

Міністерство охорони здоров'я України

Клінічна та
експериментальна
ПАТОЛОГІЯ



Том ІХ, №4 (34), 2010

Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року

Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет

Головний редактор

Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора

В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:

С. Є. Дейнека

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. біол. н., проф. І. Ф. Мещишен

д. мед. н., проф. В. М. Пашковський

д. мед. н., проф. Т. В. Сорокман

Редакційна колегія:

Власик Л. І.

Денисенко О. І.

Іващук О. І.

Колоскова О. К.

Коновчук В. М.

Костишин С. С.

Марченко М. М.

Мещишен І. Ф.

Нечитайло Ю. М.

Пашковський В. М.

Пішак О. В.

Руденко С. С.

Сидорчук І. Й.

Сорокман Т. В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: wfmyslickij@bsmu.edu.ua <http://www.bsmu.edu.ua/KEP>

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Березнякова А. І. (Харків)
Братусь В. В. (Київ)
Донченко Г. В. (Київ)
Калита М. Я. (Київ)
Казимірко Н.К. (Луганськ)
Клименко М. О. (Харків)
Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Мойбенко О. О. (Київ)
Резніков О. Г. (Київ)
Сагач В. Ф. (Київ)
Чоп'як В. В. (Львів)
Шидловський В. О. (Тернопіль)
Шумаков В. О. (Київ)

Згідно постанови Президії ВАК України (№1-05/4 від 14.10.2009 р.) журнал “Клінічна та експериментальна патологія” віднесено до таких, де можуть публікуватися основні результати докторських та кандидатських дисертацій із медицини та біології

Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету
(протокол № 02 від 23.09.2010 р.)

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія
залишає за собою право редагування.
Передрук можливий за письмової згоди
редколегії.

Комп'ютерний набір і верстка –
А. В. Череватенко

Наукове редагування – редакції
Редагування англійського тексту – Г. М. Лаши
Коректор – О. Р. Сенчик

ISSN 1727-4338

© Клінічна та експериментальна патологія
(Клін. та експерим. патол.), 2010

© Clinical and experimental pathology
(Clin. and experim. pathol.), 2010
Founded in 2002
Publishing four issues a year



Вельмишановні колеги!

Відходить в історію десятий рік третього тисячоліття.

Він залишив по собі багато добрих справ:

- проведено, передбачений планом, набір студентів до університету та його медичних коледжів;

- плідно працюють усі факультети нашого навчального закладу на царині підготовки висококваліфікованих спеціалістів - сімейних лікарів, стоматологів, фармацевтів, психологів;

- започатковано підготовку спеціалістів із нової спеціальності на фармацевтичному факультеті - фармацевта-провізора;

- зростає якість підручників, навчальних, навчально-методичних видань, монографій, створених професорсько-викладацьким складом університету;

- активно працюють над докторськими та кандидатськими дисертаціями молоді науковці університету;

- проведено значну кількість наукових форумів різних рівнів представництва;

- набули доброї слави й поваги з боку науково-педагогічної спільноти держави й зарубіжжя наукові часописи університету;

- став справжнім творчим осередком серед студентів та молодих викладачів палац "Академічний";

- зростає матеріальна база університету.

За все це скажемо рокові минулому наше щире спасибі!

Будемо сподіватися, що рік прийдешній також буде прихильним до колективу університету і всієї нашої держави.

Зичу всім міцного здоров'я, щастя, радості, добробуту, нових творчих звершень.

***З НОВИМ РОКОМ І РІЗДВОМ
ХРИСТІВИМ!***

**З глибокою повагою
Головний редактор
Т. М. Бойчук**

УДК 612.017+616-097

О. В. Бакун
В. Г. Купчанко*
А. В. Семеняк

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ АНТИОВАРІАЛЬНИХ АНТИТІЛ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМ САЛЬПІНГООФОРИТОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
*Міський клінічний пологовий будинок № 1, м. Чернівці

Ключові слова: автоімунний сальпінгоофорит, автоімунні антитіла, запальний процес.

Резюме. Робота присвячена вивченню автоімунних антитіл у жінок репродуктивного віку з хронічним сальпінгоофоритом. Показано, що визначення антиоваріальних антитіл має вагомe прогностичне значення у репродуктології.

Вступ

Автоімунний оофорит (АО) – це складна багатofакторна нозологічна форма оваріальної недостатності. За сучасними даними, близько 20,0% клінічних спостережень АО обумовлені високим інфекційним індексом. АО як причина первинної яєчникової недостатності, становить 43-69% при гіпергонадотропній гіпофункції, при нормогонадотропній – 19,2-31,5% [1,3,8]. За даними науковців [5,6], у 22,3% у жінок із хронічними сальпінгоофоритами формується оваріальна недостатність із наявністю циркулюючих і фіксованих антиоваріальних антитіл. Поява циркулюючих антиоваріальних антитіл, як маркерів автоімунної гіпофункції яєчників, пояснюється гіпотезою, згідно якої основними патогенетичними механізмами, направленними на ріст фолікула є зниження толерантності до автоантигенів у результаті молекулярної мімікрії, перехресної реакції власних і чужорідних білків при тканинній деструкції і збільшення активності цитотоксичних клонів [2,3,9]. На даний час немає єдиної теорії патогенезу АО. Тривалий час формування АО пов'язували з розвитком полігландулярного автоімунного синдрому. Відмічено часте поєднання (до 50%) автоімунного процесу в яєчниках з автоімунним тиреоїдитом, недостатністю кори наднирників та ін. Ця особливість, на думку науковців, вказує на спільні механізми автоімунних процесів. Передумовою для розвитку даного імуннопатологічного процесу вважають відносність імунологічної толерантності, а не порушення або втрату її механізмів [4,6,7].

Мета дослідження

Вивчити рівень антиоваріальних антитіл у здорових жінок та у жінок з хронічним оофоритом.

Матеріал і методи

Нами обстежено 40 жінок репродуктивного віку, які розподілили на дві групи: І-ша – основна – 30

жінок репродуктивного віку, в яких виявлено хронічний оофорит у період загострення або за клінічно-анамнестичними даними, частина з яких народжували. II-га – контрольна – 10 репродуктивно здорових жінок, які народжували.

Тривалість захворювання визначали за допомогою діагностичних критеріїв, бімануальне обстеження, ознаки запального процесу та трансвагінальна сонографія. Визначення антиоваріальних антитіл проводили за допомогою імуноферментного аналізу (набори фірми Bioserv Ovari-Antibodi-ELISA) для визначення в сироватці крові автоантитіл направлених проти оваріальних антигенів.

Одночасно із визначенням антиоваріальних антитіл, досліджували гормональний гомеостаз, показники неспецифічного і специфічного імунного захисту. Проводили бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження, УЗД органів малого таза. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного пакету STATISTICA-5.5A (StatSoft, Inc., США). Вірогідність різниці ($p < 0,05$) визначали з використанням t-критерія Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження показали, що в жінок репродуктивного віку із хронічним сальпінгоофоритом рівень антиоваріальних антитіл становив $86,6 \pm 4,7$ Од/мл (26 жінок), у другій клінічній групі – $6,7 \pm 0,8$ Од/мл (8 жінок).

Хронічні запальні захворювання яєчників у жінок репродуктивного віку викликали утворення антиоваріальних антитіл у період загострення в 45,7% обстежених, на стадії клінічно-лабораторного обстеження – у 23,7% пацієнток із формуванням оваріальної недостатності. У розвитку автоімунного оофориту етіопатогенетичними чинниками були тривалість захворювання більше 5 років, мікст форми з переважанням хламідійногонорейного інфікування в поєднанні з *Corynebacterium*, *Niisseria*, *Enterobacteriaceae*.

Дані акушерського анамнезу в обстежених жінок

Дані анамнезу		Кількість жінок			
		Основна група, (n=30)		Контрольна група, (n=10)	
		абс.	%	абс.	%
Вагітності в анамнезі	Всього пацієнток, які вагітніли	21	70	10	100
	- 1-2 рази;	15	50	7	70
	- 3 і >	6	20	3	30
Пологи в анамнезі	Всього жінок які народжували	15	50	10	100
	- 1-2 вагітності	15	50	7	70
	- 3 і > вагітності	_*	_*	3	30

Примітка. * – самовільні викидні

У результаті досліджень, встановлена залежність між утворенням циркулюючих антиоваріальних антитіл і тривалістю запального процесу. Підвищена концентрація ($93,1 \pm 4,16$ ум. од.) циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові жінок із хронічним сальпінгоофоритом підтверджує неоднакову ефективність гуморальної імунної відповіді на антиген у жінок основної групи у порівнянні із практично здоровими жінками (відповідно $76,1 \pm 2,01$ ум. од.).

Аналіз анамнестичних даних пацієнток основної та контрольної груп показав наступне: середній вік пацієнток основної групи становив $33,0 \pm 0,6$ роки, контрольної – $32,0 \pm 0,8$ роки ($p > 0,05$).

Аналіз клінічних скарг показав переважання в основній групі пацієнток синдрому тазових і суглобових болей, дизуричних розладів і порушень менструальної функції, а саме: тазовий біль ($83,20\%$), дизуричні розлади ($74,15\%$), у $50,13\%$ пацієнток відмічено болі і в $93,81\%$ порушення менструальної функції. У 1-й клінічній групі порушення менструальної функції діагностовано у 23 жінок, що склало $76,6\%$, у другій відповідно 2 (20%), $p < 0,05$.

У 1-й групі пацієнток домінували такі нозологічні форми, як опсоменорея – 18 (60%), спаніоменорея – 13 ($43,3\%$), гіпоменструальний синдром – 15 (50%). У другій клінічній групі виявлено порушення менструальної функції – опсоменорею – 1 (10%).

Як видно з даних таблиці, в основній групі кількість пацієнток, які вагітніли всього становила $70,0\%$, із них: $50,0\%$ склали пацієнтки, які мали одну або дві вагітності і 20% – пацієнтки які мали три вагітності і більше. У свою чергу в контрольній групі ці ж показники становили: всього пацієнток, які вагітніли – 100% , з них мали одну або дві вагітності $70,0\%$, три і більше вагітності – $30,0\%$. Отже, можна припустити, що у $30,0\%$ пацієнток основної групи мали первинне безпліддя і у $50,0\%$ пацієнток-вторинне. За анамнестичними даними виявили, що в основній групі одні

або двоє пологів було у $50,0\%$ жінок, а три і більше пологів – не було у жодної з пацієнток. У контрольній групі: одні або двоє пологів було в $70,0\%$ жінок, а три і більше пологів було в $30,0\%$ пацієнток. Отже, в пацієнток основної групи три і більше вагітності завершувалися самовільними викиднями.

Таким чином, підвищений рівень антиоваріальних антитіл у жінок основної групи можна пояснити наявністю вторинного безпліддя трубного генезу, що пов'язане з хронічним сальпінгоофоритом.

Висновки

1. Антиоваріальні антитіла присутні в жінок репродуктивно здорових, так і у хворих із хронічними сальпінгоофоритами.

