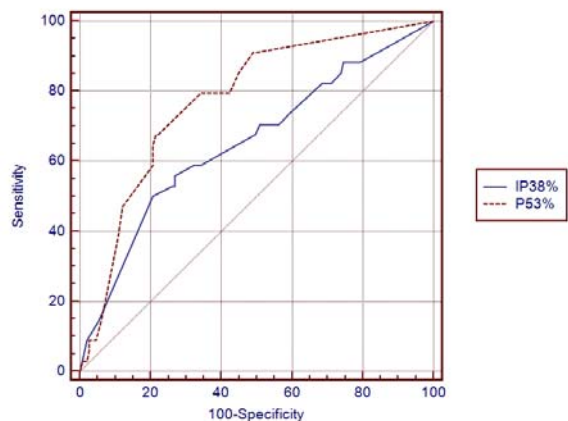


Рис. 1. ROC – кривая информативности экспрессии ИПО38 и P53 в клетках опухоли больных ЗЭО кожи век с рецидивом и без рецидива

тивного теста равна 10 %. Следовательно, при уровне экспрессии Bcl-2 > 10 % чувствительность теста составляет 97,6 %, а специфичность – 66,2 %. Для CD95 площадь под ROC – кривой составляет 0,77 %. Точка разделения негативного теста  $\leq 10$  %. Следовательно, при уровне экспрессии CD95  $\leq 10$  %, чувствительность теста составляет 99,9 %, а специфичность – всего 52,9 % (рис. 2).

Следовательно, при совместном использовании значений уровня экспрессии онкобелка Bcl-2 и антигена CD95, в случае позитивной реакции Bcl-2 (> 10 %) и негативной CD95 ( $\leq 10$  %) обеспечивает чувствительность (вероятность рецидива ЗЭО кожи век) в 98,8 %, что может служить прогностическим тестом развития рецидива.

Известный постулат, согласно которому баланс про- и антиапоптотических факторов определяют поведение опухоли, мы проверили введя индекс Bcl-2/CD95. Нами установлено, что из 34 рецидивов ЗЭО кожи век в 31 (91,2 %) случае отмечен высокий индекс Bcl-2/CD95 (> 1.0). Это свидетельствует о том, что при рецидивах происходит угнетение проапоптотического и доминирование антиапоптотического фактора, что отражается в индексе их соотношения. Вычисление отношения шансов (Odds Ratio) – отношение вероятности развития рецидива ЗЭО век к вероятности того, что этот рецидив не произойдет, показало, что наличие индекса Bcl-2/CD95 > 1.0 может рассматриваться как фактор риска развития рецидива ЗЭО кожи век, при этом шансы его развития повышаются в 21,5 раза (OR=21,5, 95 % ДИ 6,3 ÷ 73,8).

#### Выводы

1. При злокачественных эпителиальных опухолях кожи век положительная экспрессия протеина Bcl-2 статистически значимо связана со стадией опухолевого процесса. Наиболее чаще Bcl-2 позитивные клетки наблюдаются в T<sub>2a</sub> стадии (79,4 %).

2. Коэкспрессия P53 и Bcl-2 при иммунофенотипе P53 (+) / Bcl-2 (+) является важным при-

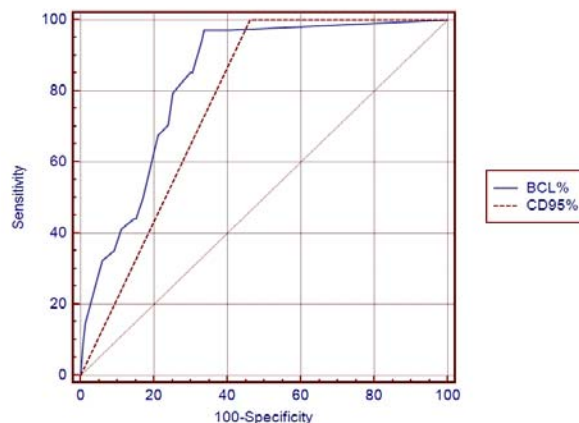


Рис. 2. ROC – кривая информативности экспрессии Bcl-2 и CD95 в клетках опухоли больных ЗЭО век с рецидивом и без рецидива

знаком развития рецидива злокачественных эпителиальных опухолей кожи век.

3. Высокая вероятность развития рецидива опухоли у больных злокачественными эпителиальными опухолями кожи век связана с характером и уровнем экспрессии Bcl-2 и CD95. При Bcl-2 > 10 % и отрицательной экспрессии CD95 в 98,9 % случаев прогнозируется рецидив опухоли.

4. При индексе Bcl-2/CD95 > 1,0 вероятность развития рецидива злокачественных эпителиальных опухолей кожи век повышается в 21,5 раз.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Изученные молекулярно – биологические маркеры злокачественных эпителиальных опухолей кожи век – P53, Bcl-2 и CD95 перспективны не только для изучения прогноза заболевания, но и для коррекции схем лечения.

#### Литература

1. Буйко А.С. Эпителиальные злокачественные опухоли век стадии T<sub>3-4</sub>: комбинированное лечение или скальпель? / А.С. Буйко, И.А. Сафроненкова, О.В. Питерова // Офтальмол. ж. – 2002. – № 1. – С. 30-34.
2. Голдобенко Г.В. Факторы прогноза и возможность индивидуализации лучевого лечения онкологических больных / Г.В. Голдобенко, С.В. Канав // Вопр. онкол. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 361-365.
3. Горбань Н.А. Экспрессия антигена Ki-67 и белка P53 как показателей агрессивности течения плоскоклеточного рака гортани / Н.А. Горбань, В.П. Тен, В.А. Панкратов // Вопр. онкол. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 668-673.
4. Канцерогенез: [Руководство] / Д.Г. Заридзе, Г.И. Алев, А.Д. Альтштейн, Г.А. Белицкий. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
5. Колесник А.П. Молекулярные маркеры прогрессирования колоректального рака / А.П. Колесник, И.Д. Паламарчук, А.М. Сидоренко // Онкология. – 2006. – № 1. – С. 13-17.
6. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б.П. Ко-



- пнин // Биохимия. – 2000. – Т. 65, Вып. 1. – С. 5-33.
7. Молочков В.А. Проблемы и перспективы развития дерматологии / В.А. Молочков, А.М. Вавилов, А.В. Молочков // Рос. ж. кож. и венер. болезней. – 2004. – № 3. – С. 4-7.
  8. Офтальмоонкология : Руководство для врачей / [Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. и др.] ; под ред. А.Ф. Бровкиной. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.
  9. Пожарисский К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожарисский, Е.Е. Леенман // Арх. патол. – 2000. – № 5. – С. 3-11.
  10. Characterization of p53 gene mutations in basal cell carcinomas: comparison between sun-exposed and less-exposed skin areas / Y. Matsu-mura, C. Nishigori, T. Yagi [et al.] // Int. J. Cancer. – 1996. – Vol. 65. – P. 778-780.
  11. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma / T.L. Barrett, K.J. Smith, J.J. Hodge [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 37 – P. 430-437.
  12. Immunology and growth characteristics of ocular basal cell carcinoma / J. M. Rohbach, R. Stiemer, A. Mayer [et al.] // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 239. – P. 35-40.
  13. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer in the United States / H.W. Rogers, M.A. Weinstock, A.R. Harris [et al.] // Arch. Dermatol. – 2010. – Vol. 146. – P. 283-287.
  14. Molecular biomarkers and site of first recurrence after radiotherapy for head and neck cancer / O.U. Ataman, S.M. Bentzen, G.D. Wilson [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P. 2734-2741.
  15. P53 gene mutations in human epithelial skin cancers / J-P. Moles, C. Moyret, B. Guillot [et al.] // Oncogene. – 1993. – Vol. 8. – P. 583-588.
  16. P53 mutations and chromosome instability in basal cell carcinomas developed at an early or late stage / M. D'Errico, A.S. Calcagnile, R. Corona [et al.] // Cancer. Res. – 1997. – Vol. 57. – P. 747-752.

### ОСОБЛИВОСТІ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ОНКОБІЛКІВ P53, BCL-2 І АНТИГЕНІВ CD95, IPO38 У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ЕПІТЕЛІАЛЬНІ ПУХЛИНИ ШКІРИ ПОВІК

*I.O. Safronenkova, V.A. Elagina*

**Резюме.** Досліджена експресія маркерних білків P53, Bcl-2 та антигенів CD95, IPO38 у біоптатах 185 хворих на злоякісні епітеліальні пухлини (ЗЕП) шкіри повік. Встановлено статистично значимий зв'язок експресії Bcl-2 зі стадією пухлинного процесу, позитивна реакція якого виявляється у T<sub>2a</sub> стадії (79,4 %). Коекспресія P53 і Bcl-2 при імунотипі P53 (+) / Bcl-2 (+) є важливим прогностичним маркером агресивної поведінки ЗЕП і можуть служити предикторами розвитку рецидивів. Висока можливість розвитку рецидивів залежить від характеру та рівня експресії Bcl-2 і CD95: при Bcl-2 >10 % та негативній експресії CD95 у 98,9 % випадках прогнозується рецидив пухлини; при індексі Bcl-2/CD95 >1.0 можливість розвитку рецидивів зростає у 21,5 разів.

**Ключові слова:** злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, P53, Bcl-2, CD95, IPO38, прогноз рецидивів.

### FEATURES AND PROGNOSTIC VALUE OF THE EXPRESSION OF ONCOPROTEINS P53, BCL-2 AND ANTIGENS CD95, IPO38 IN PATIENTS WITH MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS OF THE EYELID SKIN

*I.A. Safronenkova, V.A. Elagina*

**Abstract.** The expression of marker proteins p53, Bcl-2 and antigens CD95, IPO38 in biopsies from 185 patients with malignant epithelial tumors (MET) of the eyelid skin was studied. Statistically significant conjugacy of the Bcl-2 expression with the tumor stage was established. A positive reaction is more often detected at stage T<sub>2a</sub> (79,4 %). The coexpression of P53 and Bcl-2 with immunophenotype P53 (+) / Bcl-2 (+) is an important prognostic marker of the aggressive behavior of eyelid MET and can be a predictor of tumor recurrences. A high likelihood of the development of recurrences depends on the nature and level of the expression of Bcl-2 and CD95. With Bcl-2 >10 % and a negative expression of CD95 a tumor recurrence is predicted in 98,9 % of the cases. If the index of Bcl-2 / CD95 is > 1,0 a possibility of the development of recurrences increases 21.5 times.

**Key words:** eyelid skin malignant epithelial tumors, P53, Bcl-2, CD95, IPO38, prognosis of recurrences.

State Institution "V.P. Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Sciences of Ukraine" (Odessa, Ukraine)

Рецензент – доц. О.П. Пересунько

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 230-233

Надійшла до редакції 16.07.2012 року

УДК 606.33-006.6

*Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, О.В. Чорний, В.П. Унгурян, Т.Г. Мойсюк***АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІМФАДЕНЕКТОМІЇ ПРИ РАКУ ШЛУНКА  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Лімфаденектомія типу D2 – стандарт лікування раку шлунка за рубежом. Індекс уражень лімфатичних вузлів кращий прогностичний фактор

виживання. Для лімфодисекції раціонально застосовувати інтраопераційне забарвлення вузлів.

**Ключові слова:** рак шлунка, лімфаденектомія.

**Вступ.** Питання лімфаденектомії при раку шлунка продовжують активно обговорюватись у зарубіжній літературі.

**Мета дослідження.** Проаналізувати стан даної проблеми за кордоном.

**Матеріал і методи.** Проведений огляд зарубіжних джерел літератури за даної проблеми за 2011-2012 роки (сайт Pub med).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений аналіз 880 хворих, прооперованих з приводу раку шлунка. У середньому в кожного хворого досліджено сім лімфовузлів. Залежно від лікувальної установи частота уражень лімфовузлів при раку шлунка становила від 14 % до 21 %. У пацієнтів після резекції шлунка, в яких видалено менше ніж сім вузлів, 5-річне виживання становило 56 %, при видаленні більше сім вузлів – 69 %. 5-річне виживання при індексі уражень лімфатичних вузлів N0 становило 58 %, N1 – 50 %, N2 – 18 % і N3 – 11 % ( $p < 0,0001$ ).

Індекс метастатичного ураження лімфовузлів – це відношення кількості уражених лімфовузлів до кількості досліджених (MLNR). Індекс розподіляють на чотири групи: MLNR (0), MLNR1 (0,01 – 0,30), MLNR2 (0,31 – 0,50) та MLNR3 (0,51 – 1,0).

Ураження лімфатичних вузлів при сторожовій біопсії з допомогою метиленового синього та black ink (чорної фарби) виявляли [7]. Забарвлення метиленовим синім збільшувало число виявлених вузлів (LN harvest) з 3,6 до 21 ( $p < 0,0001$ ). Для техніки EVSLN рівень детекції, чутливість і акуратність становили 87,8 і 93 %. Гістохімічно метастази раку в лімфовузлі виявлені у 18 %.

За даними літератури [7], чутливість сторожової лімфаденектомії при раку шлунка становила 85,4 %, специфічність – 98,2 %, негативне предикативне значення – 90,7 % і акуратність (ассигасу) – 94 %. Метод добре виконується з допомогою фарб або радіоактивного колоїду, однак поки що може бути застосованим тільки при ранньому раку шлунка.

Звернулися до питання сторожової біопсії та обмеженої лімфаденектомії при раку шлунка знову [10]. Проведений метааналіз у 2084 хворих. Чутливість, рівень детекції, негативне (NPV), позитивне (PPV), предикативне значення становила 87,8; 97,5; 91,8 % і 38 % ( $p < 0,0001$ ).

Автори оцінюють цей метод як практично непридатний з огляду на незадовільну чутливість і гетерогенність між окремими хірургами.

У Румунії лімфаденектомія D2 проводиться виключно в спеціалізованих центрах [14].

Провели мультицентричне, нерандомізоване дослідження в чотирьох центрах із Чехословаччини [13]. У 73 пацієнтів видалено 1245 вузлів, у середньому, на хворого – 17,3 вузла. Метастази виявлені у 29 % осіб. Мікрометастази виявлені в 3 %, ізольовані пухлинні клітини – у 6 % вузлів.

Проаналізували індекс уражень лімфатичних вузлів при дисекції D1 і D2 у 216 пацієнтів [11]. Якщо індекс уражень лімфатичних вузлів при двох типах операцій був однаковим, то статистично вірогідна різниця в частоті уражень лімфовузлів виявлена тільки в компартменті N1. За відсутності уражень вузлів D2 хворі мали найдовше виживання.

На основі аналізу 1510 пацієнтів [3] показали, що при ураженні раком верхньої третини найчастіше уражаються вузли N 1,2,3,7,10 і 11. При нижній третині – вузли N4,5,6 і 8.

У. Murauma і співавт. [8] дослідили прогностичне значення метастазів вздовж лівої шлункової артерії. Проаналізовано 189 пацієнтів. При ураженні тільки лівих шлункових вузлів (N1 7+) результати були кращими, ніж при ураженні групи N2. При застосуванні класифікації TNM жодної різниці в результатах операцій не виявлено.

У дослідженнях на 265 осіб [16] показали, що прогноз хворих із метастатичними ураженнями в ніжку селезінки гірший, ніж у хворих без метастазів. Однак, коли резекція проводилась на рівні R1-2 ця різниця нівелювалась. Пацієнтів із метастазами в ніжку селезінки автори оцінюють як некурабельних (one of incurable factors).

L.B. Xiao і співавт [15] підкреслюють більше значення індексу метастатичного ураження лімфатичних вузлів перед класифікацією UICC 7-го видання. У 1042 хворих проведені радикальні операції та D2 лімфаденектомії.

В уніваріантному, мультиваріантному та стратифікованому аналізі індекс метастатичного ураження лімфовузлів виявився більш продуктивним для прогнозу виживання, ніж класифікація UICC N6 і N7.

J. Griniatsos і співавт. [2] виконали D2 лімфаденектомію у 134 пацієнтів. Звичайне забарвлен-

ня препаратів виявило метастази в 90 осіб. У 34 пацієнтів метастазів не виявлено. Гістохімічні дослідження проведені у всіх цих 34 осіб. Солітарні метастази на першому рівні виявлені в семи осіб, на рівні L2 – у 10 осіб. «Стрибні» метастази загалом виявлені в 60 % цих пацієнтів.

Порівняли результати виявлення лімфатичних вузлів при лапароскопічній та відкритій техніці лімфаденектомії [1]. Проаналізовано 259 операцій. Виявлення метастазів у лімфатичні вузли, індекс метастатичного ураження, рецидиви і смертність були однакові при обох типах операцій.

К. Putchakayala і співавт. [9] вказують, що D2 дисекція покращує стадіювання пацієнтів із аденокарциномою шлунка. Використана класифікація TNM 7 видання (2010 American Joint Committee on Cancer). У 27 осіб виконана D2 лімфаденектомія, у 52-D1. При D2 видалено в середньому 26 лімфовузлів. При лімфаденектомії D1-4, по 15 видалених вузлів мали 85 % і 17 % хворих обох груп. У групі D2 (39%) у 9 осіб виявлено додаткові метастази при розширеній дисекції.

Підкреслили значення глибини інвазії для прогнозу уражень лімфатичних вузлів ще раз [12]. Вивчено 984 особи із карциномами шлунка. Тільки в 43 % осіб проведена лімфаденектомія.

Ф. Лі і співавт. [6] підкреслюють придатність класифікації N7 UICC у прогнозі раку кукси шлунка. Мультиваріантний логістичний аналіз показав, що незалежними преодуктивними факторами для LN метастазів є розмір пухлини і глибина інвазії ( $P < 0,05$ ). Хворі на рак кукси шлунка мають більшу частоту метастазів у середостінні, вузли N12 і N13. Пацієнти з кількістю метастазів 1-2, 3-6, 7-9 або більше 10 мали 5- виживаність у межах 37,35,24,13 і 9 місяців.

У перспективних дослідженнях на 8949 хворих на рак шлунка, стадії T1-T4 показали [4], що кількість виявлених метастазів у лімфовузлах зростає із числом досліджених лімфовузлів. Індекс ураження лімфовузлів краще свідчив про стадії уражень і загальне виживання хворих.

В Україні лімфодисекція типу D2 застосовується в поодиноких клініках. Облік уражень лімфовузлів не проводиться за японською класифікацією. За останні п'ять років цій проблемі в Україні не присвячено жодної дисертації або журнальної статті. Проблеми лімфодисекції при раку шлунка в Україні чекають свого вирішення.

**Перспективи подальших досліджень.** Впровадити в роботу хірургічного відділення систематичну лімфодисекцію типу D2 і проаналізувати її результати.

#### Висновки

1. Лімфодисекція типу D2 – стандарт лікування раку шлунка за рубежом.
2. Індекс уражень лімфатичних вузлів – кращий прогностичний фактор виживання.
3. Для лімфодисекції раціонально застосувати інтраопераційне забарвлення вузлів.

#### Література

1. Comparative analysis of station-specific lymph node yield in laparoscopic and open distal gastrectomy for early gastric cancer / G. Bouras, S.W. Lee, E. Nomura [et al.] // *Surg. Laparosc Endosc Percutan Tech.* – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 424-428.
2. Clinical implications of the histologically and immunohistochemically detected solitary lymph node metastases in gastric cancer / J. Griniatsos, E. Yiannakopoulou, H. Gakiopoulou [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2011. – Vol. 100, № 3. – P. 174-180.
3. Laparoscopic Assisted Synchronous Gastrectomy and Colectomy with Lymphadenectomy for Double Cancer in our Experience / T. Hanai, I. Uyama, H. Sato [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2012. – Vol. 16, № 59 (119). – P. 11841.
4. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N-staging / S.H. Kong, H.J. Lee, H.S. Ahn [et al.] // *Ann Surg.* – 2012. – Vol. 255, № 1. – P. 50-58.
5. Lymph node examination among patients with gastric cancer: variation between departments of pathology and prognostic impact of lymph node ratio / V.E. Lemmens, A.E. Dassen, A.A. van der Wurff [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 488-496.
6. The pattern of lymph node metastasis and the suitability of 7th UICC N stage in predicting prognosis of remnant gastric cancer / F. Li, R. Zhang, H. Liang [et al.] // *Cancer Res Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 138, № 1. – P. 111-117.
7. Sentinel lymph node biopsy to direct treatment in gastric cancer. A systematic review of the literature / D.J. Lips, H.W. Schutte, R.L. van der Linden [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37, № 8. – P. 655-661.
8. Prognostic impact of lymph node metastasis along the left gastric artery in gastric cancer / Y. Murayama, D. Ichikawa, T. Kubota [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2011. – Vol. 58, № 110-111. – P. 1603-1606.
9. D2 lymph node dissection improves staging in patients with gastric adenocarcinoma / K. Putchakayala, L.A. Difronzo [et al.] // *Am. Surg.* – 2011. – Vol. 77, № 10. – P. 1326-1329.
10. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies / K.W. Ryu, B.W. Eom, B.H. Nam [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 1, № 104 (6). – P. 578-584.
11. Does N ratio affect survival in D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer? / I. Sakcak, F.M. Av Euar, S. Akturan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 21, № 17 (35). – P. 4007-4012.
12. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling

- in surgically managed gastric carcinoids / M.S. Saund, R.H. Al Natour, A.M. Sharma [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18, № 10. – P. 2826-2832.
13. Minimal node affection in gastric carcinoma-pilot multicentric study results / J. Simsa, J. Hoch, J. Leffler [et al.] // Rozhl. Chir. – 2011. – Vol. 90, № 6. – P. 333-338.
14. Current problems in surgical oncology 2. A lesson from Japan. D2 lymphadenectomy in gastric cancer / C. Vasilescu, B. Trandafir [et al.] // Chirurgia (Bucur). – 2011. – Vol. 106, № 2. – P. 163-170.
15. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer / L.B. Xiao, J.X. Yu, W.H. Wu [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 14, № 17 (46). – P. 5123-5130.
16. Splenic hilar lymph node metastasis independently predicts poor survival for patients with gastric cancers in the upper and/or the middle third of the stomach / Z. Zhu, G.L. Sun, Z.N. Wang [et al.] // Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 21. – P. 22149.

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Р.В. Сенютович, А.И. Иващук, О.В. Черный, В.П. Унгуриян, Т.Г. Мойсюк*

**Резюме.** Лимфаденэктомия типа D2 – стандарт лечения рака желудка за рубежом. Индекс поражений лимфатических узлов: лучший прогностический фактор выживания. Для проведения лимфадиссекции рациональна окраска лимфоузлов.

**Ключевые слова:** рак желудка, лимфаденэктомия.

### TOPICAL QUESTIONS OF LYMPHADENECTOMY IN CASE OF STOMACH CARCINOMA (A REVIEW OF LITERATURE)

*R.V. Seniutovich, O.I. Ivashchuk, O.V. Chorny, V.P. Unhurian, T.H. Moisiuk*

**Abstract.** Lymphadenectomy of type D2 is a standard of treating stomach carcinoma abroad. The index of lesions of the lymph nodes is the best prognostic factor of survival. It is rational to use intraoperative staining of the nodes in order to perform lymph node dissection.

**Key words:** gastric carcinoma, lymphadenectomy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Е.В. Олійник

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 234-236

Надійшла до редакції 15.06.2012 року

© Р.В. Сенютович, О.І. Иващук, О.В. Черный, В.П. Унгуриян, Т.Г. Мойсюк, 2012

УДК 606.33-006.6

*Р.В. Сенютович, О.І. Иващук, О.В. Черный, В.П. Унгуриян, Т.Г. Мойсюк*

### НЕДОСТАТНІСТЬ ЕЗОФАГОЄЮНОАНАСТОМОЗІВ ПІСЛЯ ГАСТРЕКТОМІЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Недостатність езофагоєюноанастомозів виникла в 13 із 215 хворих після гастректомії (6,5 %). Фактором, що сприяє виникненню нетримання швів езофагоєюноанастомозу, є проведення комбінованих

втручань. В останні п'ять років частота недостатності зменшилась до 3,7 %.

**Ключові слова:** рак шлунка, гастректомія, езофагоєюноанастомоз.

**Вступ.** Недостатність езофагоєюноанастомозів – найбільш серйозне і небезпечне ускладнення гастректомії. За даними М.И. Давидова і співавт. [2] (2012), частоти нетримання швів езофагоєюноанастомозів становила 14,6 % при способі Гіляровича, 11,9 % – за способом Бондаря, 13,5 % – за способом Давидова, 17,6 % – за способом Сігала.

Деякі українські онкологи наводять значно менші дані щодо частоти цього ускладнення. Г.В. Бондар і співавт. [1] – 1997 рік – 0,9±0,2 % (1778 хворих). Г.В. Бондар і співавт. [1] – 2006 рік – 0,67 %. И.П. Ерко і співавт. [3] – 0,88 %. Це унікальні дані, не досягнуті по сьогодні в жодній країні світу.

© Р.В. Сенютович, О.І. Иващук, О.В. Черный, В.П. Унгуриян, Т.Г. Мойсюк, 2012

Вияснення причин нетримання швів езофагоєюноанастомозів надзвичайно складне завдання, практично індивідуальна оцінка кожного випадку нетримання можливо в дуже рідкісних ситуаціях. Цьому ускладненню в літературі присвячено небагато робіт.

Одним з останніх і найбільш ґрунтовним дослідженням є робота [2], в якій зроблена спроба дати ретроспективну оцінку нетриманню стравохідних анастомозів, виявити фактори ризику.

Головною причиною цього ускладнення, за думкою М.П. Давидова і співавт.[2], є «людський фактор», що зумовлений недостатнім досвідом виконання оперативних втручань.

У літературі практично відсутні роботи, які присвячені помилкам, що призводять до розходжень анастомозів. Такі дані вважають компрометуючими для хірурга-оператора, а для молодих хірургів можуть мати адміністративні наслідки – відсторонення від операції. Водночас аналіз саме таких помилок украй важливий для удосконалення роботи клініки.

**Мета дослідження.** Проаналізувати результати гастректомій, виконаних в Чернівецькому обласному онкологічному диспансері з 1994 по 2011 роки.

**Матеріал і методи.** Проведений аналіз випадків неспроможності швів при накладанні езофагоєюноанастомозів залежно від об'єму оперативного втручання, віку хворих, методу анастомозування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З 1994 по 2004 роки гастректомія в ЧООД була виконана в 143 пацієнтів, у 2005-2011 роках – у 75 хворих. Всього – у 215 осіб. Серед оперованих нами пацієнтів більшість осіб – старших 50 років. Переважна більшість осіб мала пухлини Т3 стадії, у 64 пацієнтів пухлини проростали в суміжні органи (Т4), що вимагало супутньої резекції цих органів. У 41 хворого виконані паліативні втручання, зумовлені наявністю запущених метастатичних вузлів у печінці, брижі тонкої кишки тощо.

Дані про хворих, яким виконані операції гастректомії при раку шлунка, наведені в таблиці 1.

У таблиці 2 представлені дані щодо осіб із розходженнями езофагоєюноанастомозів.

Ми розрізняємо два типи неспроможності езофагоєюноанастомозу, згідно з рекомендаціями [5].

I тип проходить без септичних ускладнень з утворенням норниць. Нориці звичайно загоюються при консервативному лікуванні протягом 3-4 тижнів.

II тип починається з ранніх септичних явищ, позитивний тест із метиленовим синім, вихід рідкої їжі по дренажах.

Ми додали до цієї класифікації ще III тип, який починається з явищ гострого живота в ранньому післяопераційному періоді, виділенні жовчі з дренажів, вимагає релапаротомії.

У 64 пацієнтів виконані супутні операції на підшлунковій залозі, видалення селезінки, резекції лівої частки печінки, товстої кишки тощо.

При формуванні езофагоєюноанастомозу використовували п'ять типів втручань:

- метод Гіляровича (111);

- метод Бондаря (84);

- метод Ру(15);

- поперечний анастомоз за методом Петерсона (4);

- механічним швом (7).

У клініці не склалось єдиного стандарту щодо виконання операції гастректомії (кількість швів, відстань між швами, вибір шовного матеріалу).

Кожен хірург вносив у названі методики окремі деталі, що створювало широку палітру оперативних втручань.

Загалом, серйозні ускладнення операції виникли в 54 пацієнтів, або 24,8 %, летальність – 7,8 %. Найчастішою причиною летальності були розходження езофагоєюноанастомозів, представлені в таблиці 2.

Об'єктивні оперативні помилки при накладанні езофагоєюноанастомозів підтверджені розтином тільки у двох випадках. В одному випадку в пацієнта шістьдесяти років був сформований езофагоєюноанастомоз за методом Гіляровича. На 3-й день після операції відмічено виділення жовчі по дренажній трубці, підведеної до анастомозу. При повторній операції виявлено пролабування стінок кишки і стравоходу між зовнішніми і внутрішніми вузловими швами. Причиною недостатності було накладання занадто рідких швів. Хірург провів додаткове ушивання дефектів. Однак на 10-й день повторно відмічено протікання по дренажу. Після трьох тижнів лікування хвора на вимогу родичів була виписана додому, де і померла через кілька днів.