2. У розвитку аутоімунного оофориту етіопатогенетичним чинником є захворювання на сальпінгоофорит.

3. Визначення антиоваріальних антитіл є доцільним у жінок з хронічним сальпінгоофоритом.

4. Відмічена залежність між утворенням циркулюючих імунних комплексів антитіл і тривалістю запального процесу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні особливостей імунітету в жінок з хронічним оофоритом.

Література. 1. Айламазян Е.К. Аутоімунний оофорит (патогенез, діагностика, перспективи лікування) / Е.К.Айламазян, К.А.Габелкова, А.М.Гогзян, В.В.Потін // Акуш. і гінекол. - 2002. - №2. - С.7-9. 2. Бакун О.В. Методи лікування аутоімунного оофориту / О.В.Бакун // Буковинський медичний вісник. - 2006. - Т.10, №3. - С.137-141. 3. Бакун О.В. Характеристика рівня антиоваріальних антитіл у нормі і при патології / О.В.Бакун // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2007. - №1. - С.99-101. 4. Габелова К.А. Применение эстрогенов и гестагенов при аутоиммунном оофорите / К.А.Габелова, А.М.Гогзян, М.Н.Богданова [и др.] // Ж. акушерства и жен. болезней. - 2003. - №1. - С. 49-53. 5. Серов В.Н. Аутоиммунная овариальная недостаточность на различных этапах терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза / В.Н.Серов, М.В.Царегородцева // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. - 2008. - Том 7, № 6 – С.5-9. 6. Серов В.Н., Царегородцева

М.В. Аутоиммунная овариальная недостаточность на различных этапах терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза / В.Н.Серов, М.В.Царегородцева // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* – 2008. – Том 7, № 6. – С.5-9. 7. Серов В.Н. Характеристика инфекционного фактора при аутоиммунной овариальной недостаточности / В.Н.Серов, М.В.Царегородцева // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* – 2008. – №4. – С. 65-68. 8. Серов В.Н. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция / В.Н.Серов, М.В.Царегородцева // *Акуш. и гинекол.* – 2009. – № 1. – С.32-35. 9. Van Kasteren Y. M. Incipient ovarian failure show the same immunological profile / Van Kasteren Y. M., Von Blomberg M., Koek A. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2000. – Vol. 43. – №6. – P. 359-366.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИОВАРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

О. В. Бакун, В. Г. Купчанко, А. В. Семеняк

Резюме. Работа посвящена изучению аутоиммунных антител у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом. Показано, что изучение антиова-

риальных антител имеет весомое прогностическое значение в репродуктологии.

Ключевые слова: аутоиммунный сальпингоофорит, аутоиммунные антитела, воспалительный процесс.

DETERMINING THE LEVEL OF ANTIOVARIAN ANTIBODIES IN WOMEN WITH CHRONICAL SALPINGOOPHORITIS

O. V. Bakun, V. G. Kupchanko, A. V. Semeniak

Abstract. The work is devoted to the studying autoimmune antibodies in women of the reproductive age with chronic salpingoophoritis. It has been shown that determination of antiovarian antibodies has weighty prognostic meaning in reproduction.

Key words: autoimmune salpingoophoritis, autoimmune antibodies, inflammatory process.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). -P.2-4.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. О. В. Кравченко

© О. В. Бакун, В. Г. Купчанко, А. В. Семеняк, 2010

УДК 616.36-008.6-092

В. В. Белявський
Ю. Є. Роговий
М. В. Дікал
В. В. Білокий

ФУНКЦІЯ НИРОК І ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИН – АЛЬФА ЗА УМОВ УВЕДЕННЯ 2,4 - ДІНІТРОФЕНОЛУ

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

Ключові слова: 2,4-динітрофенол, нирки, фактор некрозу пухлин-альфа, синдром втрати іонів натрію, багатофакторний регресійний аналіз.

Резюме. У досліджах на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16- 0,20 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування через 2 год моделювання тканинної гіпоксії після введення 2,4-динітрофенолу встановлено зростання концентрації фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з $383,5 \pm 34,14$ нг/мл до $686,2 \pm 42,19$ нг/мл ($p < 0,001$) та розвиток синдрому втрати іонів натрію з сечею і зростанням екскреції та кліренсу досліджуваного катіону. Фактор некрозу пухлин-альфа виявляв вірогідні кореляційні залежності з екскрецією та кліренсом іонів натрію, що показано за допомогою багатофакторного регресійного аналізу.

Вступ

Відомо, що введення 2,4 – динітрофенолу викликає розвиток гострої тканинної гіпоксії [1, 8] із-за розщеплення процесів окиснення і фосфорилування, що може призвести до розладів функції нирок та супро-воджуватися порушенням головного енергозалежного процесу - реабсорбції іонів натрію [6, 7]. Такі зміни на початкових етапах ушкодження можуть супроводжуватися розвитком синдрому втрати іонів натрію з сечею [2]. У реалізації реакцій ушкодження та розвитку синдрому втрати іонів натрію з сечею певну роль може відігравати фактор некрозу пухлин-альфа [10]. Водночас патогенетична роль фактору некрозу пухлин альфа в порушенні функції нирок із можливістю розвитку синдрому втрати іонів натрію за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу досліджена не достатньо.

Мета дослідження

З'ясувати роль фактору некрозу пухлин альфа у порушенні функції нирок за умов гіпонатрієвого раціону харчування при гострій тканинній гіпоксії зумовленій введенням 2,4-динітрофенолу.

Матеріал і методи

В експериментах на 40 самцях білих-нелінійних щурів масою 0,16-0,20кг досліджували гостру тканинну гіпоксію, яку моделювали шляхом уведення 0,1% розчину 2,4- динітрофенолу внутрішньоочеревинно в дозі 3 мг/кг одноразово [7].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого щурам внутрішньошлунково, за допомогою металевого зонда, © В. В. Белявський, Ю. Є. Роговий, М. В. Дікал, В. В. Білокий, 2010

уводили водопровідну воду підігріту до температури 37°C в кількості 5% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год¹100 г, відносного діурезу у відсотках. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирали в пробірки з гепарином. Швидкість клубочкової фільтрації (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} \times V / P_{cr}$$

де U_{cr} і P_{cr} - концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

Фільтраційну фракцію іонів натрію ($FFNa^+$) оцінювали за формулою:

$$FFNa^+ = C_{cr} \times PNa^+$$

де PNa^+ - концентрація іонів натрію в плазмі крові.

Відносну реабсорбцію води (RH_2O %) розраховували за формулою:

$$RH_2O \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \times 100\%$$

Екскрецію іонів натрію ($EFNa^+$), калію (EFK^+), білка (E_{pr}), креатиніну (E_{cr}) оцінювали за формулами:

$$EFNa^+ = V \times UNa^+$$

$$EFK^+ = V \times UK^+$$

$$E_{pr} = V \times U_{pr}$$

$$E_{cr} = V \times U_{cr}$$

де UNa^+ , UK^+ , U_{pr} - концентрації іонів натрію, калію, білка в сечі. Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ = C_{cr} \times PNa^+ - V \times UNa^+$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+\%$) оцінювали за формулою:

$$RFNa^+\% = (1 - V \times UNa^+ / C_{cr} \times PNa^+) \times 100\%$$

Досліджували проксимальну та дистальну ре-

абсорбцію іонів натрію (T^pNa^+ , T^dNa^+). Розрахунки проводили за формулами:

$$T^pNa^+ = (C_{cr} - V) \times PNa^+$$

$$T^dNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \times V$$

Розраховували кліренси іонів натрію (CNa^+) та безнатрієвої ($C^{H_2O} Na^+$) води за формулами:

$$CNa^+ = V \times UNa^+ / PNa^+$$

$$C^{H_2O} Na^+ = V - V \times UNa^+ / PNa^+ [8].$$

Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові визначали імуноферментним методом [3].

Статистичну обробку отриманих даних, включаючи багатофакторний регресійний аналіз проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics" та "Excel 7.0". Усі експерименти проведені з дотриманням правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 р.) та положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18 березня 1986 року).

Обговорення результатів дослідження

Результати досліджень показали зростання концентрації фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові (рис. 1) через 2 год після уведення 2, 4 – динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування.

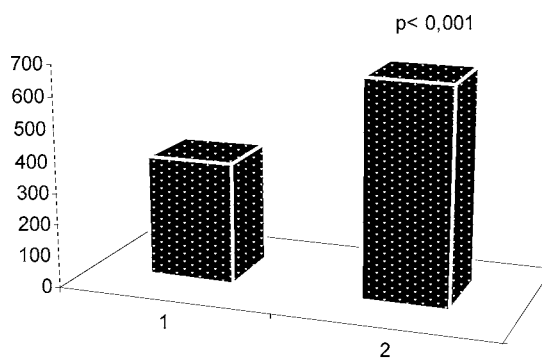


Рис.1. Концентрація фактора некрозу пухлин-альфа в плазмі крові (пг/мл) через 2 год після уведення 2, 4 – динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла. 1 – контроль, 2 – уведення 2, 4 – динітрофенолу.

p – вірогідність різниць порівняно з контролем

За умов уведення 2, 4 – динітрофенолу величина сечовиділення та відносний діурез знижувалися, зростала концентрація іонів калію в сечі, зазнавала гальмування екскреція креатиніну (табл. 1). Клубочкова фільтрація, концентрація і екскреція

Таблиця 1

Показники функції нирок через 2 год після уведення 2, 4 – динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=10)	2, 4 – динітрофенол (n=10)
Діурез, мл/2 год · 100 г	4,58±0,299	3,72±0,253 p< 0,05
Відносний діурез, %	91,64±5,975	74,51±5,069 p< 0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	15,30±1,963	26,90±4,394 p< 0,02
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год · 100 г	72,20±11,617	90,48±7,996
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,46±0,086	1,41±0,058
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год · 100 г	6,86±0,787	5,13±0,186 p< 0,05
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	53,50±3,106	47,10±2,030
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	28,1±2,13	30,6±2,04
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	1096,6±136,57	919,1±42,61
Концентрація білка в сечі, г/л	0,019±0,0037	0,032±0,0063
Екскреція білка, мг/ 2 год · 100 г	0,081±0,0079	0,105±0,0122
Екскреція білка, мг/100 мкл C_{cr}	0,009±0,002	0,012±0,0017

Примітка. p - вірогідність різниць порівняно з контролем; n - число спостережень

Таблиця 2

Показники транспорту іонів натрію через 2 год після введення 2, 4 – динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=10)	2, 4 – динітрофенол (n=10)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,37±0,053	0,76±0,061 p < 0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	135,5±1,89	136,0±1,675
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	149,25±19,410	125,34±6,932
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	1,63±0,175	2,80±0,293 p < 0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C _{cr}	0,170±0,0304	0,305±0,0284 p < 0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	146,2±19,41	125,3±6,93
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,990±0,0098	99,981±0,0073
Концентраційний індекс іонів натрію, ум. од.	0,003±0,0004	0,006±0,0005 p < 0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	0,012±0,0013	0,021±0,0023 p < 0,01
Кліренс вільної від іонів натрію води, мл/2 год · 100 г	4,57±0,298	3,71±0,252 p < 0,05
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	618,1±40,88	503,5±34,73 p < 0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год · 100 г	17,29±2,293	14,53±0,811
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C _{cr}	0,506±0,0367	0,457±0,0256
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/100 мкл C _{cr}	13,04±0,210	13,14±0,176

Примітка. p - вірогідність різниць порівняно з контролем; n - число спостережень

білка зазнавали тенденції до росту. Концентрація креатиніну в плазмі крові не змінювалася.

Оцінка транспорту іонів натрію за умов введення 2, 4 – динітрофенолу характеризувалася зростанням концентрації та екскреції іонів натрію в сечі. Фільтраційна фракція, абсолютна та відносна реабсорбції іонів натрію характеризувалися тенденцією до гальмування. Зростали концентраційний індекс та кліренс іонів натрію, знижувався кліренс вільної від іонів натрію води. Проксимальна реабсорбція іонів натрію характеризувалася тенденцією до гальмування, а дистальна реабсорбція цього електроліту знижувалася вірогідно. Концентрація іонів натрію в плазмі крові змін не зазнавала (табл. 2).

Проведення багатофакторного регресійного аналізу дало можливість встановити вірогідні корелятивні зв'язки ($p < 0,05$) між концентрацією фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, екскрецією іонів натрію та кліренсом іонів натрію через 2 год після введення 2, 4 – динітрофенолу за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла (рис. 2).

Уведення 2, 4 – динітрофенолу зумовлювало зниження рівня АТФ у ниркових каналцях у середньому у 2 рази [7] за рахунок розщеплення окиснення і фосфорилування. Дефіцит АТФ зумовив порушення головного енергозалежного процесу ниркових каналців – реабсорбції іонів натрію, що призводило до розвитку синдрому втрати досліджуваного катіону. Зазначене підтверджено зростанням концентрації іонів натрію в сечі, його екскреції, кліренсу іонів натрію, концентраційного індексу досліджуваного катіону та зниженням кліренсу вільної від іонів натрію води. Тенденція до зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію зумовлена “прихованим” ушкодженням проксимального відділу нефрона [2], а вірогідне зниження дистальної реабсорбції досліджуваного катіона обумовлено тим, що процеси транспорту в дистальному каналці є більш енергозалежні ніж у проксимальному відділі нефрона. Водночас ступінь прояву синдрому втрати був не істотним, оскільки концентрація іонів натрію в плазмі крові не змінювалася, а не суттєва активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи викликала тільки вірогідне зниження

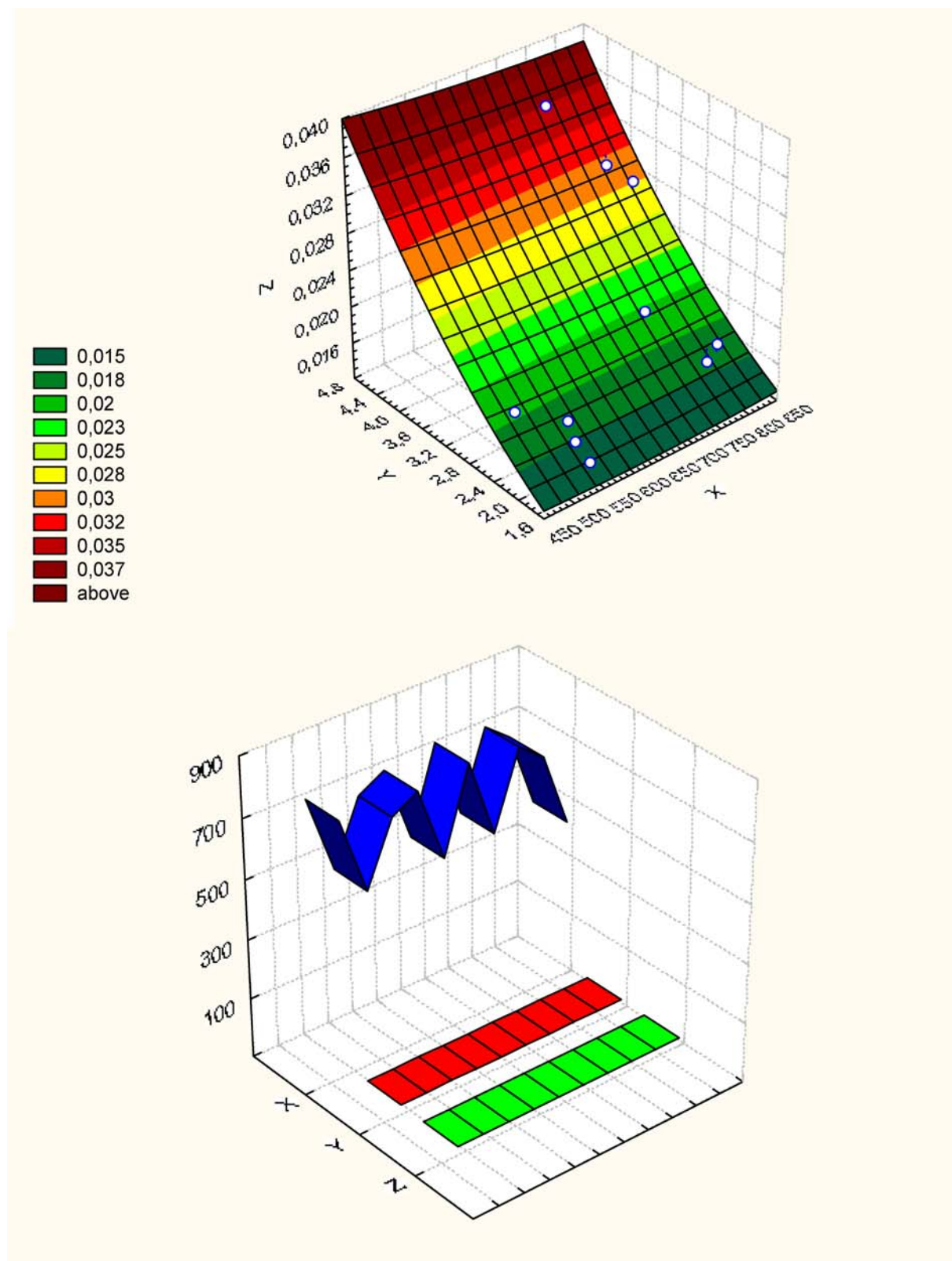


Рис. 2. Вираженість вірогідних корелятивних зв'язків ($p < 0,05$) між концентрацією фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові - X (пг/мл), екскрецією іонів натрію – Y (мкмоль/2 год · 100 г) та кліренсом іонів натрію - Z (мл/2 год · 100 г) через 2 год після введення 2, 4 – динітрофенолу в дозі 3 мг/кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла. Інтенсивність закрашування відповідає ступені вираженості кореляцій

діурезу, зростання калійурезу за наявності тенденції до гальмування клубочкової фільтрації та фільтраційної фракції іонів натрію.

Ушкодження бар'єрів кишечника та печінки на фоні енергодефіциту призводило до транслокації ендотоксину з просвіту кишечника в кров

[5], який зумовлював зростання концентрації фактора некрозу пухлин-альфа [11], останній у свою чергу викликав додаткові реакції ушкодження ниркових каналців із підсиленням прояву синдрому втрати іонів натрію. Зазначене підтверджено багатофакторним регресійним аналізом вірогідних корелятивних зв'язків між концентрацією фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, екскрецією іонів натрію та кліренсом іонів натрію через 2 год після введення 2, 4 – динітрофенолу за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла. Такі зміни можна розцінювати як прояв ранніх механізмів розвитку псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу [4].

Висновок

У дослідках на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях за умов гіпонатрієвого раціону харчування через 2 год моделювання тканинної гіпоксії після введення 2,4-динітрофенолу встановлено зростання концентрації фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові та розвиток синдрому втрати іонів натрію з сечею і зростанням екскреції та кліренсу досліджуваного катіону. Фактор некрозу пухлин-альфа виявляв вірогідні кореляційні залежності з екскрецією та кліренсом іонів натрію, що показано за допомогою багатофакторного регресійного аналізу.

Перспективи подальших досліджень

З'ясування ролі інтерлейкіну 6 у патогенезі псевдогепаторенального синдрому за умов введення 2,4-динітрофенолу.

Література. 1. Агаджанян Н.А. Классификация гипоксических, гипо- и гиперкапнических состояний / Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижев // Физиол. ж. - 2003. - Т. 49, № 3. - С. 11-16. 2. Гоженко А. І. "Приховане" ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. С. Роговий, О.С. Федорук // Одеський мед. ж. - 2001. - № 5. - С. 16 - 19. 3. Дікал М.В. Роль фактору некрозу пухлин –альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі/ М.В. Дікал, Ю.С. Роговий // Вісн. наукових досліджень. -2007. - № 2. - С. 108-111. 4. Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова // Рос. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт. – 2008. – Т.18, № 6. – С. 4 – 14. 5. Пат. 5601 UA, МПК А61В10/00, G01N33/50. Спосіб діагностики синдрому транслокації / Білокий В.В., Пішак В.П., Роговий Ю.С., Магальяс Ю.М., Халтурник М.В.; заявка 20040705910; заявл. 19.07.2004; опубл. 15.03.2005, Бюл. № 3. 6. Пішак В.П. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок/ В.П. Пішак, В.В. Білокий, Ю.С. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 72 -76. 7. Путилина Ф.Е. Влияние гипоксии и 2,4-динитрофенола

на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени и почках/ Ф.Е. Путилина, Н.Д.Ещенко// Вопросы мед. химии.- 1971.- Т.17, № 2.- С. 161-165. 8. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб./ [В.М. Магальяс, А.О. Міхеев, Ю.С. Роговий та ін.].-Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.- 42 с. 9. Eckardt K.U. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease/ K.U. Eckardt, C. Rosenberger, J.S. Jurgensen et. al. // Blood Purif.-2003.-N21.-P.253-257. 10. Meldrum K.K. TNF-a-dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion/ Y. Xiao, R. R. Desrosiers, R. Beliveau // American Journal Physiology.- 2002.- Vol. 282, № 2.- P. 540-546. 11. Basic Pathology / [Robbins, Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell].-[8th ed.].-Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Bsevier Inc.-2007.- 902 p.

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ – АЛЬФА ЗА ПРИ ВВЕДЕНИИ 2,4 – ДИНИТРОФЕНОЛА

В.В.Белявский, Ю.Е.Роговий, М.В.Дикал, В.В.Белокий

Резюме. В опытах на 40 белых нелинейных крысах-самцах массой 0,16 - 0,20 кг при гипонатриевом рационе питания через 2 часа моделирования тканевой гипоксии после введения 2,4-динитрофенола показано увеличение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в плазме крови с 383,5±34,14 пг/мл до 686,2±42,19 пг/мл (p < 0,001) и развитие синдрома потери ионов натрия с мочой, что сопровождалось увеличением экскреции и клиренса исследуемого катиона. Фактор некроза опухолей-альфа выявлял достоверные корреляционные зависимости с экскрецией и клиренсом ионов натрия, что показано с помощью многофакторного регрессионного анализа.