Патолого-анатомічні розтини аж ніяк не могли вказати на причини розходження. Висновки патогістологів були однотипними і зводилися до порушення кровообігу в куксі стравоходу. Дефекти анастомозу в трьох випадках розташовувалися по передній і правій стінках анастомозу, в одному випадку – по задньобічній стінці.

У хворої, яка померла після накладання езофагоєюноанастомозу механічним швом (апаратом ПКС) на розтині констатована відсутність скобок у правому куті анастомозу. Причиною недостатності був недотягнутий кисетний шов, у результаті чого скобки були накладені дуже близько до краю органів, ці скобки відійшли у перші три дні після операції.

В усіх випадках недостатності хірурги відзначали суб'єктивне незадоволення операцією, труднощі формування анастомозу, побоювання його розходження.

Основні помилки при формуванні анастомозів такі:

Метод Бондаря:

- застосування методики Бондаря при широкому з товстими стінками і короткому стравоході;

- створення вузької муфти при анастомозі Бондаря;

Таблиця 1

## Дані про осіб, яким виконана гастректомія в ЧООД

	Кількість осіб	
	1994-2005 роки (143)	2006-2011 роки (75)
Чоловіки	88	49
Жінки	55	26
Вік до 40 років	12	3
41 – 50 років	19	17
51 – 60 років	21	22
61 – 70 років	64	29
більше 70 років	28	4
Стадії:		
Т2	7	2
Т3	90	55
Т4	46	18
Методика езофагоєюноанастомоз за методом Гіляровича	69	
за методом Бондаря	51	42
за методом Ру	12	33
поперечний	4	3
механічний, апаратом ПКС	7	
Комбіновані	18	7
«Площинна» резекція підшлункової залози	14	4
3	3	2
Спленектомія	7	3
Резекція лівої частки печінки	4	2
Резекція хвоста підшлункової залози зі спленектомією	46	18
Резекція товстої кишки		
Ускладнення операції:	7	3
Панкреатит	6	2
Піддіафрагмальний абсцес	6	2
Підпечінковий абсцес	3	1
Непрохідність	5	2
Перитоніт	9	4
Недостатність анастомозів		9
Нориці дванадцятипалої кишки	3	1
Всього	39	15

- формування анастомозу при короткому стравоході, що не дозволяє вивести з-під кишкової муфти достатньо довгу для формування двох рядів швів куку стравоходу;

- накладання між муфтою і стравоходом дуже рідких швів (4-5). При цьому, коли настає нетримання внутрішнього ряду швів, жовч проникає між швами кишкової муфти і стравоходом.

Наводимо спостереження помилки при формуванні анастомозу за методом Бондаря, що вимагало повторної реконструкції під час операції. Хвора Ч.Т.М. (іст.хв. 5349) надійшла до 1 хірургічного відділення ЧООД з діагнозом рак тіла шлунка.

Операція проведена 25.11.2005. Верхньосереднім розрізом, обходячи пупок зліва, розкрита черевна порожнина. У тілі та дні шлунка – великих розмірів пухлина, що проростає серозну оболонку органа, збільшені перигастральні лімфовузли (N 1-6, та 7).

Мобілізація шлунка з великим та малим сальником, перетином гастропанкреатичних складок. Шлунок відсічено від ДПК. Кукса ДПК за-

крита обвивним кетгутувим та двома кисетними швами. Створена манжетка для анастомозу за методом Бондаря. Бічні «крила» манжетки сформовані трьома швами, загалом кожне крило довжиною до 2,5 см. Манжетка пропускає 2 пальці. На рівні кардіального відділу шлунка пересічені навкруг м'язові оболонки стравоходу, на підслизову оболонку накладено Г-подібний затискач. Шлунок відсічено від стравоходу. Другий затискач Федорова проведений через муфту і цим затискачем кінець стравоходу виведений через муфту між привідною та відвідною петлями тонкої кишки. Накладені шви між м'язовою оболонкою стравоходу і стінками кишкової муфти. При накладанні переднього внутрішнього ряду швів виявилися труднощі, пов'язані з недостатньою площею передньої стінки (при витяганні через муфту була недостатньо висунута передня стінка стравоходу). Анастомоз закінчений фіксацією між собою петель тонкої кишки, після цього відмічено прорізування швів на кишці, підтікання жовчі. Такі ж проблеми виникли при фіксації спереду тонкої кишки до діафрагми (прорізу-

Таблиця 2

## Дані про осіб, у яких виникла недостатність езофагосіюноанастомозів

Вік хворих	Доопераційна променева терапія	Резекція суміжних органів	Методика анастомозу	Додаткові ускладнення	На який день розходились шви	Наслідок розходження швів	Рівень гемоглобіну до операції	Дані розтину
1994-2005 роки								
62	+	Резекція хвоста підшлункової залози	За методом Гіляровича	Панкреонекроз	8-й	Смерть	124 г/л	Отвір у задній стінці анастомозу
42	-	-	За методом Бондаря	-	8-й	Нориця, що закрилась через 3 тижні	92 г/л	
78	-	Площинна резекція підшлункової залози	За методом Бондаря			Нориця, закрилась через 6 тижнів	84 г/л	
60	-	Спленектомія	За методом Гіляровича	-	8-й	Смерть	102 г/л	Дефект швів на правій і передній стінках анастомозу
62	-	Резекція лівої частини печінки	За методом Гіляровича	-	9-й	Смерть	104 г/л	
55	-	Спленектомія	За методом Гіляровича	-	7-й	Смерть	134 г/л	Дефект швів на правій і задній стінках анастомозу
63	-	Спленектомія	За методом Гіляровича	-	8-й	Виписана з норицями додому, померла	124 г/л	
64	+	Площинна резекція підшлункової залози	За методом Бондаря	-	8-й	Смерть	117 г/л	
61	-	-	Механічний апаратом ПКС	-	4-й	Померла	108 г/л	Відсутність скобки у правій стінці анастомозу
2006-2011 роки								
57		Площинна резекція підшлункової залози	За методом Бондаря		9-й	Виписана додому, видужала		
62			За методом Гіляровича		7-й	Видужала		
71			За методом Гіляровича		8-й	Виписана додому з норицею, померла		
64			За методом Бондаря		10-й	Померла		

вання швів). Виявлено, що між діафрагмою та муфтою залишалось вільними біля 4 см стравоходу. Причинами цього була і занадто вузька муфта, яка не дозволяла протягнути стравохід між привідними та відвідними колінами тонкої кишки, стиснення на кишкову муфту із середини проведеного стравоходу спричинило вторинний венотний стаз у кишці, прорізування серозном'язових швів.

Анастомоз був визнаний ненадійним. Проведено розширення анастомозу – зняті всі шви. Анастомозуюча петля резектована і накладено новий езофагоєюноанастомоз за методом Ру. Післяопераційний період проходив без ускладнень. Рана загоїлась рег грітам і на 14-й день хвора виписана з клініки.

Основні помилки при формуванні анастомозу за методом Гіляровича це:

- фіксація привідної петлі при анастомозі Гіляровича тільки до діафрагми і правого краю відвідної петлі кишки без з'єднання з передньою стінкою відвідної петлі;

- використання способу Гіляровича при «в'ялій» стінці стравоходу, що нерідко спостерігається у хворих III-IV ступеня ожиріння.

У клініці використовують модифікацію способу Гіляровича за Шалімовим, однак було б перебільшенням сказати, що це класичний метод Шалімова. Укриття анастомозу проводиться привідною петлею тонкої кишки, яку фіксують до правого краю відвідної кишки і до діафрагми. Практично ця модифікація не виконує свого практичного завдання. Це слабе місце анастомозу Гіляровича. Воно може бути усунене тільки з'єднанням відвідної петлі з привідною кишкою нижче другого анастоматичного ряду швів і з'єднанням стравоходу з відвідною петлею (вище швів анастомозу) з діафрагмою. Анастомоз «перевантажений» швами.

Певні труднощі можуть виникнути при намаганні занурити езофагоєюноанастомоз за методом Ру з накладанням задніх ковзних швів, при їх фіксації до діафрагми.

При аналізі недостатності езофагоєюноанастомозів у наших спостереженнях відмітимо, що більшість із них розвинулась у хворих після 60 років (9 осіб). У цьому віці оперовано 115 пацієнтів. Однак різниця в частоті розходжень за віковою ознакою була недостовірною.

У восьми осіб, в яких спостерігали розходження анастомозів, проведені додаткові втручання (площинна резекція підшлункової залози, спленектомія, резекція хвоста підшлункової залози). У 64 пацієнтів виконані комбіновані гастректомії, що становило 11,8 % недостатності від усіх комбінованих втручань.

Ми не змогли відмитити залежності від кваліфікації хірурга і частотою розходжень анастомозів. Переважна кількість операцій виконана трьома хірургами.

У той же час відмічена різниця в розходженнях швів у період 1994-2005 років (9 на 143 хво-

рих) і 2006-2011 роки (4 хворих на 75 операцій), що може свідчити про набуття хірургами більшого досвіду в проведенні операції.

Не відмічено різниці в частоті розходжень після різних типів анастомозування. За методикою Гіляровича недостатність анастомозів виявлена в семи випадках на 111 операцій (6,4 %), за методики Бондаря в п'яти випадках на 84 операціях (5,9 %).

Загалом після гастректомії від різних причин померло 11 із 215 хворих, летальність 5,1 %.

З 13 хворих, у яких розвинулась недостатність езофагоєюноанастомозів, померло 8 (69 % на всі випадки розходжень).

Недостатність анастомозів була причиною смерті у 8 із 215 хворих (3,7 %).

Отримані нами дані про летальність після гастректомії загалом відповідають досвіду зарубіжних хірургів, представленого до 1995 року. Так, за даними I.M. Maintze і співавт. [7], летальність після гастректомії в західних країнах становила 9,3 %, за даними [6] у деяких клініках – 18 %. У Великобританії летальність після тотальної гастректомії становила 29 % [5].

На нашу думку, необхідна стандартизація оперативних прийомів для кожного типу езофагоєюноанастомозів, що застосовується в клініці.

Рішення про застосування тої чи іншої методики езофагоєюноанастомозів повинно ухвалюватися після консультації із завідувачем клініки (це звичайна практика закордонних хірургів). Аналіз труднощів і об'єктивної оцінки накладених езофагоєюноанастомозів утруднює відсутність об'єктивної характеристики стану кукси стравоходу і анастомозуючої петлі тонкої кишки.

У протоколах операцій немає об'єктивних характеристик стану цих двох органів, які підлягають анастомозуванню – кукси стравоходу і тонкої кишки. Для хірурга важливі такі показники, як довжина кукси, товщина стінки стравоходу, його кровопостачання та кількість швів.

У зв'язку з цим, вважаємо за доцільне запропонувати класифікацію оцінки анатомічного стану кукси абдомінального відділу стравоходу та анастомозуючої петлі тонкої кишки.

Довжина кукси стравоходу (ДКС):

I – до 2 см;

II – 2-3 см;

III – 3-4 см;

IV – 4-5 см і більше.

Стан стінки (ССС):

I – дуже в'яла;

II – тонка;

III – розвинутий м'язовий шар;

IV – гіпертрофовані м'язи (звичайно при стенозі в ділянці пухлини).

Ширина стравоходу (ШС):

I – 2-2,5 см;

II – 2,5-3,5 см;

III > 3,5 см.

Товщина стінки (передньо-задній розмір стравоходу) (ТЕСС):



- I – 2 мм;
- II – 3 мм;
- III – 4 мм;
- IV – 5 мм.

Ширина кишки від брижі до вільного краю (ШК):

- I – вузька 3 см;
- II – 4 см;
- III – 5 см.

Товщина обох стінок кишки: (ТК)

- I – 4 мм;
- II – 5 мм;
- III > 5 мм.

Кількість швів: внутрішніх  
зовнішніх

Клініка повинна періодично поповнювати арсенал своїх методів ЕСА, опрацьовуючи нові методики.

#### Висновки

1. Розходження (нетримання) езофагоєюноанастомозів – найчастіша причина смерті хворих після гастректомії і спостерігалась у 13 із 215 оперованих осіб (6,5 %).

2. Недостатність езофагоєюноанастомозів у 9 із 13 випадках призвела до смерті хворих.

3. Частота недостатності езофагоєюноанастомозів зростає при проведенні комбінованих втручань.

4. Встановлено зменшення частоти недостатності езофагоєюноанастомозів за останні п'ять років.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчати причини недостатності езофагоєюноанас-

томотозів з урахувань об'єктивних анатомічних даних анастомозуючих органів і техніки операції.

#### Література

1. Бондарь Г.В. Рак желудка / Г.В. Бондарь, А.Ю. Попович // Новоутворення. – М.: Медицина, 2005. – № 2. – С. 151-162
2. Давыдов М.И. Ретроспективная оценка состоятельности пищевода анастомоза / М.И. Давыдов, Ю.Л. Шальков, Н.В. Красносельский // Новоутворення. – 2012. – № 1-2 (9-10). – С. 29-34.
3. Ермо И.П. Варианты формирования инвагинационных антирефлюксных анастомозов при раке желудка и пищевода / И.П. Ермо, Г.Г. Бардаков, С.Б. Балабушко // Новоутворення. – 2012. – № 1-2 (9-10). – С. 55-57
4. Gastric cancer: a 25 years review / N.A. Allum, D.J. Powell, C.C. McCoursy [et al.] // Brit. I. Surg. – 1989. – Vol. 76. – P. 535-540.
5. Complications of total gastrectomy for gastric cancer with special reference to anastomotic failure / V. Sowa, Y. Rato, I. Nakavishi [et al.] // Anticancer res. – 1992. – Vol. 12. – P. 1427-1430.
6. McCulloch P. Should general surgeons treat gastric carcinoma? An audit of practice and results / P. McCulloch // Brit. I. Surg. – 1994. – Vol. 81. – P. 417-420
7. Improving survival in gastric cancer review of operative mortality in English language publications from 1940 / I.M. Maintyze, I.A. Akoh [et al.] // Brit. I. Surg. – 1991. – Vol. 78. – P. 773-778.

### НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЭЗОФАГОЕЮНАНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ ГАСТРЕКТОМИИ

*Р.В. Сениютрович, А.И. Иващук, О.В. Черный, В.П. Унгуриян, Т.Г. Мойсюк*

**Резюме.** Недостаточность эзофагоєюноанастомозов наблюдали у 13 из 215 больных (6,5 %) после гастректомии. Факторами, благоприятствующими этому осложнению, являются комбинированные вмешательства. В последние 5 лет частота недостаточности уменьшилась до 3,7 %.