Ключевые слова: 2,4-динитрофенол, почки, фактор некроза опухолей-альфа, синдром потери ионов натрия, многофакторный регрессионный анализ.

THE RENAL FUNCTION AND TUMOR NECROSIS FACTOR - α UNDER THE CONDITIONS OF 2,4-DINITROFENOL INTRODUCTION

V.V. Belyavsky, Yu. Ye. Rohovyy, M.V.Dikal, V.V.Bilookiy

Abstract. An increase of the concentration tumor necrosis factor-alfa in blood plasma from 383,5±34,14 pg/ml to 686,2±42,19 pg/ml (p < 0,001) and the development of the syndrome of the urinary loss of sodium ions accompanied with a growth of the excretion and clearance of the cation under study have been shown in experiments on 40 albino nonliner male rats with the body weight 0,16-0,20 kg under the conditions of hyposodium dietary intake in 2 hours of simulating tissue hypoxia after introducing 2,4-dinitrofenol. The tumor necrosis factor-alfa manifested reliable correlation dependencies with excretion and clearance of sodium ions that was demonstrated by means of the multivariate regression analysis.

Key words: 2,4-dinitrofenol, kidneys, tumor necrosis factor-alfa, syndrome of sodium ions loss, multivariate regression analysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.5-9.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В.І.Швець

© В. В. Белявський, Ю. С. Роговий, М. В. Дікал, В. В. Білокий, 2010

УДК 616.15:612.015

А. Я. Велика
В. П. ПішакБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ВОДНОГО ТА СОЛЬОВОГО
НАВАНТАЖЕННЯ НА СТАН ОСНОВНИХ
ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАНТНО-
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ
ЩУРІВ**

Ключові слова: водне та сольове навантаження, оксидантно-антиоксидантна рівновага, окисно-модифіковані білки, ТБК-реакційні продукти, церулоплазмін, глутатіон-S-трансфераза, глутатіонпероксидаза.

Резюме. Встановлено, що водне і сольове навантаження призводять до зсуву оксидантно-антиоксидантної рівноваги в крові щурів у бік активації окиснювальних процесів. Як водне, так і сольове навантаження через 2 години призводять до підвищення в крові вмісту ТБК-реакційних продуктів і не впливають на ступінь окиснювальної модифікації білків. У сироватці крові щурів при водному та 3% сольовому навантаженнях підвищується вміст церулоплазміну та глутатіон-трансферазна активність.

Вступ

Співвідношення прооксидантних та антиоксидантних систем визначає антиоксидантний статус організму [1]. Порушення цього статусу призводить до синдрому пероксидації, який включає деструкцію клітинних мембран, інактивацію і трансформацію ферментів, пригнічення процесів поділу клітини, накопичення інертних біополімерів типу ліпофусцину, і є патогенетичним чинником виникнення захворювань [2, 3].

Механізм антиоксидантного захисту організму може реалізуватися двома шляхами: 1) зниження рівня генерування активних форм кисню (АФК) та радикалів унаслідок обриву ланцюгів вільнорадикальних реакцій, що забезпечується ферментативною (супероксидисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіон-S-трансфераза, які послідовно відновлюють супероксид, H_2O_2 і органічні гідропероксидази та чинять перешкоду розвитку пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у біомембранах); або неферментативною антиоксидантною системою; 2) видалення пулу металів змінної валентності (залізо, мідь), за рахунок зв'язування їх із білками (трансферин, лактоферин, церулоплазмін), що усуває можливість їх участі у вільнорадикальних реакціях [4]. До неферментативної антиоксидантної системи належить численна група ендogenous сполук, які здатні взаємодіяти з активними формами кисню і переривати процес ПОЛ [5, 6].

Антиоксиданти прямої дії (безпосередньо інактивують АФО, вільні радикали жирних кислот, пероксидази і гідропероксидази ліпідів) [7]. Ці антиоксиданти спроможні гальмувати реакції ліпо-

пероксидації, зокрема у біологічних мембранах, у дуже низьких концентраціях [8].

Сумарна антиоксидантна активність "прямих" антиоксидантів визначається спроможністю утвореного радикала самого антиоксиданту паралельно з реакціями рекомбінації з утворенням стабільних молекул, ініціювати нові ланцюги вільнорадикального окиснення при взаємодії з кожною новою молекулою окисненої сполуки [9]. Ендogenous "прямі" антиоксиданти володіють більш вираженою антиоксидантною активністю.

Біоантиоксиданти непрямої дії: попередники глутатіону (глутамінова кислота, цистеїн, метіонін), селеноорганічні сполуки, які є індукторами пероксидаз (натрію селеніт і селеновмісні аналоги амінокислот), рибофлавін, нікотинова кислота, метіонін, селен, мідь, цинк, марганець є ефективними тільки в біологічних об'єктах, але неефективні *in vitro*, – сприяють синтезу чи активності "прямих" антиоксидантів або знижують продукування АФК, реактивують антиоксидантні ферменти чи викликають зсув реакцій вільнорадикального окиснення в бік утворення менш реакційноздатних сполук [5,10,11]. Зміни вмісту біооксидантів у різних компартментах клітини є сигналом для зміни вмісту антиоксидантних ферментів. Тому актуальним є дослідження показників вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та активностей ферментів антиоксидантного захисту, які забезпечують оксидантно-антиоксидантну рівновагу в крові

Мета дослідження

З'ясувати зміни основних показників про-/антиоксидантної системи крові у щурів при водному та сольовому навантаженнях.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на білих нелінійних ставевозрілих щурах-самцях, масою 180 ± 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 та сольового навантаження); 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, які отримували 3% сольове навантаження (з розрахунку 3 мл 0,45% розчину NaCl на 100 г тіла тварини); 4-а група ($n=8$) – тварини, яким проводилось 0,75% сольове навантаження (з розрахунку 0,75 мл 0,45% розчину NaCl на 100 г тіла тварини). Проводили збір сечі і визначали величину діурезу (мл /2 год /100г маси тіла). Водне та сольове навантаження проводили за 2 години до евтаназії, внутрішньошлунково через металевий зонд. Сечу збирали впродовж 2 годин після навантаження і визначали величину діурезу (мл /2 год /100 г маси тіла). Через 2 год після навантаження проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Евтаназію тварин здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту експериментальних тварин (86/609 ЄС). Кров збирали в пробірки з гепарином, для одержання гепаринізованої плазми.

У крові визначали вміст ТБК-реакційних продуктів [11], каталазну [12] та глутатіонпероксидазну [12] активності. У плазмі крові досліджували вміст продуктів окисно-модифікованих білків (ПОМБ) [13], церулоплазміну (ЦП) [14], глутатіон-S-трансферазну активність (ГСТ) [15].

Обговорення результатів дослідження

Водне і сольове навантаження призводить до зсуву оксидантно-антиоксидантної рівноваги в

крові щурів у бік активації окиснювальних процесів (табл.).

При водному навантаженні в крові щурів відмічено зростання вмісту ТБК-РП на 31,4% порівняно з контролем, який становив – $33,9 \pm 5,20$ мкмоль/л. Вміст продуктів окисно-модифікованих білків не змінився.

Каталазна та глутатіонпероксидазна активність крові щурів за умов водного навантаження не змінювалися порівняно з контролем. За цих же умов експерименту в сироватці крові виявлено зростання глутатіон-S-трансферазної активності на 47% та ЦП на 48,5%. Порушення рівноваги між показниками системи антиоксидантного захисту, можливо, пов'язано з тим, що водне навантаження призводить до окиснювального стресу на організм щурів.

Навантаження 3% розчином NaCl виявило збільшення вмісту ТБК-РП у крові щурів на 45,6% порівняно з контролем. Інші показники процесів вільнорадикального окиснення та активності антиоксидантної системи не зазнавали змін. При навантаженні 0,75% розчином NaCl відмічено підвищення вмісту ТБК-РП на 13,7% порівняно з контролем. Глутатіон-S-трансферазна активність та вміст церулоплазміну в сироватці крові щурів зросли порівняно з контролем на 41,2%.

Висновок

Як водне, так і сольове навантаження через 2 години призводить до підвищення в крові щурів вмісту ТБК-реакційних продуктів і не впливає на вміст продуктів окисно-модифікованих білків. Серед системи антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів при водному та 3% сольовому навантаженнях підвищується вміст церулоплазміну та глутатіон-S-трансферазна активність.

Таблиця

Стан показників вільнорадикального окиснення макромолекул та активності ферментів системи антиоксидантного захисту, $M \pm m$, $n = 8$

Показники \ Групи	Контроль	5% водне навантаження	3% розчин NaCl 3% від маси тіла	3% розчин NaCl 0,75% від маси тіла
ТБК – РП, мкмоль/л	$33,9 \pm 5,20$	$49,4 \pm 4,68^*$	$62,3 \pm 8,20^*$	$39,3 \pm 3,38^*$
ПОМБ _{370нм} , о.о.г./мл	$0,64 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,09$
ПОМБ _{430нм} , о.о.г./мл	$1,47 \pm 0,330$	$1,87 \pm 0,354$	$1,72 \pm 0,343$	$1,61 \pm 0,452$
КАТ, мкмоль/хв.*мг білка	$7,42 \pm 1,520$	$6,66 \pm 1,742$	$7,11 \pm 1,918$	$7,35 \pm 3,578$
Г-S-T, нмоль/хв.*мг білка	$8,1 \pm 0,42$	$15,3 \pm 4,33^*$	$13,0 \pm 2,26^*$	$13,8 \pm 1,68^*$
ГП, нмоль/хв.*мг білка	$56,3 \pm 2,99$	$63,5 \pm 3,87^*$	$70,5 \pm 3,08^*$	$65,3 \pm 11,27^*$
ЦП, мг/л	$197,3 \pm 46,9$	$383,4 \pm 37,0^*$	$302,2 \pm 28,4^*$	$235,5 \pm 44,6^*$

Примітка. * - вірогідні зміни порівняно з контролем, $P < 0,05$

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідження впливу водного та солевого навантаження на стан основних показників оксидантно-антиоксидантної рівноваги в тканинах (нирках).