**Ключевые слова:** рак желудка, гастректомия, эзофагоєюноанастомоз.

### FAILURE OF ESOPHAGOJEJUNOANASTOMOSES AFTER GASTRECTOMIES

*R.V. Seniutovich, O.I. Ivashchuk, O.V. Chornyi, V.P. Unhurian, T.H. Moisiuk*

**Abstract.** The incompetence of esophagojejunostomoses was observed in 13 out of 215 patients after gastrectomy. Factors, favoring this complication are combined operations. In recent 5 years the incidence of failure has diminished to 3,7 %.

**Key words:** stomach, carcinoma, gastrectomy, esophagojejunostomosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – доц. Б.І. Шумко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 236-241

Надійшла до редакції 15.06.2012 року

УДК 616.441-006-089.84:621.791

*А.А. Чистяков, А.Г. Гончар, Ю.В. Остапенко, Д.П. Темниченко,  
О.Н. Дьячков, Г.Н. Ползиков*

## СВАРОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина

**Резюме.** Рак щитовидной железы составляет в среднем 1-1,5 % от всех злокачественных новообразований и не является частой локализацией злокачественных опухолей [1, 3, 4]. Однако в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты данного заболевания, особенно в зонах мультифакторного загрязнения окружающей среды, столь характерного для Донбасского региона. Ведущим методом лечения рака щитовидной железы, безусловно, является хирургический.

Радикализм операции напрямую зависит от соблюдения правил оперативного лечения онкологических больных, то есть соблюдения принципов абластики и антиабластики [5, 6]. Одним из уже несомненно признанных достижений в этой области является использование высокочастотной электрохирургии [2].

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, оперативное лечение, электрохирургия.

**Введение.** На рак щитовидной железы болеют не только люди преимущественно пожилого возраста, что характерно для других, основных локализаций, но и в молодом, юношеском и даже детском возрасте. В большинстве случаев щитовидная железа поражается дифференцированными формами опухоли, при правильном лечении которых врачи могут добиться вполне удовлетворительных результатов.

Ведущим методом лечения рака щитовидной железы, безусловно, является хирургический, а объем его выполнения зависит от распространенности процесса и морфологической формы опухоли. Так, при наличии монофокальной опухоли до 1,5 см в диаметре, не прорастающей в капсулу, необходимо выполнять гемитиреоидэктомию с резекцией перешейка. Во всех остальных случаях показана тиреоидэктомия. При наличии измененных лимфоузлов шеи выполняется передняя и боковая лимфодиссекция.

Радикализм операции напрямую зависит от соблюдения правил оперативного лечения онкологических больных, то есть соблюдения принципов абластики и антиабластики. Что зачастую игнорируется хирургами, работающими в неспециализированных онкологических учреждениях. В связи с этим необходимо разрабатывать, изучать и внедрять в хирургическую практику технических решений, отвечающим современным требованиям хирургической техники.

Одним из уже несомненно признанных достижений в этой области является использование высокочастотной электрохирургии. Идею сварки биологических тканей предложил директор института электросварки им. Е.О. Патона, президент Национальной академии наук Б.Е. Патон. Коллективом авторов был разработан и апробирован новый вид сварки биологических тканей. Разработан автоматизированный сварочный комплекс (АСК), состоящий из высокочастотного генератора ЭК – 300М1 и набора специализированного инструментария. АСК позволяет производить сварку тканей на основе дозированной подачи

модулированного тока, автоматически генерируемого в зависимости от конкретного тканевого импеданса. Результатом преобразований тканевого белка под воздействием электротока и тепловой энергии является образование пломбы из белкового коагулята, которая лигирует мелкие сосуды сморщиванием и фиксирует сопоставленные для соединения участки тканей между собой.

**Цель исследования.** Проанализировать отдаленные результаты оперативного лечения рака щитовидной железы с использованием электросварки.

**Материал и методы.** С января 2007г. в эндокринологическом отделении ДОПЦ при оперативном лечении рака щитовидной железы используется электросварка. С применением данной методики прооперировано 159 больных, страдающих раком щитовидной железы. Электросварка применяется, как при мобилизации кожно-фасциального лоскута во время доступа к щитовидной железе, так и в процессе мобилизации последней.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Применение электросварки позволило сократить время оперативного вмешательства более чем в 2 раза и снизить кровопотерю с 150 мл до 50 мл. То есть операция протекает практически на «сухом» органе, что позволяет четко идентифицировать сосудистые и нервные структуры, повреждения которых приводит к тяжелым послеоперационным осложнениям. Применение электросварки в хирургии щитовидной железы позволило осуществить надежный гемостаз, как в капиллярных (при сепаровке кожно-фасциальных лоскутов и капсулы щитовидной железы), так и в магистральных сосудах (2-3 порядка, верхние и нижние щитовидные сосуды). Это позволило отказаться от использования шовного материала, и тем самым избежать послеоперационных осложнений, связанных с реакцией организма на инородное тело (лигатуры, скобы, клипсы и пр.). Применяемая технология не повлияла на выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном

періоді і не вимагала призначення додаткових знеболюючих препаратів, що дозволило нам відмовитися від застосування наркотических анальгетиків. В ранньому післяопераційному періоді тривалість лімфорей з ложа видаленого органу становила  $4 \pm 1,3$  днів. Серомы не спостерігалися.

Виконання оперативних пособий з використанням зварювальних технологій не впливало на терміни заживлення ран і не ускладнило перебіг післяопераційного періоду, так же не відзначено збільшення частоти пізніх післяопераційних ускладнень (терміни спостережень становили 12-36 місяців).

В ході апробації методу в відділі маммології ДОПЦ була проведена робота по оцінці електросварювальної технології в порівнянні з даними, отриманими при використанні електроножа ЭН – 57 – м1.

Так, вивчення динаміки цитологічного складу рідини після радикальної мастектомії показало якісні відмінності в порівнянні з використанням електроножа. Спостерігалося зменшення кількості пошкоджених клітинних структур, нитей фібрину, формених елементів крові, елементів запалення, що косвенно дозволило судити про більш надійний гемостаз і високу аблястичність провідного оперативного втручання. В ході виконання досліджень були вивчені морфологічні зміни в судинах і тканинах, підданих обробці електросваркою. Відзначено зменшення протяженості пошкодження судин ( $1,47 \pm 0,53$  мм при використанні електросварки і  $2,25 \pm 0,14$  мм при використанні електроножа), скорочення зони коагуляційного некрозу оточуючих тканин, збереження базальної мембрани і еластических волокон, утворення переважно пренекротических змін в стінці судин, відсутність макрофагальної інфільтрації тканин, наявність фібринового тромба.

Благодаря електротермічному впливу на тканини за допомогою спеціального електрохірургічного інструментарію коренним чином змінилася хірургічна доктрина на етапах роз'єднання тканин. В порівнянні з традиційною (за розсіченням тканин слідует етап тимчасової або остаточної зупинки кровотечі), з допомогою автоматизованого зварювального комплексу виробляється електротермічна зварка тканинної зони, підлягаючої розсіченню, яке проводиться через отриману лінію

зварки, що нивелює необхідність зупинки кровотечі. Таким чином ми називаємо профілактикою кровотечі в рані. Враховуючи біофізичну концепцію формування тканинної пломби, генератор при наявності спеціального інструментарію дозволяє здійснювати пломбування судин великого калібру.

### Выводи

1. Використання електричної зварки м'яких тканин в хірургії відкриває далішні перспективи по удосконаленню, удосконаленню і підвищенню якості виконуваних оперативних втручання. В першу чергу, за рахунок скорочення інтраопераційної кровопотери.

2. Використання технології аутоканевого пломбування замість застосування традиційного шовного матеріалу, скоб і кліпс переводить операції в ряд безпечних з точки зору розвитку ускладнень, асоційованих з залишенням чужорідних матеріалів в організмі хворого.

3. Зменшення кількості етапів гемостазу удосконалює технологію операцій і скорочує операційний час.

4. Скорочення використання перев'язочного і шовного матеріалу виробляє також і економічний ефект.

### Перспективи далішніх досліджень.

Спостереження за прооперованими хворими в 2012-2013 роках і порівняння з результатами отриманими при інших методах хірургічного лікування раку щитовидної залози.

### Литература

1. Калинин А.П. Хирургическая эндокринология: Руководство для врачей / А.П. Калинин, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. – СПб.: Питер, 2004. – 960 с.
2. Патон Б.Е. Электрическая сварка мягких тканей в хирургии / Б.Е. Патон // Автомат. сварка. – 2004. – № 9. – С. 7-11.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес // М.: Медицина, 2000. – 479 с.
4. Шлюмберже М. Опухоли щитовидной железы / М. Шлюмберже, Ф. Пачини. – Paris: Nucleon, 1999. – 345 с.
5. Gimm O. Thyroid cancer // Cancer Lett. – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 143-156.
6. Clinicopathologic analysis of 487 thyroid tumors / X.X. Cao, L.X. Gao, X.Wu [et al.] // Chung Hua Chung Liu Tsa Chih. – 1987. – Vol. 9, № 5. – P. 362-364.

## ЗВАРЮВАЛЬНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ХІРУРГІЇ ПУХЛИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

*А.А. Чистяков, О.Г. Гончар, Ю.В. Остапенко,  
Д.П. Темніченко, О.М. Дячков, Г.М. Ползіков*

**Резюме.** Рак щитоподібної залози становить у середньому 1-1,5 % від усіх злоякісних новоутворень і не є частотою локалізацією злоякісних пухлин. Проте останніми роками відзначається тенденція до збільшення частоти цього захворювання, особливо в зонах мультифакторного забруднення довкілля, такого характерного для Донбаського регіону. Провідним методом лікування раку щитоподібної залози, безумовно, є хірургічний. Радикалізм операції

безпосередньо залежить від дотримання правил оперативного лікування онкологічних хворих, тобто дотримання принципів абластики і антиабластики. Одним із вже поза сумнівом визнаних досягнень у цій галузі є використання високочастотної електрохірургії.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, оперативне лікування, електрохірургія.

## WELDING TECHNOLOGIES IN SURGERY OF TUMOURS OF THE THYROID GLAND

*A.A. Chistyakov, A.G. Gonchar, Y.V. Ostapenko,  
D.P. Temnichenko, O.N. Dyachkov, G.N. Polzikov*

**Abstract.** Thyroid cancer averages 1-1,5 % of all the malignant neoplasms and is not a frequent localization of malignant tumours. However, a tendency towards an increased incidence of the disease is noted in recent years, especially in the areas of a multifactor contamination of the environment, so characteristic of the Donbas region. The leading method of treatment of thyroid cancer, is undoubtedly the surgical one. Radicalism of the operation depends directly on the observance of the rules of operative treatment of oncologic patients, in other words the observance of the principles of ablastics and antiblastics. One of the already acknowledged achievements in this area is the use of high-frequency electrosurgery [2].

**Key words:** thyroid carcinoma, operative treatment, electrosurgery.

Regional Antitumor Center (Donetsk, Ukraine)

Рецензент – доц. Б.І. Шумко

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 242-244

Надійшла до редакції 11.06.2012 року

---

© А.А. Чистяков, А.Г. Гончар, Ю.В. Остапенко, Д.П. Темніченко, О.Н. Дьячков, Г.Н. Ползиков, 2012

УДК 617.52/.53-006.6-08-031.81+615.28.032.13

*А.А. Чистяков, О.Г. Гончар, Ю.В. Остапенко, І.І. Фефелова,  
Л.В. Чистякова, Д.П. Темніченко, О.Л. Слободяник*

## ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА РЕГІОНАРНА ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ

ККЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр», Україна

**Резюме.** Регіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія при раку орофарингеальної зони, доповнена внутрішньоартеріальною антибіотикотерапією, підвищує ефективність променевого лікування за рахунок зменшення запального компонента, регресії пухлини і створює сприятливі умови для поліпшення результатів. Використання регіонарної внутрішньоартеріальної хіміо- та антибіотикотерапії в поєднанні з променевою

дозволяє поліпшити безпосередні результати лікування та якість життя осіб із цієї вкрай тяжкою патологією.

**Ключові слова:** рак орофарингеальної зони, внутрішньоартеріальна хіміотерапія в поєднанні з променевою терапією, внутрішньоартеріальна хіміо- і антибіотикотерапія в поєднанні з променевою терапією, безпосередні результати лікування.

**Вступ.** Пухлини голови і ший складають велику групу захворювань. Злоякісні пухлини становлять 4 % від всіх злоякісних захворювань і характеризуються раннім метастатичним розповсюдженням у регіонарні лімфовузли, швидким ростом первинного осередку, високою питомою вагою хворих з III-IV стадіями (75 %). Пухлини голови і ший можна розділити залежно від локалізації таким чином: пухлини орофарингеальної зони; слинних залоз; носа і придаткових пазух носа; носоглотки; ротоглотки; гортані; вуха. За частотою зустрічальності на першому місці залишається рак гортані, потім орофарингеальної зони, далі йде рак глотки, придаткових пазух, губи. За даними Center Oskar Lambret з Франції, 3- і 5-річне виживання становить для раку порожнини рота 41 % і 30 %, ротоглотки – 24 % і 14 %, гортано-

глотки – 19 % і 12 %, гортані – 50 % і 40 % відповідно. Медіана виживання, розрахована в 3714 осіб із плоскоклітинними пухлинами голови і ший була наступною: при I ст. – 89 місяців, II ст. – 46 місяців, III ст. – 19 місяців, IV ст. – 11 місяців. Рак порожнини рота посідає 2-е місце з усіх пухлин голови і ший. Відзначається тенденція до збільшення захворюваності, особливо серед чоловічого населення, а результати лікування можна визнати незадовільними, тому і проблема його лікування зберігає свою актуальність. Так, протягом одного року після вперше встановленого діагнозу помирає, за даними канцер-реєстру України, більше половини хворих (50,9 %). Для прикладу в США цей показник дорівнює 17 %, а 5-річне виживання становить близько 20 %. У Донецькій області у 2009 р. зареєстровано близько

---

© А.А. Чистяков, О.Г. Гончар, Ю.В. Остапенко, І.І. Фефелова, Л.В. Чистякова, Д.П. Темніченко, О.Л. Слободяник, 2012

300 нових випадків пухлин даної локалізації, захворюваність становить 6,3 на 100 тис. населення. Захворюваність у чоловіків (11,4 на 100 тис.) у п'ять разів перевищує захворюваність у жінок (2,1 на 100 тис.). У віці 30-54 роки ця патологія в чоловіків посідає 5-е місце в структурі захворюваності і 4-е місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень. Основним методом лікування раку порожнини рота є комбінований (сполучення хірургічного + хіміопроменевого лікування). Порівняльний аналіз хірургічного та комбінованого лікування показав, що променева терапія зменшує частоту рецидивів, затримує розвиток віддалених метастазів, скорочує смертність, безпосередньо пов'язану із прогресуванням пухлинного процесу. Однак варто зазначити, що в основному хіміопроменева терапія залишається єдиним методом лікування. Необхідно відзначити, що в половини хворих на момент установлення діагнозу має місце розповсюджений пухлинний процес, який відноситься до III-IV стадії, котрий нерідко супроводжується деструкцією м'яких тканин і кісток лицьового черепа, наявністю запальної інфільтрації, приєднаної інфекції і зон розпаду, що значно обтяжує загальний стан пацієнтів та їх лікування. Радикальне хірургічне лікування вдається провести не більше 10-15 % осіб. Такий низький показник резектабельності можна пояснити виникненням функціональних порушень, соціальною неспроможністю хворих, можливістю радикального оперативного лікування тільки на ранніх стадіях пухлинного процесу, а також досить високим відсотком рецидивів, що зумовлено анатомічними особливостями (єдина м'язова система, напрямок м'язових волокон, ріст пухлини уздовж цих волокон, розповсюдження пухлинних клітин уздовж судин). Пухлини порожнини рота в більшості випадків епітеліального походження – плоскоклітинний рак (90-95 %), переважає плоскоклітинний зроговілий (75,5 %), а, як відомо, даний різновид пухлини малочутливий до системної хіміотерапії. З цієї причини основним методом лікування таких пацієнтів залишається променева терапія, а в більшості і єдиним. Радикальний курс променевої терапії – це органозберігаючий метод лікування і застосовується в 66,5-78,7 % осіб. Однак пухлини орофарингеальної зони мають невисоку радіочутливість і вимагають підведення доз, які перевищують толерантність здорових навколишніх тканин, що призводить до фіброзу підшкірно-жирової клітковини, а в деяких випадках – до розвитку тяжких променевих ушкоджень: променевих остеомієлітів і остеонекрозів щелеп. Наявність таких ускладнень, не завжди задовільні результати лікування змусили нас шукати шляхи підвищення ефективності дистанційної променевої терапії і зниження променевого навантаження на здорові тканини. Відомо, що сполучення променевої терапії з хіміотерапією підвищує ефективність лікування цієї категорії осіб навіть при підведенні більш низьких доз іонізуючого випромінювання.

Тому одним із перспективних напрямків стало сполучення променевої терапії з регіонарною внутрішньоартеріальною хіміотерапією, що дозволяє домогтися концентрації хіміопрепарату в поступаючій до пухлини крові в кілька разів вище її значення в периферичному руслі, що сприятливо позначається на підвищенні ефективності та зниженні токсичності від проведення хіміотерапії. Проведений ретроспективний аналіз результатів лікування пацієнтів нашого Центру і послідовності проведення променевої терапії в сполученні зі системною хіміотерапією та променевої терапії в сполученні з регіонарною внутрішньоартеріальною хіміотерапією показав переваги останнього: при 4-й стадії після променевої терапії та внутрішньоартеріальної хіміотерапії більше одного року прожили близько 40,0 % хворих, а після променевої терапії в сполученні зі системною хіміотерапією – тільки 12,5 %. Дана обставина дозволила нам розпочати більш докладний аналіз та інтерпретацію отриманих даних.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність променевої терапії в сполученні з регіонарною внутрішньоартеріальною хіміотерапією, залежно від послідовності методів лікування і застосування додаткової внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії.

**Матеріал і методи.** До дослідження увійшли 48 хворих на місцево-розповсюджений рак орофарингеальної зони, яким проведено хіміопроменеве лікування з використанням регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в різній послідовності. Чоловіків було в три рази більше, ніж жінок, що є відображенням більш широкого розповсюдження даної патології серед чоловіків (37 або 77,1±6,1 % і 11 або 22,9±6,1 % відповідно). Вік пацієнтів коливався від 40 до 75 років. Середній вік склав 54,2±0,4 року. Відповідно до Міжнародної класифікації за TNM, розподіл за стадіями був таким. У пацієнтів із I (T1N0M0) стадією пухлинного процесу не було. З II (T2N0M0) стадією, за якої розміри первинної пухлини становлять 2-4 см у найбільшому вимірі і відсутні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, було 20 осіб (41,7±7,1 %). З III (T3N0M0, T1-3N1M0) стадією пухлинного процесу було 16 (33,3±6,8 %) пацієнтів, при цьому, в 15 (93,8±5,9 %) із 16 мало місце метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів з боку ураження (N1). У 12 (25,0±6,3 %) осіб пухлина належала до IV стадії (T4N0-1M0, T будь-яка N2-3M0) стадії – це пацієнти з пухлинами будь-якого розміру, які розповсюджуються на прилеглі структури й уражують регіонарні лімфатичні вузли як із боку ураження, так і лімфатичні вузли з протилежного боку, розміри яких можуть перевищувати 6 см у діаметрі. Пацієнтів з віддаленими метастазами не було. У цілому, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів мало місце у 24 пацієнтів, тобто в половини осіб (50,0±7,2 %), а в 7 або в 14,6±5,1 % випадків пухлина поширювалася на сусідні структури. У 18 (37,5±7,0 %)

пацієнтів був рак язика, а в 30 (62,5±7,0 %) – рак інших відділів порожнини рота. У 100,0 % випадків діагноз був підтверджений морфологічно і мав структуру плоскоклітинного раку. Проведено порівняльний аналіз ефективності регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в сполученні з променевою в групах хворих:

1-а група складалася із 17 осіб, яким проведена променева терапія, потім – регіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія (ПТ + РВАХТ);

2-а група складалася з 18 пацієнтів, яким спочатку проведена регіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія, а потім – променева терапія (РВАХТ + ПТ);

3-я група містила в собі 13 осіб, яким також проводилася регіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія з наступною променевою терапією, але хіміотерапія сполучалася із внутрішньоартеріальною антибіотикотерапією (РВАХТ, АБ + ПТ). Групи порівняні за основними прогностичними ознаками. Для регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії використовувалися басейни зовнішньої сонної артерії. Доступ до судин здійснювався під ендотрахеальним наркозом через задній трикутник шиї у шарі передхребетної фасції, мінаючи основні шляхи лімфогенного метастазування. Для цього здійснювався розріз шкіри, довжиною 7-8 см, уздовж заднього краю груднично-ключично-соскоподібного м'яза до передхребетної фасції. У цьому шару виділяли загальну сонну артерію, її біфуркацію і внутрішню сонну артерію, а потім і зовнішню сонну артерію. Після цього виділені судини, залежно від локалізації пухлини, катетеризували, для чого стінку судини розсікали косим розрізом, відповідно до діаметра катетера, вводили і фіксували катетер. Попередньо здійснювалося забарвлення зони ураження розчином метиленового синього для візуалізації і вибору оптимальної глибини уведення катетера. Рана дренировалася, ушивалася пошарово, а катетер додатково фіксувався до шкіри окремими шовковими швами. Катетер заповнювався розчином гепарину з розрахунку 1000 ОД гепарину (1 мл) на 4 мл 0,9 % фізіологічного розчину. У випадку використання антибактеріальної терапії в перші дві доби в катетер вводили антибіотики, анагетіки, нестероїдні гормональні препарати (Преднізолон, Дексаметазон) з метою ліквідації або зменшення супутнього перифокального запалення в зоні пухлинного ураження. З 2-3-ї доби починали внутрішньоартеріальне уведення протипухлинних препаратів (Цисплатин, 5-фторурацил, Метотрексат, Циклофосфан). Проводився один-два курси хіміотерапії, після чого через три тижні, коли досягали ефекту від проведеного лікування, стихали реакції, проводилося променеве лікування. Слід зазначити, що умови для проведення променевого лікування після РВАХТ значно сприятливіші, пухлинна маса і зони пухлинної інфільтрації зменшилися, запальний компонент і зони розпаду регресували, тому результат після проведення променевої терапії вищий,

знижується променеве навантаження на здорові тканини за рахунок формування полів опромінення менших розмірів. Променева терапія проводилася на лінійних прискорювачах з багатопелюстковими коліматорами для проведення конформного опромінення. Наявності багатопелюсткового коліматора з рухомими вузькими пелюстками дозволяють блокувати частину радіаційного пучка і формувати необхідне поле відповідно до конфігурації патологічного осередку, що створює максимальне за величиною падіння дози на межі пухлини та навколишніх здорових тканин, причому положення пелюсток змінюється під керуванням комп'ютера. Для створення конформного опромінення застосовується тривимірна система планування, система портальної візуалізації, що створює більш точне об'ємне планування опромінення і контроль полів опромінення безпосередньо в процесі укладання хворого на апараті. Променева терапія проводилася в два етапи: на першому етапі в обсяг опромінення включалися пухлина із зонами субклінічної пухлинної інфільтрації, регіонарні л/вузли РОД – 2 Грей, СОД – 40-44 Грей, п'ять фракцій на тиждень. На другому етапі опромінювалася пухлина РОД – 2 Грей до СОД – 60 Грей, метастатично змінені л/вузли РОД – 2 Грей до СОД – 50-60 Грей за два етапи з урахуванням перерви, п'ять фракцій на тиждень. Варто відзначити, що проведення променевої терапії після ВАХТ вимагає індивідуального підходу, призначення супровідної судинної, протинабрякової, протизапальної терапії. У цієї групи осіб раніше розвивалися променеві реакції у вигляді розвитку епітелітів (острівкових і зливних), променевих сухих епідермісів. Фіброзів підшкірно-жирової клітковини, остеомієлітів і остеонекрозів не було. Якщо променева терапія проводилася першим етапом, то обсяг опромінення був більшим, порівняно з попередньою групою, проведення її ускладнювалося наявністю запального компонента, загальним станом хворого. Хіміотерапію починали проводити через 3-4 тижні після стихання променевої реакції. Променева терапія проводилася у два етапи. На першому етапі проводилася дистанційна гамма-терапія на пухлину, зони пухлинної інфільтрації та шляхи лімфовідтоку РОД – 2 Грей, СОД – 40 Грей, п'ять фракцій на тиждень. Через три тижні проводився другий етап променевої терапії на пухлину, метастатично змінені л/вузли РОД – 2 Грей до СОД – 60 Грей за два етапи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Ускладнень, летальних завершень, пов'язаних безпосередньо з катетеризацією артерій, не було. Уже після першого курсу лікування купірувалася запальна реакція навколишніх тканин, значно знижувалася інтенсивність больового синдрому, очищалося і зменшувалося в розмірах пухлинна виразка і збільшувалося рухомість язика. Але ступінь змінення інтенсивності цих симптомів у різних групах був різним. Суб'єктивне покращання відзначено в 10, або в 58,8±12,3 % хворих 1

групи, у 16, або у 88,9±7,6 % осіб II групи і в 12, або в 92,3±7,7 % осіб III групи. Показник у I групі статистично значимо відрізняється від показників у II і III групах ( $p < 0,05$ ). Об'єктивно позитивний ефект у вигляді регресії пухлини в I групі, коли внутрішньоартеріальна хіміотерапія проводилася після променевої терапії, був отриманий у трьох, або в 17,6±9,5 % пацієнтів. У II групі, де внутрішньоартеріальна хіміотерапія передувала променевої терапії, регресія пухлини відзначена в чотирьох, або в 22,2±10,1 % осіб, а в III групі, де додатково проводилася внутрішньоартеріальна антибіотикотерапія – у п'яти, або в 38,5±14,0 % пацієнтів. Повна регресія пухлини була зареєстрована по одному випадку в кожній групі, що становило 5,8±5,8 %, 5,6±5,6 % і 7,7±7,7 %, відповідно. Частота часткових регресій становила в I групі 11,8±8,1 %, у II – 16,7±9,0 % і в III – 30,8±13,3 %. У I групі в одного (5,8±5,8 %) хворого мало місце прогресування захворювання на тлі лікування. При цьому в II і в III групах його не відзначено. Кращі результати, отримані в осіб III групи, досягнуті за рахунок внутрішньоартеріальної антибактеріальної терапії, яка дозволяє домогтися більш вираженого ефекту за рахунок впливу на запальний компонент, що супроводжує пухлини даної локалізації. Зменшення пухлини стає більш вираженим за рахунок зникнення запального інфільтрату навколо неї. Досягнутий позитивний ефект сприяє тому, що променева терапія проводиться в кращих умовах, з меншим ушкоджуючим ефектом здорових прилягаючих тканин завдяки зменшенню зони опромінення, а за рахунок зменшення пухлинної маси вдається збільшити резорбцію пухлини без підведення більш високих сумарних доз, що допомогло значно знизити тяжкість променевих реакцій та усунути розвиток тяжких променевих ушкоджень.

### Висновок

Таким чином, регіонарна внутрішньоартеріальна хіміотерапія, доповнена внутрішньоартеріальною антибактеріальною терапією, підвищує ефективність методу за рахунок зменшення запального компонента, зменшенням обсягу пухлини і створює сприятливі умови для проведення променевої терапії з кращими результатами. Використання регіонарної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в сполученні з променевою терапією дозволяє покращити безпосередні результати лікування та якість життя осіб із цією надто тяжкою патологією.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у більш детальному вивченні результатів лікування хворих при різній послідовності методів лікування в комбінації з внутрішньоартеріальною антибіотикотерапією.

### Література

1. Козлова А.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей / А.В. Козлова. – М.: Медицина, 1976. – 200 с.
2. Пачес А.И. Опухоли шеи / А.И. Пачес. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
3. Мардынский Ю.С. Злокачественные опухоли шеи / Ю.С. Мардынский, В.Т. Андреев, В.Ф. Лопатин // Рос. онкол. ж. – 2000. – С. 708-712.
4. Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей / Е.С. Киселева. – М.: Медицина, 1996. – 464 с.
5. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство / CHARMAN&HALL MEDICAL, 2000. – С. 54-90.
6. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями / В.И. Чиссов. – М.: Медицина, 1989. – 370 с.
7. Труфанов Г.Е. Лучевая терапия / Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов. – М.: Медицина, 2007. – Т. 2. – 195 с.

## ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*А.А. Чистяков, А.Г. Гончар Ю.В. Остапенко, И.И. Фефелова, Л.В. Чистякова, Д.П. Темниченко, О.Л. Слободяник*

**Резюме.** Регионарная внутриартериальная химиотерапия при раке орофарингеальной зоны, дополненная внутриартериальной антибиотикотерапией, повышает эффективность лучевого лечения за счёт уменьшения воспалительного компонента, регрессии опухоли и создает благоприятные условия для улучшения результатов. Использование регионарной внутриартериальной химио- и антибиотикотерапии в сочетании с лучевой позволяет улучшить непосредственные результаты лечения и качество жизни больных с этой крайне тяжелой патологией.

**Ключевые слова:** рак орофарингеальной зоны, внутриартериальная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией, внутриартериальная химио- и антибиотикотерапия в сочетании с лучевой терапией, непосредственные результаты лечения.