Література. 1. *Cadenas E.* Mitochondrial Free Radical Generation Oxidative Stress and Aging / E. Cadenas, K. Davies // *Free Radicals Biological Medicine*. – 2000. – Vol. 29, №3–4. – P. 222–230. 2. *Давыдов В. И.* Особенности свободнорадикальных процессов в печени взрослых и старых крыс при стрессе / В. И. Давыдов, И. П. Захарченко, В. И. Овсянников // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2004. – Т. 137, №2. – С. 160–163. 3. *Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease* / [Davies M., Fu S., Wang H. et al.] // *Free Radicals Biological Medicine*. – 1999. – Vol. 27, № 11–12. – P. 1151–1163. 4. *Васильев В. Б.* Роль медьсвязывающих центров церулоплазмينا в дисмутировании супероксидных радикалов / В. Б. Васильев // *Цитология*. – 1999. – Т. 41, № 9. – С. 812. 5. *Гонський Я. І.* Біохімічні аспекти дії лікарських засобів. II. Модуляції активності ферментів, транспортних і структурних білків, біомолекул небілкової природи / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук // *Медична хімія*. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 111–116. 6. *Скворцов В. В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В. В. Скворцов // *Гепатология*. – 2003. – № 3. – С. 7–13. 7. *Макарова М. Н.* Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами / М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, И. Г. Зенкович // *Фармакология*. – 2004. – № 2. – С. 30–32. 8. *Horvatova K.* The free radical scavenging activity of four flavonoids determined by the comet assay / K. Horvatova // *Neoplasma*. – 2003. – Vol. 50. – P. 291–295. 9. *Беленічев І. Ф.* Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // *Ліки*. – 2002. – № 1–2. – С. 43–47. 10. *Зайцев В. Г.* Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 66–70. 11. *Владимиров И. А.* Перекисное окисление методов в биологических мембранах / И. А. Владимиров, А. И. Шерстнев. – М.: Наука, 1972. – 252 с. 12. *Королюк М. А.* Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванов, И. Г. Масторова // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–17. 13. *Мещишен І. Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // *Буковинський медичний вісник*. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–157. 14. *Камышиников В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике в 2 т. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 74–75. 15. *Мещишен І. Ф.* Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови / И. Ф. Мещишен //

Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С. 135.

ВЛИЯНИЕ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ НА СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС

А. Я. Великая, В. П. Пишак

Резюме. Установлено, что водная и солевая нагрузки приводят к нарушению оксидантно-антиоксидантного равновесия в крови крыс в сторону активации окислительных процессов. Как водная, так и солевая нагрузка через два часа вызывают повышение в крови содержание ТБК-реагирующих продуктов и не влияют на степень окислительной модификации белков. В сыворотке крови крыс при водной и 3% солевой нагрузке повышается содержание церулоплазмينا и глутатионтрансферазная активность.

Ключевые слова: водная и солевая нагрузка, оксидантно-антиоксидантное равновесие, окислительно-модифицированные белки, ТБК-реагирующие продукты, церулоплазмин, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза.

THE INFLUENCE OF WATER AND SALT LOADING ON THE MAIN PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATE INDEXES IN RAT BLOOD

A. Ya. Velyka, V. P. Pishak

Abstract. Water and salt loading has been found to result in shifting of oxidative-antioxidative balance in the blood of rats into the side of oxidation. Both water and salt loading lead to the increase of TBA-reaction products in the blood in 2 hours and they do not influence upon the degree of protein oxidative modification. In case of water and 3% salt loading the content of ceruloplasmin and activity of glutathiontransferase increase in the blood serum of rats.

Key words: Water and salt loading, oxidative-antioxidative balance, oxidative modification proteins, TBA-reaction products, ceruloplasmin, glutathiontransferase, glutathionperoxidase.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34).-P.10-12.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Є. Роговий

© А. Я. Велика, В. П. Пишак, 2010

УДК 616.731 – 005:616.441-008.64

В. С. Вернигородський
Н. М. Фетісова
М. В. Вернигородська

СТАН ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Науково-дослідний інститут реабілітації
інвалідів Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: гіпотиреоз,
церебральна гемодинаміка, ліпідний
обмін.

Резюме. Проведено дослідження церебральної гемодинаміки та ліпідного обміну в 102 хворих на гіпотиреоз. Виявлені патологічні зміни церебральної гемодинаміки, які виражаються в порушенні авторегуляції судин головного мозку, судинного тону, кровонаповнення, ускладненому венозному відтоку та порушенні ліпідного обміну, особливо у хворих з ідіопатичним гіпотиреозом.

Вступ

Гіпотиреоз – захворювання, що характеризується поліморфністю клініки. На тлі гіпотиреозу зазнають змін всі без винятку органи і системи. Поширеність цієї патології з року в рік зростає і відповідно спостерігається збільшення показника первинної інвалідності населення працездатного віку [1,3,4]. Основною причиною втрати працездатності та інвалідності хворих є ураження серцево-судинної системи [2,5,6,8]. На тлі гіпотиреозу зазнає виражених змін і церебральна гемодинаміка. Наявність навіть початкових розладів щитоподібної залози сприяє прискоренню формування церебральної судинної недостатності та раннього виявлення атеросклеротичних змін [7].

Предикторами розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпотиреоз є високий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Крім того в більшості хворих зростає вміст тригліцеридів (ТГ) та індекс атерогенності, що суттєво збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Мета дослідження

Вивчити за допомогою сучасних неінвазивних методів функціональний стан церебральної гемодинаміки та особливості ліпідного обміну і взаємозв'язок між ними у хворих на гіпотиреоз.

Матеріал і методи

Обстежено 102 хворих на гіпотиреоз, віком від 20 до 65 років (середній вік становив $48,6 \pm 3,8$), тривалість захворювання від 2 до 12 років. Усі хворі були розподілені на дві групи: післяопераційний та ідіопатичний гіпотиреоз.

Стан церебральної гемодинаміки вивчали за допомогою реоенцефалографії (РЕГ) та електро-

енцефалографії (ЕЕГ), реєстрація проводилася за допомогою реографічного комплексу «Рео-Спектр» з наступним візуальним цифровим аналізом реографічних показників по методиці (Л.З. Зенкова, М.А. Ронкіна, 1996) із використанням комп'ютерної програми, яка дозволяла визначати 14 показників і робити висновки про кровопостачання мозку, тону, еластичності судин та ін. ЕЕГ була проведена на 8-канальному комп'ютерному енцефалографі серії «Нейрон-Спектр». Програма «Нейрон-Спектр» забезпечувала такі види математичного аналізу: амплітудний, частотно-спектральний, періодометричний, кореляційний, компресійно-спектральний.

Визначення показників ліпідного спектра сироватки крові проводили уніфікованими методами: вміст загального холестерину (ХС) у сироватці крові визначався за реакцією з оцтовим ангідридом (метод Ілька), вміст ХС альфа-ліпопротеїнів у сироватці крові визначався після осадження бета-ліпопротеїнів гепарином у присутності солей марганцю, вміст тригліцеридів (ТГ) – за реакцією з ацетил-ацетоном після екстрагування сумішшю гептану з ізопропіловим спиртом. Індекс атерогенності розраховувався як співвідношення $(ХС - \alpha - ХС) / \alpha - ХС$, де ХС – загальний холестерин сироватки крові, $\alpha - ХС$ – холестерин альфа – ліпопротеїдів. У роботі використані стандартні набори фірми «Філісіт-діагностик» м. Донецьк.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз даних РЕГ показав, що в 44,4% хворих із післяопераційним гіпотиреозом та в 60% хворих з ідіопатичним гіпотиреозом інтенсивність пульсового кровонаповнення судин головного мозку була значно знижена в міру збільшення

ступеня тяжкості захворювання (табл. 1). Крім того, відмічено, що у хворих на гіпотиреоз із дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) II ст. зміни кровотоку по трьох магістральних артеріях мали більш виражений характер, порівняно з ДЕ I ст.

Середня величина реографічного індексу (РІ) в басейнах правої та лівої внутрішніх сонних артерій (ВСА) становила $0,90 \pm 0,08$ і $1,12 \pm 0,08$ у.о. у хворих на післяопераційний гіпотиреоз та $1,01 \pm 0,06$ і $1,22 \pm 0,1$ у.о. у хворих з ідіопатичним гіпотиреозом ($P < 0,05$). У вертебробазиллярному басейні (ВББ) з обох сторін спостерігалось незначне зниження кровонаповнення судин: величини РІ становили $0,71 \pm 0,04$ у.о. ($P < 0,05$).

Відмічено, що зниження кровонаповнення в басейнах ВСА в більшості випадків спостерігалось в чоловіків. Тонус магістральних судин в басейнах ВСА у хворих із гіпотиреозом обох типів був підвищеним (ДКІ справа $75,0 \pm 2,3\%$, зліва $75,6 \pm 1,8\%$, $P < 0,05$).

Крім того, відмічалися зміни венозного тону-су судин головного мозку: спостерігалось підвищення діастолічного індексу в басейнах ВСА (ДСІ справа $68 \pm 3,4\%$, зліва $76 \pm 3,4\%$) у хворих із післяопераційним гіпотиреозом, та $74,8 \pm 1,9\%$ у хворих з ідіопатичним гіпотиреозом справа та $74,7,0 \pm 2,4\%$ зліва ($P < 0,05$).

Також відмічалась асиметрія кровонаповнення судин головного мозку. Вищевказані дані свідчать про підвищення тону-су магістральних артерій головного мозку у хворих на гіпотиреоз. Кровонаповнення півкуль головного мозку у хворих на гіпотиреоз, особливо у вертебробазил-

лярному басейні, знижено; судинний тонус підвищений, як за рахунок підвищення тону-су магістральних судин, так і артерій півкуль головного мозку.

У вертебробазиллярному басейні спостерігається значне зниження кровонаповнення артерій, тому підвищення тону-су артерій унаслідок компенсаторних процесів відмічається в меншому ступені. З обох сторін в ВББ та у басейнах ВСА відмічено затруднений венозний кровотік.

Зміни електроенцефалографії відмічалися у 26% хворих із післяопераційним гіпотиреозом та у 30% з ідіопатичним гіпотиреозом. У цих осіб активність мозку в стані розслабленого неспання була представлена 3-ма основними ритмами: α -ритм (ритмічні синусоїдальні коливання частотою 8-13 Гц, амплітудою до 100 МкВ); β -ритм – високочастотні 14-40 Гц і низько амплітудні 15 МкВ коливання; θ -ритм (з частотою 4-7 Гц і амплітудою менше 50 МкВ). За результатами ЕЕГ у хворих із гіпотиреозом виявлена патологічна активність, яка визначалась реєстрацією високоамплітудних повільних хвиль в стані неспання, надзвичайною локалізацією зовнішньо нормальних ритмів, наявністю пароксизмів. У 10,4% хворих відмічається дистально синхронізований чи немодульований α -ритм із тенденцією до поширення його в передні відділи півкуль (генералізації), що свідчить про надлишкову активність (іритачію) структур, що локалізуються в передніх відділах гіпоталамуса і відповідають за генералізацію нормального α -ритму. Відмічене наростання порушення біоелектричної актив-

Таблиця 1

Показники церебральної гемодинаміки у хворих на гіпотиреоз ($M \pm m$)

Судинні басейни	Показники	Контрольна група	Групи обстеження хворих	
			Ідіопатичний гіпотиреоз	Післяопераційний гіпотиреоз
Басейн лівої ВСА	РІ	$1,51 \pm 0,09$	$1,22 \pm 0,1^*$	$1,12 \pm 0,08^*$
	РК	$16,8 \pm 0,9$	$22,1 \pm 0,98$	$24,1 \pm 1,0$
	ДСІ	$67,4 \pm 1,9$	$74,7 \pm 2,4^*$	$76 \pm 3,0^*$
	ДКІ	$52,2 \pm 2,4$	$75,6 \pm 1,8^*$	$77 \pm 2,8^*$
Басейн правої ВСА	РІ	$1,51 \pm 0,10$	$1,01 \pm 0,06^*$	$0,90 \pm 0,08^*$
	РК	$16,2 \pm 0,6$	$17,1 \pm 1,1$	$22,5 \pm 1,1$
	ДСІ	$67,2 \pm 1,9$	$74,8 \pm 1,9^*$	$68 \pm 3,4^*$
	ДКІ	$56,2 \pm 2,3$	$75 \pm 2,3^*$	$68,4 \pm 2,7^*$
Басейн лівої ХА	РІ	$0,99 \pm 0,08$	$1,05 \pm 0,1^*$	$0,92 \pm 0,1^*$
	РК	$14,7 \pm 0,10$	$19,6 \pm 1,2^*$	$21,6 \pm 0,19^*$
	ДСІ	$67,4 \pm 1,8$	$78 \pm 3,0$	$74,4 \pm 3,2$
	ДКІ	$54,6 \pm 2,1$	$73,2 \pm 3,9$	$70,4 \pm 2,5$
Басейн правої ХА	РІ	$1,01 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,04^*$	$0,93 \pm 0,08^*$
	РК	$14,5 \pm 0,12$	$20 \pm 1,6$	$20,5 \pm 0,89$
	ДСІ	$65,2 \pm 1,8$	$72,1 \pm 3,1^*$	$76,1 \pm 2,2^*$
	ДКІ	$54,6 \pm 1,9$	$80,1 \pm 2,3^*$	$75 \pm 2,0^*$

Примітка. * - $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою

Показники ліпідного обміну сироватки крові у хворих на гіпотиреоз (M±m)

Показники	Ідіопатичний гіпотиреоз	Післяопераційний гіпотиреоз
Загальний холестерин, ммоль/л	6,0±0,33	5,53±0,23
β-ліпопротеїни, г/л	3,79±0,15	4,17±0,13
α-ліпопротеїни, ммоль/л	1,5±0,14	1,09±0,032
Тригліцериди, ммоль/л	1,77±0,30	1,52±0,05
Індекс атерогенності, у.о.	3,75±0,25	4,1±0,24

ності головного мозку зі збільшенням тривалості захворювання як у фоновій ЕЕГ, так і в період ритмічної фотостимуляції і гіпервентиляції.

За результатами досліджень стану ліпідного обміну (табл. 2) в обстежених хворих з ідіопатичним гіпотиреозом середній рівень загального ХС становив 6,0±0,03 ммоль/л, рівень тригліцеридів – 1,77±0,30 ммоль/л, індекс атерогенності 3,75±0,25 у.о. Тобто, за середніми величинами показники ліпідного обміну були дещо підвищеними, зокрема рівень загального холестерину та індекс атерогенності.

У групі післяопераційного гіпотиреозу значних змін порушення ліпідного обміну не виявлено, за винятком підвищеного індексу атерогенності. Загальний холестерин становив 5,53±0,23 ммоль/л, рівень альфа-ліпопротеїдів у сироватці крові – 1,09±0,032 ммоль/л, рівень тригліцеридів – 1,52±0,05 ммоль/л, індекс атерогенності становив 4,1±0,24 у.о.

Висновки

1. При гіпотиреозі спостерігаються значні патологічні зміни церебральної гемодинаміки, які виражаються в порушенні авторегуляції судин головного мозку, судинного тону, мікроциркуляції, кровонаповнення, ускладненому венозному відтоку, що зумовлено, на наш погляд, вираженими метаболічними змінами і, у першу чергу, порушеннями ліпідного обміну.

2. У хворих на гіпотиреоз відмічається підвищення рівня атерогенних ліпідів, що призводить до більш раннього розвитку атеросклерозу, у тому числі і судин головного мозку.

Перспективи подальшого розвитку

Подальше дослідження буде присвячене підбору медикаментозної терапії для профілактики та лікування порушень церебральної гемодинаміки у хворих на гіпотиреоз.

Література. 1. *Проблеми інвалідності та реабілітації хворих на гіпотиреоз* / В.С. Вернигородський, О.Б. Яворенко, Н.М. Фетісова [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. - № 3 (21). – с. 36-40. 2. *Зелінська Н.Б.* Клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у хворих на гіпотиреоз / Н.Б. Зелінська // Клінічна

ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2008. - №2 (23). – с. 22-31. 3. *Олійник В.А.* Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) / В.А. Олійник // Журнал практичного лікаря. – 2001. - №2. – с. 5-7. 4. *Паньків В.І.* Поширеність патології щитоподібної залози в йододефіцитних районах Західної України / В.І. Паньків // Ендокринологія. – 2006. – т. 11, с. 134-137. 5. *Фадеев В.В.* Профессиональный взгляд на проблему гипотериоза / В.В. Фадеев // Лечащий врач. – 2005. - №3. – с. 26-29. 6. *Gallowitsch H.I.* Thyroid and cardiovascular system / H.I. Gallowitsch // Wien. Med. Wochenschr. – 2005. – Oct. – Vol. 155, № 19-20. – P. 436-43. 7. *Monzani F.* Does Treating Subclinical Hypothyroidism Improve Markers Cardiovascular Risk? / F. Monzani, A. Dardano, N. Caraccio // Treat. Endocrinol. – 2006. – Vol. 5, №2. – P. 65-81. 8. *Takasu N.* Thyroid hormone and the cardiovascular system / N.Takasu // Nippon Rinsho. – 2006. – Dec. – Vol.64, №12. – P.2330-8

СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НА ГИПОТИРЕОЗ

В. С. Вернигородский, Н. М. Фетисова, М. В. Вернигородская

Резюме. Проводилось исследование церебральной гемодинамики и липидного обмена у 102 больных гипотиреозом. Выявлены патологические изменения церебральной гемодинамики, которые выражаются в нарушении авторегуляции сосудов головного мозга, сосудистого тонуса, кровенаполнения, осложненном венозном оттоке и нарушении липидного обмена, особенно у больных идиопатическим гипотиреозом.

Ключевые слова: гипотиреоз, церебральная гемодинамика, липидный обмен.

A STATE OF CEREBRAL HEMODYNAMICS AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

V. S. Vernyhorodky, N. M. Fetisova, M. V. Vernyhorodska

Abstract. The authors have carried out a study of cerebral hemodynamics and lipid metabolism in 102 patients with hypothyroidism considerable pathological changes of cerebral hemodynamics, such as a disorder of cerebro-vascular autoregulation, vascular tonus, pulse volume, complicated venous discharge and impaired lipid metabolism have been revealed, particularly in patients with idiopathic hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, cerebral hemodynamics, lipid metabolism.

The Institute of Rehabilitation of Disabled Persons of Vinnytsia National Medical University named after M.Y. Pyrogov (Vinnytsia)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.13-15.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. М. Пашковський

© В. С. Вернигородський, Н. М. Фетісова, М. В. Вернигородська, 2010

УДК 575.1+616.12-008.331.1

Л. В. Глушко
Л. Є. Ковальчук
Х. С. Симчич

Івано-Франківський національний
медичний університет

ДІАГНОСТИКА СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В УМОВАХ СІЛЬСЬКОЇ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Ключові слова: артеріальна
гіпертензія, спадкова схильність.

Резюме. Проведено клініко-генеалогічне дослідження 120 хворих на АГ жителів сільської місцевості. Виявлено генетично обтяжений анамнез у 74,2% досліджуваних. За даними аналізу родоводів встановлено перевагу автосомно-домінантного типу успадкування з повною пенетрантністю. Доведено успадкування АГ у 55% за материнською і у 7,9% за батьківською лініями.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) належить до мультифакторних полігенних захворювань людини. Багатогранність клінічного перебігу зумовлена взаємодією сукупності генів з факторами довкілля. При полігенних хворобах генетичний дефект викликає тільки схильність до них, а виникнення патології є наслідком взаємодії спадкових факторів і оточуючого середовища [5]. Із позицій предиктивної медицини пріоритетними дослідженнями вважаються такі, що спрямовані на встановлення генетичних маркерів схильності до АГ [1]. Нині найоб'єктивнішими критеріями діагностики спадкової обтяженості щодо АГ є дані про тонку структуру генів [6]. Однак далеко не всі з них можливо виявити методом прямої молекулярної ДНК-діагностики. Оцінка ризику мультифакторних хвороб за даними емпіричних таблиць також не дозволяє передбачити тип успадкування і виявити носія мутантного гена ще до появи клінічних симптомів. Вивчення родоводів пацієнтів з АГ дозволяє вирішити вищезазначені проблеми [4].

Мета дослідження

Встановити спадкову схильність до АГ жителів сільської місцевості за даними клініко-генеалогічного методу.

Матеріал і методи

Проаналізовано родоводи 120 хворих (71 жінка і 49 чоловіків) на помірну АГ, віком $49,3 \pm 1,2$ роки. Контрольну групу склали 30 соматично здорових осіб без спадкової схильності до АГ, за віковим складом подібні до досліджуваних. Критеріями включення в дослідження були пацієнти з АГ II стадії, працездатного віку, що проживають у сільській місцевості Прикарпаття, без важкої

супутньої патології, вторинної АГ і гіпертонічної хвороби I і III ст. Клініко-генеалогічне обстеження пацієнтів проводили одномоментно в два етапи: побудова родоводів та їх аналіз. При складанні родоводів користувалися стандартними символами та виконували головну умову їх аналізу - врахування патології в трьох-чотирьох поколіннях [3]. Визначення характеру успадкування здійснювали за виявленими хворими в кожному поколінні.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету стандартних статистичних програм «Statistica 7.0». Критичний рівень значень при перевірці статистичних гіпотез становив 0,05.

Обговорення результатів дослідження

Для визначення внеску спадкового фактора у розвиток АГ аналізували родоводи всіх пацієнтів по вертикалі та горизонталі. Обтяжений спадковий анамнез зареєстровано у 89 (74,2%) хворих (34 чоловіки, 55 жінок), що проживали в сільській місцевості Івано-Франківської області. Варто зазначити, що серед генетично схильних до АГ хворих спостерігався вираженіший клінічний поліморфізм перебігу захворювання, який проявлявся більшою частотою скарг, тяжчим ступенем ураження органів - мішеней, розвитком захворювання в молодшому віці, вищими рівнями АТ порівняно зі спадково необтяженими хворими.

Отримані результати проведеного клініко-генеалогічного аналізу засвідчили, що успадкування АГ можливе за такими типами: автосомно-домінантним з повною пенетрантністю (68,5%), автосомно-домінантним з 75% пенетрантністю (25,9%), автосомно-рецесивним (5,6%). Приклади родоводів з різним типом успадкування представлено на рисунку (рис. 1).