## INTRAARTERIAL REGIONAL CHEMOTHERAPY IN A COMBINED TREATMENT OF CANCER OF THE OROPHARYNGEAL ZONE

*A.A. Chistyakov, O.H. Honchar, Y.V. Ostapenko, I.I. Fefelova, L.V. Chystiakova, D.P. Temnichenko, O.L. Slobodianyik*

**Abstract.** Regional intra-arterial chemotherapy in case of cancer of the oropharyngeal zone supplemented with intra-arterial antibiotic therapy, raises the efficacy of radiation therapy due to a reduction of the inflammatory component,

tumor regression and creates favourable conditions for better results. The use of regional intra-arterial chemo- and antibiotic therapy in combination with radiation therapy enables to improve immediate results of the treatment as well as the quality of life of patients with this extremely grave disease.

**Key words:** oropharyngeal cancer, intraarterial chemotherapy combined with radiation therapy, intraarterial chemo- and antibiotic therapy with radiation therapy, immediate treatment results.

Regional Antitumor Center (Donetsk, Ukraine)

Рецензент – доц. Е.В. Олійник

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 244-248

Надійшла до редакції 11.06.2012 року

© А.А. Чистяков, О.Г. Гончар, Ю.В. Остапенко, І.І. Фефелова,  
Л.В. Чистякова, Д.П. Темніченко, О.Л. Слободяник, 2012

УДК 616.441-006.6-039-08-031.81

*Ю.И. Яковец, А.Г. Гончар, А.А. Чистяков, И.И. Фефелова, Л.В. Чистякова,  
Д.П. Темниченко, О.Н. Дьячков, М.Б. Осадчий*

## КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАПУЩЕННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ККЛПУ «Донецкий областной противоопухолевый центр», Украина

**Резюме.** Материалом для исследования послужил анализ результатов наблюдения 108 больных с первично-нерезектабельным местнораспространенным раком щитовидной железы, которые проходили лечение в ДОПЦ с 2000 по 2011 год. У всех больных исследуемой группы лечение начинали с проведения ТГТ мелкими фракциями. В исследуемой группе у 53 пациентов отмечена регрессия опухоли, позволившая выполнить радикальное оперативное вмешательство, как правило, в объеме расширенных тиреоидэктомий с различными видами шейных лимфодиссекций. У 39 пациентов существенных изменений после проведенного лечения не наблюдалось (стабилизация процесса). К сожалению, у 16 больных отмечено прогрессирование болезни. Все прооперированные больные в последующем получали

радиойодтерапию. Показатель пятилетней выживаемости у больных, получавших предоперационный курс ТГТ, составил 63 %. Все больные, которым не удалось выполнить операцию после курса ТГТ, умерли в течение двух лет. Внедрение в клиническую практику предоперационного курса ТГТ при первично-нерезектабельном раке щитовидной железы в большей части случаев дает возможность выполнения оперативного вмешательства в радикальном объеме, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни, позволяет проводить в дальнейшем различные варианты комплексного лечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, лучевая терапия, оперативное лечение, степень регрессии.

**Введение.** Во всех странах мира отмечается увеличение частоты заболеваемости раком щитовидной железы. Причина его возникновения точно не установлена, однако определенная роль в этиологии отводится недостаточности йода, воздействию ионизирующей радиации, нарушение нейроиммуноэндокринного гомеостаза, отягощенной наследственности [1]. Так же рак щитовидной железы может развиваться на фоне предшествующих пролиферативных заболеваний – аденом, узлового зоба, кист.

Заболеваемость раком щитовидной железы в нашей стране за последние годы растет быстрыми темпами. По прогнозам Министерства здравоохранения Украины в дальнейшем предполагается рост заболеваемости раком щитовидной железы среди пострадавших от Чернобыльской катастрофы [2, 3, 4]. Это связано с воздействием радиации непосредственно на ДНК и как следствие снижение функциональной активности щитовидной железы, с разви-

тием ее недостаточности, что приводит к постоянной компенсаторной стимуляции ТТГ, и ведет к аутоиммунной гиперплазии ее паренхимы, с последующей злокачественной трансформацией [5].

Известно, что пострадавшими от катастрофы на ЧАЭС считаются люди, проживающие на загрязненных территориях, ликвидаторы аварии и их дети. Многие из ликвидаторов аварии проживают на территории Донецкой области. К этим категориям относится около 3,5 миллиона человек.

В начале 80-х годов прошлого столетия, до Чернобыльской аварии заболеваемость раком щитовидной железы составляла 1,0-1,5 на 100000 населения. За истекшие годы она выросла почти в 4 раза и в 2011 году составила 4,2 на 100000 населения. Особенно высокий уровень заболеваемости остается в Киевской области и составляет 6,7 на 100000 населения. В Донецкой области в 2011 году заболеваемость раком щитовидной железы составила 3,2 на 100000 населения.



Обращает на себя внимание высокая одногодичная летальность и смертность от рака щитовидной железы в Донецкой области, эти показатели выше, чем в среднем по Украине. Так, одногодичная летальность составила 15,9 % при 11,2 % в среднем по Украине, а смертность соответственно 1,3 на 100000 населения и 8,1 на 100000 населения.

**Цель исследования.** Улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных с первично-нерезектабельным раком щитовидной железы. Для достижения данной цели нами были поставлены следующие задачи:

1. Изучить эффективность паллиативного лечения нерезектабельного рака щитовидной железы.

2. Изучить эффективность ТГТ в лечении нерезектабельного рака щитовидной железы.

3. Обосновать необходимость проведения предоперационной ТГТ у больных с местнораспространенным первично-нерезектабельным раком щитовидной железы.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужил анализ результатов наблюдения 108 больных с первично-нерезектабельным местнораспространенным раком щитовидной железы, которые проходили лечение в ДОПЦ с 2000 по 2011 год.

Критериями включения больных в исследование служили:

- верифицированный диагноз
- признаки неоперабельности первичной опухоли (прорастание в возвратный нерв, связь с трахеей и пищеводом, неподвижность опухоли)
- отсутствие генерализации процесса (отдаленного метастазирования).

Критерии исключения: пациенты с отдаленными метастазами опухоли, подтвержденными морфологически.

В исследуемой группе у всех больных имелась опухоль Т4 по классификации TNM. В 73 % случаях определялись N1, у 27 % пациентов определялись N2. Женщин в группе было в 1,9 раза больше, чем мужчин. Большинство (83 %) пациентов были старше 50 лет. У всех больных наблюдался компрессионный синдром со сдавлением органов и структур шеи. По гистологической структуре 91 % имели дифференцированную форму рака щитовидной железы, а у 9 % пациентов выявлен недифференцированный и медулярный рак щитовидной железы.

У всех больных исследуемой группы лечение начинали с проведения ТГТ в режиме разовой дозы 2 Гр, суммарной дозы 40 Гр, после чего

больные выписывались из отделения на 21-ый день с последующей оценкой эффективности лечения и решением вопроса о необходимости оперативного лечения.

**Результаты исследования и обсуждения.** В исследуемой группе у 53 пациентов отмечена регрессия опухоли, позволившая выполнить радикальное оперативное вмешательство, как правило, в объеме расширенных тиреоидэктомий с различными видами шейных лимфодиссекций. У 39 пациентов существенных изменений после проведенного лечения не наблюдалось (стабилизация процесса). К сожалению, у 16 больных отмечено прогрессирование болезни. Все прооперированные больные в последующем получали радиойодтерапию. По сравнению с контрольной группой, послеоперационные осложнения в исследуемой группе наблюдались в 1,8 раза чаще. В исследуемой группе отмечен один летальный исход после расширенной тиреоидэктомии с резекцией щитовидного хряща и плоскостной резекцией трахеи. Показатель пятилетней выживаемости у больных, получавших предоперационный курс ТГТ, составил 63 %. Все больные, которым не удалось выполнить операцию после курса ТГТ, умерли в течение двух лет.

#### Вывод

Внедрение в клиническую практику предоперационного курса ТГТ при первично-нерезектабельном раке щитовидной железы в большей части случаев дает возможность выполнения оперативного вмешательства в радикальном объеме, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни, позволяет проводить в дальнейшем различные варианты комплексного лечения данной категории больных.

#### Литература

1. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н.Ю. Бомаш. – М: Медицина, 1981. – 176 с.
2. Брейдо И.С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы / И.С. Брейдо. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 336 с.
3. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy / K. Ain // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 24, № 4. – P. 711-760.
4. Studying in thyroid carcinoma / Cady B. // *Cancer.* – 1998 – Vol. 83, № 5. – P. 844-847.
5. Immune aspects of thyroid cancer / A.A. Narkar, R.R. Jeevanram, P. Sunderesan [et al.] // In: *Thyroid cancer: Role of radionuclides in diagnosis, management and treatment.* – Bombay, 1986. – P. 80-90.

**КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАНЕДБАНОВОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Ю.І. Яковець, О.Г. Гончар, А.А. Чистяков, І.І. Фефелова,  
Л.В. Чистякова, Д.П. Темніченко, О.М. Дячков, М.Б. Осадчий*

**Резюме.** Матеріалом для дослідження послужив аналіз результатів спостереження 108 хворих на первинно-нерезектабельний місцевопоширений рак щитоподібної залози, які проходили лікування в ДОПЦ із 2000 по 2011 рік. У всіх осіб досліджуваної групи лікування починали з проведення ТГТ дрібними фракціями. У досліджуваній групі в 53 пацієнтів відзначена регресія пухлини, що дозволила виконати радикальне оперативне втручання, як правило, в обсязі розширеної тиреоїдектомії з різними видами шийних лімфодисекцій. У 39 пацієнтів істотних змін після проведеного лікування не спостерігалось (стабілізація процесу). На жаль, у 16 пацієнтів відзначено прогресування хвороби. Всі прооперовані особи в подальшому отримували радіоїодтерапію. Показник п'ятирічної виживаності в осіб, які отримували передопераційний курс ТГТ, становив 63 %. Всі хворі, яким не вдалося виконати операцію після курсу ТГТ, померли протягом двох років. Впровадження в клінічну практику передопераційного курсу ТГТ при первинно-нерезектабельному раку щитоподібної залози в більшій частині випадків дає можливість виконання оперативного втручання в радикальному обсязі, що призводить до поліпшення якості і тривалості життя, дозволяє проводити в подальшому різні варіанти комплексного лікування хворих даної категорії.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, променева терапія, оперативне лікування, ступінь регресії.

**COMBINED TREATMENT OF ADVANCED THYROID CARCINOMA**

*Y.I. Yakovets, A.G. Gonchar, A.A. Chistyakov, I.I. Fefelova, L.V. Chistyakova,  
D.P. Temnichenko, O.N. Dyachkov, M.B. Osadchy*

**Abstract.** An analysis of the results of supervising 108 patients with primary unresectable locally invasive thyroid cancer, undergoing a course of treatment at the Donetsk Oncological Antitumoral Center (DOAC) from 2000 to 2011, served as a material for a research. The treatment in all the patients started by performing x-ray therapy by small fractions. A tumor regression was noted in all the patients of the group under study, consisting of 53 patients, enabling to perform a radical surgical interference, as a rule, in the range of extensive thyroidectomies with different types of lymph dissections. No essential changes were observed in 39 patients following the treatment performed (a stabilization process). Unfortunately, a disease progression was noted in 16 patients. Afterwards all the operated patients underwent radio iodine therapy. A five-year survival rate in patients undergoing a preoperative course of x-ray therapy, made up 63 %. All the patients who did not undergo an operation following a course of x-ray therapy died during a 2-year period. The introduction into clinical practice of a course of x-ray treatment in case of primary nonresectable thyroid cancer enables to perform surgical interference in a radical range, resulting in an improvement of the quality and duration of life, enabling to perform different variants of multimodality treatment of this particular cohort of patients afterwards.

**Key words:** thyroid cancer, radiation therapy, surgery, regression degree.

Regional Antitumor Center (Donetsk, Ukraine)

Рецензент – доц. В.П. Унгурян

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 248-250

Надійшла до редакції 11.06.2012 року

## ЗМІСТ

<b>КОЛОНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА</b> .....	3
--	---

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Абрамова Н.О., Пашковська Н.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА КОМПЕНСАЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ .....	4
<i>Бербець А.М., Бакун О.В., Ніцович І.Р.</i> ЛІКУВАННЯ ЗМІН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ В ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ .....	8
<i>Бойчук Т.М., Ходоровська А.А., Пентелейчук Н.П., Єрмоленко С.Б.</i> МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОЛЯРИЗАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ .....	13
<i>Бойчук Т.М., Шаплавський М.В., Слободян В.З., Буждиган В.В., Гуцул О.В.</i> БІОФІЗИЧНА ПРИРОДА МАГНІТНОГО ПОЛЯ ЕРИТРОЦИТІВ .....	16
<i>Булик Р.Є.</i> ЕФЕКТИ ЕПІТАЛОНУ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНА „НАДРАННЬОЇ ВІДПОВІДІ” c-fos У СУБ’ЯДРАХ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЗА УМОВ ПОСТІЙНОГО ОСВІТЛЕННЯ .....	21
<i>Васюкова М.М., Починок Т.В.</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГУ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ДИСПАНСЕРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ ЦІЄЇ ГРУПИ .....	25
<i>Велика А.Я., Пішак В.П., Мацьона І.В.</i> ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТІОБАРБІТУРАТ-РЕАКЦІЙНИХ ПРОДУКТІВ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ТЛІ СУЛЕМОВОЇ НЕФРОПАТІЇ .....	30
<i>Гасвська М.Ю.</i> ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПСОРИАЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГЛУТАРГІНУ .....	32
<i>Давидова Н.В., Мецишен І.Ф.</i> ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ГЛУТАТИОНОВОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ВИКЛИКАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ .....	35
<i>Дутка М.І., Трифаненко С.І., Кузняк Н.Б.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ СОРБЦІЙНОЇ ДІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ОДОНТОГЕННИХ АДЕНОАБСЦЕСІВ ПІДЩЕЛЕПНОЇ ДІЛЯНКИ ПОРІВНЯНО З ТРАДИЦІЙНИМ ЛІКУВАННЯМ .....	37
<i>Запровальна О.Є., Ємельянов Д.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА НА ТЛІ ПРИЙОМУ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ .....	40
<i>Зборовська Н.В., Лук’яненко Н.С., Кіцера Н.І., Грузинцева Н.А., Генік-Березовська С.О.</i> ЧАСТОТА ТА СПЕКТР ВАД ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ СЕРЕД НОВОНАРОДЖЕНИХ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ У 2005-2011 РР. ....	44
<i>Мельник О.В., Личковська Н.Є., Корнійчук О.П., Воробець З.Д.</i> АТФ-ГІДРОЛАЗНІ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕАКТИВНИЙ АРТРИТ .....	50
<i>Мисула І.Р., Суховолець І.О.</i> ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ТВАРИН ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ В ПАРОДОНТІ ПРИ ПОЄДНАННІ З АДРЕНАЛІНОВОЮ МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ .....	53
<i>Мисула І.Р., Цвинтарна І.Я.</i> ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У КРОВІ ТВАРИН ПРИ ПАРОДОНТИТІ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ .....	56
<i>Начетова Т.А.</i> ОТДАЛЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ .....	59
<i>Павлюкович Н.Д., Ходоровський В.М., Трефаненко І.В., Присяжнюк В.П.</i> ЗАЛЕЖНІСТЬ ЗМІН ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ВІД СТУПЕНЯ	