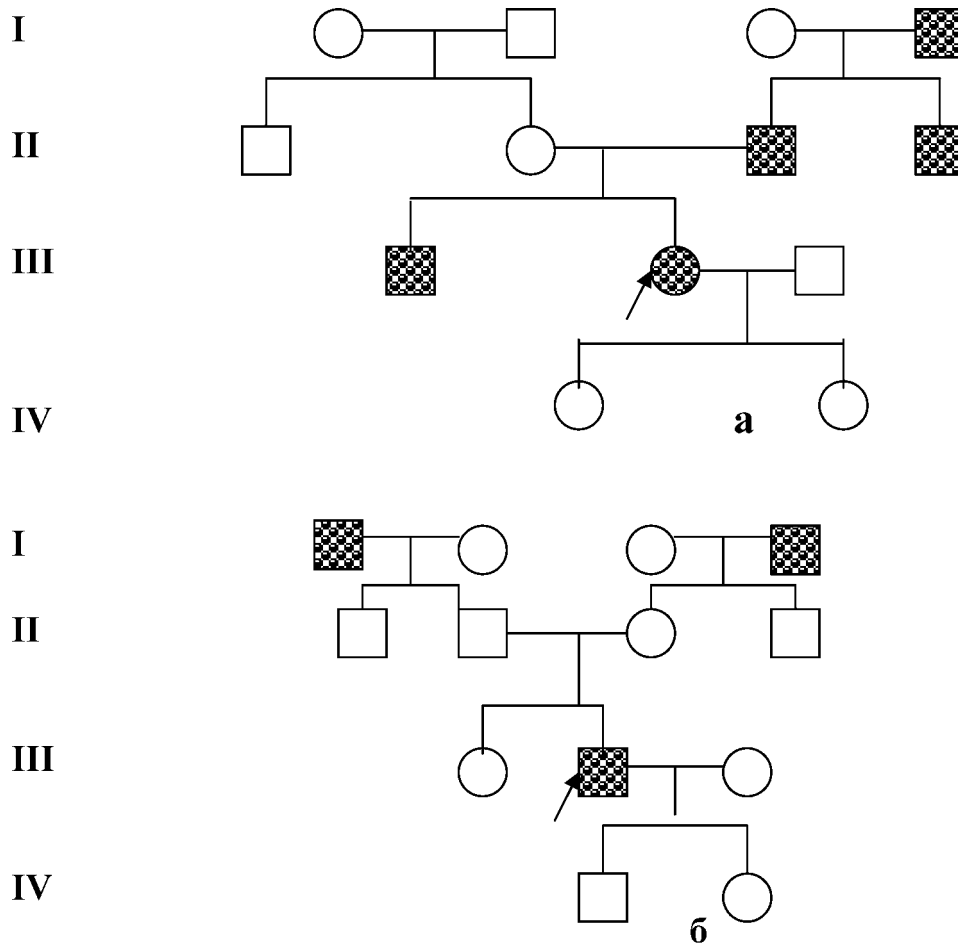


Рис. 1. Родоводи хворих на АГ: К. з автосомно–домінантним (а) та М. автосомно–рецесивним (б) типами успадкування

Як видно з родоводу пацієнтки К., АГ успадковується за автосомно–домінантним типом, вірогідно за батьківською лінією у перших двох поколіннях ($p < 0,03$). Додатковим фактором ризику в даному родоводі була раптова смерть батька хворої в 52 роки (рис. 1,а).

Проведене нами дослідження показало, що в поодиноких випадках трапляється і автосомно–рецесивний тип успадкування АГ. Прикладом останнього може бути генетична обтяженість спадкового анамнезу хворого М., в родині якого виявлено АГ у дідусів і по лінії батька, і по лінії матері. При цьому дідусь по материнській лінії раптово помер в 50 років через гострий розлад мозкового кровообігу (рис. 1,б).

Отже, у генетично обтяжених хворих спадковий фактор відіграє суттєвішу роль у виникненні АГ, ніж у людей без такої схильності. Доказом вищесказаного є отримані результати про вплив екзогенних факторів, способу життя останніх на формування і перебіг АГ. Так, з усіх досліджуваних хворих на АГ 25,8% не мали спадкової схильності до захворювання. Серед них виявлено більшу частоту людей з надмірною ма-

сою тіла ($45,1 \pm 13,3\%$), гіподинамією ($51,6 \pm 12,5\%$), шкідливими звичками ($38,7 \pm 14,1\%$). На противагу, в пацієнтів з обтяженими родоводами рідше спостерігалися надмірна маса тіла ($26,9 \pm 9,05\%$), шкідливі звички ($17,9 \pm 9,58\%$), гіподинамія ($28,1 \pm 8,99\%$).

Для встановлення ймовірності геномного імпринтингу, який показали в своїх дослідженнях інші автори при деяких мультифакторних хворобах [2,4], проаналізовано зв'язок передачі АГ зі статтю. Доведено, що АГ успадковується переважно за материнською лінією (55%), і в 7,9% випадків за батьківською. Отримані результати вказують на більшу ймовірність ризику виникнення АГ, гени якої локалізуються в хромосомах жіночої статі. Водночас нами зареєстровано 37,1% родоводів, де реалізація патологічного генотипу не залежала від статі і здійснювалася однаково по материнській і батьківській лініях.

Найбільш характерні родоводи хворих на АГ жителів сільської місцевості залежно від способу передачі захворювання представлено на рисунку 2 (рис. 2).

За даними клініко–генеалогічного аналізу родоводу хворого А. спостерігалось успадкування

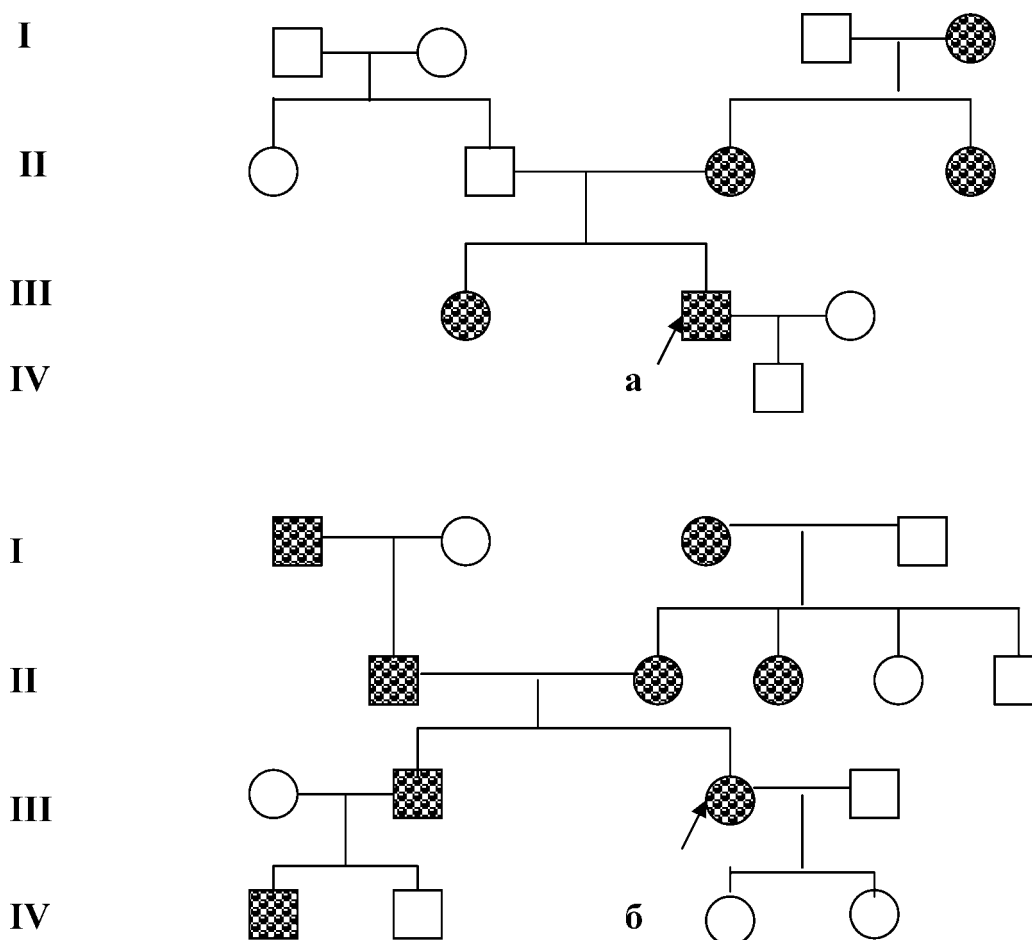


Рис. 2. Родоводи хворих на АГ: а – успадкування за материнською лінією; б – успадкування за обома лініями

АГ за материнською лінією ($p < 0,05$) в кожному поколінні (рис. 2,а).

Родовід хворої Д. свідчить, що на АГ страждали 8 членів родини (53,3%), і по материнській, і по батьківській лініях (рис. 2,б). Захворювання прослідковувалося в кожному поколінні, що вказує на автосомно-домінантний з повною пенетрантністю тип успадкування.

Отже, за результатами виконаного дослідження отримано дані про геномний імпринтинг при успадкуванні АГ.

Таким чином, вивчення спадкової схильності за допомогою клініко-генеалогічного методу є доступним, матеріально необтяжливим (не потребує спеціального обладнання і реактивів) способом доклінічної діагностики артеріальної гіпертензії в умовах сільської лікарської амбулаторії.

Висновки

1. У ході проведеного нами дослідження встановлено, що артеріальна гіпертензія належить до мультифакторних хвороб і успадковується пере-

важно за автосомно-домінантним із повною пенетрантністю (68,5%), автосомно-домінантним із 75% пенетрантністю (25,9%), автосомно-рецесивним (5,6%) типами.

2. Передача генетичної схильності до АГ здійснювалась у 55% випадків за материнською, у 7,9% за батьківською та у 37,1% за обома лініями.

Перспективи подальших досліджень

Впровадження клініко-генеалогічного аналізу в сферу діяльності сімейного лікаря для доклінічної діагностики і визначення спадкової схильності до АГ, як окремого фактора ризику розвитку даної патології.