ТЯЖКОСТІ СУПУТНОЇ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ .....	63
<i>Паєнок А.В., Козар-Гуріна О.М.</i> ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНА НЕДОСТАТНІСТЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ І ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ У ШИЙНОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА .....	68
<i>Паніна Л.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СКЛАДУ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ АДАПТАЦІЇ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ПЛАВАННЯМ .....	71
<i>Польова С.П.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ .....	73
<i>Попик Г.С., Данильчук Г.А.</i> КЛИНИКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА .....	76
<i>Рябоконь Ю.Ю.</i> АВТОІМУННІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ВИРАЗНОСТІ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ .....	80
<i>Савка І.Г.</i> АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ТА СЛІДЧОЇ ПРАКТИКИ У ВИПАДКАХ ІЗ ПЕРЕЛОМАМИ СТЕГНОВОЇ ТА ГОМІЛКОВИХ КІСТОК .....	84
<i>Сажин С.І.</i> КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ФЕНОТИПОМ ПІЗЬНОГО ПОЧАТКУ ЗАХВОРЮВАННЯ .....	86
<i>Салютін Р.В., Паляниця С.С.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМБРІОНАЛЬНОГО КРОВОТВОРЕННЯ У КРОЛІВ .....	91
<i>Сатурська Г.С., Потіха Н.Я., Пелих В.Є.</i> ВИЗНАЧЕННЯ ІНТЕНСИВНОСТІ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГІДРОЛІЗУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ В УМОВАХ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ ТА ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ .....	95
<i>Сачок В.В., Аршиннікова Л.Л.</i> ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІУ АМЛОДИПІНУ ТА ДИМЕОДИПІНУ НА ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ДОКСОРУБЦІНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ .....	99
<i>Семеняк А.В.</i> ВПЛИВ ІНФЕКЦІЙ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, НА ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ .....	103
<i>Сокольник С.В.</i> КЛІНІЧНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ДІТЕЙ ІЗ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЮ ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ .....	106
<i>Ташук В.К., Амеліна Т.М., Полянська О.С., Тихоход І.В.</i> ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ ПОСІДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ .....	109
<i>Філінець О.О.</i> КОРЕЛЯЦІЙНІ СПІВВІДНОШЕННЯ ІНДЕКСУ ОЦІНКИ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ З ТЯЖКІСТЮ ПЕРЕБІГУ НАЙГОСТРІШОГО ПЕРІОДУ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ .....	113
<i>Шатілов О.В., Штриголь С.Ю., Колісник С.В., Болотов В.В.</i> НООТРОПНІ, АНТИГІПОКСИЧНІ ТА ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ (2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ .....	118
<i>Щуцька Г.В.</i> ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНО- ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ І ГІПОКІНЕТИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗУ .....	124
<b>НАУКОВІ ОГЛЯДИ</b>	
<i>Антонюк О.П., Макар Б.Г., Кузняк Н.Б., Яковець К.І.</i> СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АТРЕЗІЇ ХОАН .....	127
<i>Герман А.О., Тодоріко Л.Д., Бойко А.В.</i> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ – СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ .....	132

<i>Сем'янів І.О., Тодоріко Л.Д., Степаненко В.О.</i> ЧАСТОТА ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ .....	135
<i>Шостенко А.А., Цигикало О.В.</i> АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ПАТОЛОГІЇ ЩІЧНОЇ ДІЛЯНКИ ЛЮДИНИ .....	138
<i>Якобчук С.О., Іфтодій А.Г., Колотило О.Б., Москалюк О.П.</i> ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ .....	142

### **СОЦІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Навчук І.В., Вацик М.З., Грицюк М.І., Ревенко Ж.А., Кардаш Г.Я.</i> ДИНАМІКА ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2001-2010 рр. ....	146
--	-----

### **ОБМІН ДОСВІДОМ**

<i>Гнатюк М.Г., Лянскорунський М.В., Райчук С.І.</i> ВЛАСНИЙ ДОСВІД ВИКОНАННЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ІЗ МІНІЛАПАРОТОМНОГО ДОСТУПУ .....	150
<i>Семеняк А.В., Андрієць О.А., Кучук Л.А.</i> ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ «АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ» ДЛЯ СТУДЕНТІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ» .....	152
<i>Сенютович Р.В., Іващук О.І., Унгурян В.П., Бабін В.Д., Настас М.В., Тащук В.В., Шушко І.І.</i> ПАЛПАТИВНА ТЕРАПІЯ РАКУ ШЛУНКА (ДОСВІД 1 РОКУ).....	155

### **ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ**

<i>Лобас В.М., Владзимирський А.В., Дорохова О.Т., Осташко В.Г.</i> ОРГАНІЗАЦІЯ НАВЧАННЯ ЕЛЕКТРОННІЙ ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я ТА ТЕЛЕМЕДИЦИНИ НА ФАКУЛЬТЕТІ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ .....	159
<i>Галюк В.М., Галюк Н.М., Яворський М.І.</i> ЗНАЧЕННЯ ПРИНЦИПІВ БОЛОНСЬКОГО ПРОЦЕСУ У ПІДВИЩЕННІ ЯКОСТІ НАВЧАННЯ НА КАФЕДРІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ .....	161

### **ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**

<i>Ляшук П.М., Каушанська Т.Д., Сходницький І.В., Ляшук Р.П.</i> НИРКОВА ФОРМА ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ: ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ.....	168
<i>Федорук О.С., Владиченко К.А., Арійчук О.І.</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК – СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЇ ФЕМІНІЗАЦІЇ .....	169

### **МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ “ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ. СУЧАСНІ МЕТОДИ РЕАБІЛІТАЦІЇ”, М. ЧЕРНІВЦІ, 2012 РІК**

<i>Аветіков Д.С., Яценко І.В., Соколова Н.А.</i> ЩОДО ПИТАННЯ УПОРЯДКУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ КІСТ ЩЕЛЕП .....	173
<i>Баиштан В.П., Муковоз О.Є., Пічкур І.М., Фісун В.Л., Різник Б.М.</i> ОРТОПЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЙ ЩЕЛЕП З ПРИВОДУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ (ЗА ДАНИМИ ПОЛТАВСЬКОГО ОНКОЛОГІЧНОГО ДИСПАНСЕРУ) .....	176
<i>Буйко А.С.</i> КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 20-ЛЕТНЕГО КРИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ I И II СТАДИЙ КОЖИ ВЕК И ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ.....	180
<i>Винник Ю.А., Олексенко В.В., Проняков В.И., Ефетова Т.С., Сеферов Б.Д., Строкова Е.В.</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО СПОСОБА ГАСТРОПЛАСТИКИ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ В УЛУЧШЕНИИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА .....	184

<i>Волошина Л.І., Рибалов О.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИН КРОВОНОСНИХ СУДИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ.....	187
<i>Галай О.О., Бондаренко С.Г., Друзюк О.В., Дуда О.Р., Лудчак В.Ю., Сендега І.М., Слінецький Р.Р., Цьолко Т.Р., Шмідт М.Р.</i> АРОЗІЙНІ КРОВОТЕЧІ В ОСІБ ІЗ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ – ПРИЧИНИ, НАСЛІДКИ ТА ПРОФІЛАКТИКА .....	190
<i>Галайчук І.Й., Данилків І.С., Домбрович М.І.</i> ОНКОПЛАСТИЧНІ ОПЕРАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ШКІРИ ГОЛОВИ.....	195
<i>Дубинина В.Г., Москаленко А.М., Антонюк А.В., Добровольський Н.А.</i> ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	200
<i>Ищенко В.В.</i> МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФОТОТЕРАПІЇ ПРИЛАДОМ UFL-122 У КОМБІНАЦІЇ З ГЕЛЕМ «СОЛКОСЕРИЛ» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДРАКОВИХ СТАНІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ГУБ (ЕРОЗІЇ, ТРІЩИНИ, ВИРАЗКИ, ЩО ДОВГО НЕ ЗАГОЮЮТЬСЯ) .....	203
<i>Комский М.П., Бондаренко И.Н., Гуторова Н.В., Колесник О.В., Кочет К.О.</i> НОВЫЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ДНА ПОЛОСТИ РТА.....	207
<i>Костишин І.Д., Левандовський Р.А., Караван Я.Р., Голотюк В.В., Попович В.І., Туманова О.Р., Романчук В.Р., Бойко В.В., Андрійв А.В.</i> РЕЗУЛЬТАТИ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГАЙМОРОВИХ ПАЗУХ У 2001-2010 РОКАХ В ІВАНО-ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ.....	211
<i>Костишин І.Д., Романчук В.Р., Голотюк В.В., Скакун Л.М., Левандовський Р.А., Туманова О.Р., Андрійв А.В., Караван Я.Р.</i> РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ ПІСЛЯ ЛАРИНГЕКТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	214
<i>Кравчук С.Ю., Іващук О.І., Гонца А.О., Шульгіна В.В.</i> ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ НЕЙРООНКОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ .....	219
<i>Попович В.І., Лешак В.І., Дячун Н.Ю., Жолудєва Л.О., Романчук В.Р., Цибран І.С., Ванченко В.М.</i> КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ МОЖЛИВОСТІ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ НОСОГЛОТКИ.....	221
<i>Рибалов О.В., Іваницька О.С.</i> ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ТА ТОКСИЧНИХ ОСТЕОНЕКРОЗІВ ЩЕЛЕПНИХ КІСТОК.....	225
<i>Сафроненкова І.А., Елагина В.А.</i> ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ОНКОБЕЛКОВ P53, Vcl-2 И АНТИГЕНОВ CD95, ИПО38 У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ ВЕК .....	230
<i>Сенютович Р.В., Іващук О.І., Чорний О.В., Унгурян В.П., Мойсюк Т.Г.</i> АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЛІМФАДЕНЕКТОМІЇ ПРИ РАКУ ШЛУНКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	234
<i>Сенютович Р.В., Іващук О.І., Чорний О.В., Унгурян В.П., Мойсюк Т.Г.</i> НЕДОСТАТНІСТЬ ЕЗОФАГОСЮНОАНАСТОМОЗІВ ПІСЛЯ ГАСТРЕКТОМІЙ.....	236
<i>Чистяков А.А., Гончар А.Г., Остапенко Ю.В., Темниченко Д.П., Дьячков О.Н., Ползиков Г.Н.</i> СВАРОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	242
<i>Чистяков А.А., Гончар О.Г., Остапенко Ю.В., Фефелова І.І., Чистякова Л.В., Темниченко Д.П., Слободяник О.Л.</i> ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА РЕГІОНАРНА ХІМІОТЕРАПІЯ У КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЇ ЗОНИ .....	244
<i>Яковец Ю.И., Гончар А.Г., Чистяков А.А., Фефелова И.И., Чистякова Л.В., Темниченко Д.П., Дьячков О.Н., Осадчий М.Б.</i> КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАПУЩЕННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	248

## CONTENTS

<b>EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN</b> .....	3
---------------------------------------	---

**ORIGINAL RESEARCHES**

<b>Abramova N.O., Pashkovs'ka N.V.</b> PECULIARITIES OF DISTURBANCES IN THYROID HORMONES METABOLISM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME, DEPENDING ON THE DEGREE OF INSULIN RESISTANCE AND COMPENSATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM.....	4
<b>Berbets A.M., Bakun O.V., Nitsovykh I.R.</b> TREATMENT OF CHANGES IN THE SYSTEMS OF HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS IN WOMEN WITH A THREAT OF MISCARRIAGE AT EARLY TERMS OF GESTATION .....	8
<b>Boichuk T.M., Khodorovs'ka A.A., Penteleichuk N.P., Yermolenko S.B.</b> MORPHOFUNCTIONAL FEATURES AND POLARIZATION PROPERTIES OF THE THYROID TISSUE OF INTACT RATS.....	13
<b>Boichuk T.M., Shaplavs'kyi M.V., Slobodian V.Z., Buzhdygan V.V., Gutsul O.V.</b> BIOPHYSICAL NATURE OF THE MAGNETIC FIELD OF ERYTHROCYTES .....	16
<b>Bulyk R.Ye.</b> THE EFFECTS OF EPITHALON ON THE EXPRESSION OF THE c-fos GENE OF «EARLY RESPONSE» IN THE SUBNUCLEI OF THE PARAVENTRICULAR NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS UNDER THE CONDITIONS OF PERMANENT LIGHTING.....	21
<b>Vasiukova M.M., Pochynok T.V.</b> PROGNOSTICATING THE FORMATION AND COURSE OF UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE AND A CASE FOLLOW-UP OF THE CHILDREN OF THIS GROUP .....	25
<b>Velyka A.Ya., Pishak V.P., Matsiopa I.V.</b> CHANGES OF THE INDICES OF THIOBARBITURATE - REACTIVE PRODUCTS IN THE RAT BLOOD UNDER WATER LOADING CONDITIONS WITH UNDERLYING SUBLIMATE NEPHROPATHY .....	30
<b>Haievs'ka M.Yu.</b> OPTIMIZATION OF TREATING PSORIASIS, USING GLUTARGIN.....	32
<b>Davydova N.V., Meshchyshen I.F.</b> THE INFLUENCE OF «VITA-MELATONIN» ON THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM OF THE RAT LIVER UNDER THE CONDITIONS OF GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS .....	35
<b>Dutka M.I., Tryfanenko S.I., Kuzniak N.B.</b> EFFICACY OF USING AGENTS OF A SORBENT ACTION FOR THE TREATMENT OF ODONTOGENIC ADENOABSCESSSES OF THE SUBMAXILLARY AREA IN COMPARISON WITH TRADITIONAL TREATMENT.....	37
<b>Zaprovalna O.Ye., Yemelianov D.V.</b> FEATURES OF THE DENTAL STATUS IN POST MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS AGAINST A BACKGROUND OF THE INTAKE OF THE ACETYLSALICYLIC ACID .....	40
<b>Zborovska N.V., Lukianenko N.S., Kitsera N.I., Hruzyntseva N.A., Henyk-Berezovs'ka S.O.</b> THE FREQUENCY AND SPECTRUM OF DEFECTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AMONG NEWBORNS IN THE LVIV REGION FROM 2005 TILL 2011 .....	44
<b>Melnyk O.V., Lychkovska N.Ye., Korniiichuk O.P., Vorobets Z.D.</b> ATP-HYDROLASE ACTIVITIES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS .....	50
<b>Mysula I.R., Sukhovolets I.O.</b> A CHANGE OF HUMORAL IMMUNITY INDICES IN ANIMALS WITH DIFFERENT TYPES OF INFLAMMATORY REACTIONS IN THE PERIODONTIUM COMBINED WITH ADRENALINE MYOCARDIODYSTROPHY .....	53
<b>Mysula I.R., Tsvyntarna I.Ya.</b> CHANGES OF THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN THE BLOOD OF ANIMALS WITH PERIODONTITIS IN DIFFERENT TYPES OF INFLAMMATORY REACTIONS.....	56
<b>Nachetova T.A.</b> REMOTE EFFICIENCY OF NONHORMONAL TREATMENT IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA .....	59

<i>Pavliukovych N.D., Khodorovskiyy V.M., Trefanenko I.V., Prysiazhniuk V.P.</i> DEPENDENCE OF CHANGES OF THE GLUCOCORTICOID ADRENAL FUNCTION ON THE DEGREE OF CONCOMITANT ANEMIA SEVERITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2.....	63
<i>Paienok A.V., Kozar-Hurina O.M.</i> VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY OF THE CEREBRAL CIRCULATION AND ITS CONNECTION WITH PATHOLOGICAL CHANGES IN THE CERVICAL PORTION OF THE SPINE.....	68
<i>Panina L.V.</i> PECULIARITIES OF CHANGES OF THE RAT BLOOD COMPOSITION UNDER THE CONDITIONS OF ADAPTATION TO PHYSICAL STRESS BY SWIMMING ...	71
<i>Poliova S.P.</i> PECULIARITIES OF THE PREGNANCY COURSE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS.....	73
<i>Popik G.S., Danilchuk G.O.</i> CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN FREQUENTLY ILL CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE.....	76
<i>Riabokon' Yu.Yu.</i> AUTOIMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH A VARYING DEGREE OF EVIDENCE OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA.....	80
<i>Savka I.H.</i> URGENT PROBLEMS OF FORENSIC-MEDICAL AND INVESTIGATIVE PRACTICE OF CASES WITH FRACTURES OF THE FEMUR, TIBIA AND FIBULAR BONES .....	84
<i>Sazhyn S.I.</i> CLINICAL EFFICACY OF BASIC TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH A LATE ONSET DISEASE PHENOTYPE.....	86
<i>Salyutin R.V., Palianytsia S.S.</i> CHARACTERISTIC OF EMBRYONAL HEMATOGENESIS IN RABBITS .....	91
<i>Saturs'ka H.S., Potikha N.Ya., Pelykh V.Ye.</i> DETERMINATION OF THE INTENSITY OF ACETYL CHOLINE ENZYMATIC HYDROLYSIS IN THE RAT MYOCARDIUM UNDER THE CONDITIONS OF CARDIAC AND ENDOCRINE PATHOLOGY .....	95
<i>Sachok V.V., Arshynnikova L.L.</i> A STUDY OF THE EFFECT OF ANTAGONISTS OF CALCIUM AMLODIPINE AND DIMEODIPINE ON ENERGY HOMEOSTASIS IN RATS UNFER THE CONDITIONS OF DOXORUBICIN – INDUCED CARDIOMYOPATHY.....	99
<i>Semeniak A.V.</i> THE EFFECT OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS ON THE COURSE OF LABOR .....	103
<i>Sokolnyk S.V.</i> CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF THE CONTENT OF INTERLEUKINS IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED PEPTIC DUODENAL ULCER .....	106
<i>Tashchuk V.K., Amelina T.N., Polians'ka A.S., Tykhokhod I.V.</i> THE MAIN MECHANISMS OF DESTABILIZATION OF CORONARY DISEASE WITH A CONCOMITANT COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE .....	109
<i>Filipets' O.O.</i> CORRELATIONS OF THE INDEX OF EVALUATING SOMATIC PATHOLOGY WITH THE SEVERITY OF THE COURSE DURING THE ACUTEST PERIOD OF CEREBRAL STROKE.....	113
<i>Shatilov O.V., Shtryhol' O.V., Kolisnyk S.V., Bolotov V.V.</i> NOOTROPIC, ANTIHYPOXIC AND CEREBROPROTECTIVE PROPERTIES OF (2-OXOINDOLINILIDEN-3)-ACETIC ACID DERIVATIVES.....	118
<i>Shuts'ka H.V.</i> PATHOGENETICAL FEATURES OF ANTIOXIDANT-PROOXIDANT BALANCE UNDER THE CONDITIONS OF POLYTRAUMA AND HYPOKINETIC OSTEOPOROSIS .....	124

---

**SCIENTIFIC REVIEWS**


---

<i>Antoniuk O.P., Makar B.H., Kuznjak N.B., Yakovets' K.I.</i> THE MODERN STATE OF THE PROBLEM OF CHOANAL ATRESIA .....	127
---	-----



<i>Herman A.O., Todoriko L.D., Boiko A.V.</i> THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND WITH PULMONARY TUBERCULOSIS – STATE OF THE ART .....	132
<i>Semianiv I.O., Todoriko L.D., Stepanenko V.O.</i> FREQUENCY AND CLINICAL FEATURES OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME WITH PULMONARY TUBERCULOSIS .....	135
<i>Shostenko A.A., Tsyhykalo O.V.</i> ANATOMICAL PECULIARITIES AND MORPHOLOGICAL PRECONDITIONS OF PATHOLOGY OF THE HUMAN BUCCAL REGION .....	138
<i>Yakobchuk S.O., Iftodii A.H., Kolotylo O.B., Moskaliuk O.P.</i> PROBLEMS OF THE PATHOGENESIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY .....	142

### ***SOCIOLOGICAL INVESTIGATIONS***

<i>Navchuk I.V., Vatsyk M.Z., Hrytsiuk M.I., Revenko Zh.A., Kardash H.Ya.</i> THE DYNAMICS OF CIRCULATORY DISEASES IN THE CHERNIVTSI REGION DURING 2001-2010.....	146
---	-----

### ***EXCHANGE OF EXPERIENCE***

<i>Hnatiuk M.H., Lianskoruns'kyi M.V., Raichuk S.I.</i> THE AUTHORS' OWN EXPERIENCE OF PERFORMING CHOLECYSTECTOMY BY MEANS OF A MINI-LAPAROTOMY ACCESS.....	150
<i>Semeniak A.V., Andriiets', O.A. Kuchuk L.A.</i> EXPERIENCE OF TEACHING THE SUBJECT "OBSTETRICS AND GYNECOLOGY" FOR STUDENTS MAJORING IN "MEDICAL PSYCHOLOGY" .....	152
<i>Seniutovych R.V., Ivashchuk O.I., Unhurian V.P., Babin V.D., Nastas M.V., Tashchuk V.V., Shushko I.I.</i> PALLIATIVE THERAPY OF GASTRIC CANCER (1 YEAR EXPERIENCE) .....	155

### ***PROBLEMS OF TEACHING***

<i>Haliuk V.M., Haliuk N.M., Yavors'kyi M.I.</i> THE SIGNIFICANCE OF THE PRINCIPLES OF THE BOLOGNA PROCESS IN RAISING THE QUALITY OF EDUCATION AT THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE.....	159
<i>Lobas V.M., Vladzimirskyi A.V., Dorokhova O.T., Ostashko V.G.</i> ORGANIZATION OF TEACHING ELECTRONIC HEALTH CARE AND TELEMEDICINE AT THE FACULTY OF POSTGRADUATE EDUCATION OF THE MEDICAL UNIVERSITY .....	161

### ***CASES FROM PRACTICE***

<i>Liashuk P.M., Kaushans'ka T.D., Skhodnytskyi I.V., Liashuk R.P.</i> THE RENAL FORM OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A CASE FROM MEDICAL PRACTICE .....	168
<i>Fedoruk O.S., Vladychenko K.A., Ariichuk O.I.</i> CLINICAL CASE –TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROME .....	169

### ***MATERIALS OF THE SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "MALIGNANT TUMORS OF THE HEAD AND NECK. MODERN METHODS OF REHABILITATION". CHERNIVTSI CITY, 2012***

<i>Avetikov D.S., Yatsenko I.V., Sokolova N.A.</i> ON THE PROBLEM OF REGULATING A CLASSIFICATION OF GNATHIC CYSTS .....	173
<i>Bashtan B.P., Mukovoz O.Ye., Pichkur I.M., Fisun V.L., Riznyk B.M.</i> ORTHOPEDIC REHABILITATION OF PATIENTS AFTER A RESECTION OF THE JAWS FOR MALIGNANT NEOPLASMS (BASED ON THE FINDINGS OF THE POLTAVA ONCOLOGICAL CENTER) .....	176
<i>Buiko A.S.</i> CLINICAL AND SOCIAL RESULTS OF A 20-YEAR CRYOSURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS (METs) OF STAGE I AND II OF THE EYELID SKIN AND PERIORBITAL AREA.....	180

<i>Vinnik Y.O., Oleksenko V.V., Pronyakov V.I., Yefetova T.S., Seferov B.D., Stroková Ye.V.</i> ESTIMATION OF THE EFFICIENCY OF A NEW METHOD OF GASTROPLASTY AFTER GASTRECTOMY FOR AN IMPROVEMENT OF PROTEOMETABOLISM IN PATIENTS WITH STOMACH CARCINOMA .....	184
<i>Voloshyna L.I., Rybalov O.V.</i> FEATURES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF TUMOURS OF THE BLOOD VESSELS OF MAXILLOFACIAL LOCALIZATION.....	187
<i>Halai O.O., Bondarenko S.H., Druziuk O.V., Duda O.R., Ludchak V.Y., Sendeha I.M., Slipets'kyi R.R., Tsiolko T.R., Schmidt M.R.</i> ARROSIVE HEMORRHAGES IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMORS – CAUSES, CONSEQUENCES AND PREVENTION .....	190
<i>Halaichuk I.Y., Danylkiv I.S., Dombrovych M.I.</i> ONCOPLASTIC SURGERY IN PATIENTS WITH MALIGNANT SKIN TUMORS OF THE HEAD .....	195
<i>Dubinina V.G., Moskalenko A.M., Antonyuk A.V., Dobrovolsky N.A.</i> EXPERIENCE OF COMBINED TREATMENT FOR DIFFERENTIATED FORMS OF THYROID CANCER.....	200
<i>Ishchenko V.V.</i> POSSIBILITIES OF USING PHOTOTHERAPY BY MEANS OF THE UFL-122 DEVICE IN COMBINATION WITH THE 'SOLKOSERYL' GEL TO TREAT PRECANCEROUS CONDITIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY AND LIPS (EROSIONS, FISSURES, ULCERS THAT DO NOT HEAL FOR A LONG TIME).....	203
<i>Komskyi M.P., Bondarenko I.N., Gutorova N.V., Kolesnik O.V., Kochet K.A.</i> A NEW METHOD OF MULTIMODALITY TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE FLOOR OF THE ORAL CAVITY .....	207
<i>Kostyshyn I.D., Levandovs'kyi R.A., Karavan Ya.R., Holotiuk V.V., Popovych V.I., Tumanova O.R., Romanchuk V.R., Boiko V.V., Andriiv A.V.</i> THE RESULTS OF VARIOUS MODES OF TREATING PATIENTS WITH CANCER OF THE MAXILLARY SINUSES WITHIN THE PERIOD FROM 2001 TO 2010 IN THE IVANO-FRANKIVS'K REGION.....	211
<i>Kostyshyn I. D., Romanchuk V.R., Holotiuk V.V., Skakun L.M., Levandovskiy R.A., Tumanova O.R., Andriiv A.V., Karavan Ya.R.</i> REHABILITATION, OF PATIENTS WICH LARYNGEAL CANCER FOLLOWING LARYNGECTOMY (A REVIEW OF LITERATURE).....	214
<i>Kravchuk S.Y., Ivashchuk I.O., Hontsa A.O., Shul'gina V.V.</i> EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE NEUROLOGIC MORBIDITY IN THE CHERNIVTSI REGION POPULATION.....	219
<i>Popovych V.I., Leshak V.I., Diachun N.Y., Zholudieva L.O., Romanchuk V.R., Tsybran I.S., Vanchenko V.M.</i> CLINICOIMMUNOLOGICAL CAPABILITIES OF TIMELY DIAGNOSTICS OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA .....	221
<i>Rybalov O.V., Ivanyts'ka O.S.</i> DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS AND TOXIC OSTEONECROSES OF THE GNATHIC BONES .....	225
<i>Safronenkova I.A., Elagina V.A.</i> FEATURES AND PROGNOSTIC VALUE OF THE EXPRESSION OF ONCOPROTEINS P53, BCL-2 AND ANTIGENS CD95, IPO38 IN PATIENTS WITH MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS OF THE EYELID SKIN .....	260
<i>Seniutovych R.V., Ivashchuk O.I., Chorny O.V., Unhurian V.P., Moisiuk T.H.</i> TOPICAL QUESTIONS OF LYMPHADENECTOMY IN CASE OF STOMACH CARCINOMA (A REVIEW OF LITERATURE) .....	234
<i>Seniutovych R.V., Ivashchuk O.I., Chorny O.V., Unhurian V.P., Moisiuk T.H.</i> FAILURE OF ESOPHAGOJEJUNOANASTOMOSES AFTER GASTRECTOMIES .....	236

<i>Chistyakov A.A., Gonchar A.G., Ostapenko Y.V., Temnichenko D.P., Dyachkov O.N., Polzikov G.N.</i> WELDING TECHNOLOGIES IN SURGERY OF TUMOURS OF THE THYROID GLAND.....	242
<i>Chistyakov A.A., Honchar O.H., Ostapenko Y.V., Fefelova I.I., Chystiakova L.V., Temnichenko D.P., Slobodanyk O.L.</i> INTRAARTERIAL REGIONAL CHEMOTHERAPY IN A COMBINED TREATMENT OF CANCER OF THE OROPHARYNGEAL ZONE.....	244
<i>Yakovets Y.I., Gonchar A.G., Chistyakov A.A., Fefelova I.I., Chistyakova L.V., Temnichenko D.P., Dyachkov O.N., Osadchy M.B.</i> COMBINED TREATMENT OF ADVANCED THYROID CARCINOMA.....	248