Література. 1. Баранов В.С. Тестирование генов системы детоксикации в профилактике некоторых мультифакторных болезней [Текст] / В.С. Баранов, Т.Э.Ивашенко, Е.В.Баранова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2003. - Т.VII, вып.2. - С.11-16. 2. Бойчук Т.В. Результаты генеалогического исследования больных на неимунні нефропатії [Текст] / Бойчук Т.В., Ковальчук Л.Є. // Вісник наукових досліджень. - 2002. - №1. - С.18-20. 3. Бочков Н.П. Клиническая генетика [Текст] / Бочков Н.П. - М: «Геотард-Мед» XXI век. - 2002. - 448с. 4. Бронхіальна астма: клініко-генетичні аспекти патогенезу, діагностики, лікуван-

ня, профілактики [Текст] / С.М. Нейко, Н.В. Чернюк, Л.С. Ковальчук - К.: Здоров'я. - 2003. - 166с. 5. *Нейко С.М.* Мультифакторіальні хвороби: від теорії до практики [Текст] / С.М. Нейко, Л.С.Ковальчук // Лікування і діагностика. - 2001. - №4. - С.14-19 6. *Частота* поліморфізму генів ангіотензин перетворювального ферменту, рецептора ангіотензину II першого типу, ендотеліальної о-синтази, рецептора PPA-2, И1-адренорецептора у хворих на артеріальну гіпертензію у західно українській популяції (Буковина) [Текст] / Л.П.Сидорчук, К.М.Амосова, Р.А.Волков [та ін.] // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - 2009. - №6. - С.346-361

**ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ СЕЛЬСКОЙ
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Л. В. Глушко, Л. Е. Ковальчук, Х. С. Симчич

Резюме. Проведено клініко-генеалогічне дослідження 120 хворих АГ жителів сільської місцевості. Виявлені генетически отягощенні анамнез в 74,2% дослідюваних. По даним аналізу родословних встановлено перевагу аутомно-домінантного типу успадкування з повної пенетрантністю. Доказано успадкування АГ в

55% по материнській і в 7,9% по отцовській лініям.

Ключевые слова: артеріальна гіпертензія, успадкована передраположеність.

**DIAGNOSIS INHERITED PREDISPOSITION TO
ARTERIAL HYPERTENSION IN UNDER RURAL
FAMILY MEDICINE**

L. V. Glushko, L. E. Kovalchuk, Ch. S. Symchych

Abstract. A clinico-genealogical study of 120 patients with arterial hypertension of the rural population has been carried out. Genetically burdened anamnesis has been found in 74,2% of the patients. Predominance of autosomal type of inheritance with complete penetrance has been established according to the analysis of the pedigrees. The inheritance of arterial hypertension on the maternal (55%) and 7,9% on the paternal side has been proved.

Key words: arterial hypertension, hereditary predisposition.

National Medical University (Ivano – Frankivsk)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.16-21.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – доц. І. В. Ластівка

© Л. В. Глушко, Л. Е. Ковальчук, Х. С. Симчич, 2010

УДК 618.5-06:616.155

І. С. Давиденко
О. А. Тюленєва

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОЦІНКА МОРФОЛОГІЧНОЇ ЗРІЛОСТІ ХОРІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПРОЛОНГОВАНІЙ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ

Ключові слова: зрілість хоріального дерева, пролонгована вагітність, залізодефіцитна анемія.

Резюме. Встановлено, що пролонгована вагітність, як при спостереженнях із залізодефіцитною анемією вагітних так і без неї, характеризується гальмуванням розвитку хоріального дерева плаценти, тобто проявляється незрілістю ворсинок хоріона. При анемії ступінь незрілості хоріального дерева зростає відповідно до ступеня тяжкості анемії.

Вступ

Незрілість хоріального дерева є однією з найбільш важливих причин хронічної недостатності плаценти [5]. На основі досліджень плацент, народжених при термінових пологах, встановлено, що залізодефіцитна анемія вагітних спричиняє морфологічну та функціональну незрілість хоріального дерева [1], окрім того, за допомогою дисперсійного аналізу обрахована сила впливу анемії на різні структури ворсинок хоріона [4]. Спостереження пролонгованої вагітності у вищезазначеному аспекті дотепер залишалися без уваги, що пов'язано з порівняно невисокою частотою в практиці сучасного акушерства продовження вагітності понад 40 тижнів [6]. Дане наукове дослідження призначене усунути вказану прогалину.

Мета дослідження

Встановити особливості морфологічної зрілості хоріального дерева плаценти при пролонгованій вагітності в жінок із залізодефіцитною анемією залежно від ступеня її тяжкості.

Матеріал і методи

Досліджено 63 народжені плаценти при пролонгованій вагітності. З них 24 плаценти отримані від жінок із II ступенем тяжкості анемії, 18 із III ступенем тяжкості анемії. I ступеня тяжкості анемії в наших спостереженнях не відмічалось. Відсутність спостережень I ступеня тяжкості анемії при пролонгованій вагітності пов'язуємо із особливістю залізодефіцитної анемії у вагітних, яка в першому чи другому триместрах гестації розпочинається як патологія I ступеня тяжкості, а з терміном вагітності у більшості жінок переходить послідовно в II чи навіть у III ступені тяжкості, причому, чим більше термін вагітності, тим

більше проявляється вказана закономірність. Із метою порівняння вивчено спостереження пролонгованої вагітності без залізодефіцитної анемії (група контролю, n=21), а також спостереження фізіологічної вагітності в термін гестації 37-40 тижнів (n=24).

Для гістологічного дослідження матеріал фіксували в 10%-му водному розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї етанолу та заливали в парафін-віск. З оглядовою метою гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки фарбували гематоксиліном і еозином, а з метою кращої візуалізації фібрину та волокнистого компоненту сполучної тканини – хромотропом – водним блакитним за методом Н.З.Слісченка.

Відповідно до критерію Shapiro-Wilk для кожної групи досліджень була прийнята гіпотеза про нормальний розподіл у вибірках, тому для всіх вибірок обраховані середні арифметичні та їх похибки. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь Ньюмена-Кейлса, оскільки класичний метод Стюдента (критерій Стюдента) для таких завдань є менш придатним [7].

Обговорення результатів дослідження

Зрілість хоріального дерева оцінювали шляхом порівняння відсотків певних типів вільозних утворень (ворсинок хоріона, трофобластичних та вільозних відростків) із параметрами фізіологічної вагітності зі застосуванням класифікації ворсинок хоріона, яка розроблена спеціально для цілей визначення зрілості хоріального дерева [2,3].

Вже при порівнянні фізіологічної вагітності та пролонгованої вагітності без анемії (група контролю) встановлені розбіжності ($P \leq 0,05$) у співвідношеннях всіх типів вільозних утворень

Таблиця

Відсоткове співвідношення різних типів вільозних утворень (ворсинок хоріона, трофобластичних і вільозних відростків) у плаценті при залізодефіцитній анемії в жінок при пролонгованій вагітності (середня арифметична \pm похибка середньої арифметичної)

Типи вільозних утворень	Фізіологічна вагітність (n=24)	Контроль (n=21)	Залізодефіцитна анемія II ст. (n=24)	Залізодефіцитна анемія III ст. (n=18)
Стовбурові "ранні" ворсинки	0,1 \pm 0,01	2,6 \pm 0,16 Pфв<0,001	2,1 \pm 0,19 Pфв<0,001	3,2 \pm 0,22 Pфв<0,001 Pк=0,040 PІІ=0,007
Стовбурові "пізні" ворсинки	4,0 \pm 0,21	4,9 \pm 0,23 Pфв=0,006	3,2 \pm 0,20 Pфв=0,009 Pк=0,002	4,2 \pm 0,25 PІІ=0,005
Трофобластичні та вільозні відростки	1,1 \pm 0,04	1,5 \pm 0,11 Pфв=0,009	3,0 \pm 0,21 Pфв<0,001 Pк=0,001	2,9 \pm 0,22 Pфв<0,001 Pк=0,002
Мезенхімальні ворсинки	0,1 \pm 0,01	2,3 \pm 0,09 Pфв<0,001 Pфв<0,001	3,9 \pm 0,13 Pфв<0,001 Pк<0,001	3,8 \pm 0,13 Pфв<0,001 Pк<0,001
Ембріональні ворсинки	0,1 \pm 0,01	4,0 \pm 0,26 Pфв<0,001	6,8 \pm 0,28 Pк<0,001	7,2 \pm 0,29 Pк<0,001
Проміжні незрілі ворсинки	2,1 \pm 0,14	7,4 \pm 0,32 Pфв<0,001	14,8 \pm 0,40 Pфв<0,001 Pк<0,001	15,3 \pm 0,42 Pфв<0,001 Pк<0,001
Проміжні зрілі ворсинки	15,9 \pm 0,83	11,2 \pm 0,51 Pфв=0,006	26,1 \pm 0,63 Pфв<0,001 Pк<0,001	26,2 \pm 0,58 Pфв<0,001 Pк<0,001
Термінальні ворсинки	38,4 \pm 1,23	52,1 \pm 1,40 Pфв<0,001	29,8 \pm 0,87 Pфв<0,001 Pк<0,001	33,1 \pm 0,92 Pфв=0,008 Pк<0,001 PІІ=0,019
Термінальні "спеціалізовані" ворсинки	37,5 \pm 1,16	14,0 \pm 0,63 Pфв<0,001	10,3 \pm 0,43 Pк=0,003	4,1 \pm 0,12 Pк<0,001 PІІ<0,001

Примітка. Розбіжності між групами дослідження обраховані за методом множинних порівнянь Ньюмена-Кейлса. Pфв – вірогідність розбіжності з групою фізіологічна вагітність, Pк – вірогідність розбіжності з групою контролю (пролонгована вагітність без залізодефіцитної анемії вагітних), PІІ – вірогідність розбіжності з групою вагітних при залізодефіцитній анемії вагітних II ступеня тяжкості

плаценти (табл.). Неочікуваним результатом виявилася чимала присутність мезенхімальних та ембріональних ворсинок у плацентах при пролонгованій вагітності, адже ці ворсинки фактично не повинні траплятися в кінці вагітності.

Разом із вищевказаним, відмічені розбіжності при порівнянні між собою груп досліджень, які відносяться до пролонгованої вагітності. Зокрема, при залізодефіцитній анемії II ст. тяжкості зафіксований більший ступінь незрілості хоріального дерева у відношенні до мезенхімальних, ембріональних, проміжних незрілих і зрілих, а також термінальних і термінальних «спеціалізованих» ворсинок. При залізодефіцитній анемії III ст. тяжкості в порівнянні з групою контролю та анемією II ст. тяжкості виявлено ще більш виражену незрілість хоріального дерева, про що свідчить зростання відсотка всіх незрілих типів

ворсинок. Різниця між анемією II та III ст. полягала у зростанні при III ст. анемії відсотка стовбурових «ранніх» ворсинок (незрілий тип ворсинок), але зменшенні відсотка обох типів термінальних ворсинок, які є найбільш зрілими елементами хоріального дерева плаценти.

Пояснити незрілість хоріального дерева плаценти при пролонгованій вагітності частково можна підвищеним відсотком трофобластичних та вільозних відростків, які є безпосереднім джерелом утворення нових ворсинок хоріона, яким належить пройти весь шлях дозрівання до проміжних зрілих чи термінальних ворсинок.

Слід зазначити, що у всіх спостереженнях пролонгованої вагітності, як з анемією так і без анемії, діагностовано незрілість хоріального дерева (гальмування розвитку хоріальних ворсинок). У всіх групах із пролонгованою вагітністю близь-

ко половини спостережень відносилися до дисоційованого розвитку плаценти, коли відмічається нерівномірне дозрівання структурно-функціональних одиниць плаценти – котиледонів.

Виявлене в цьому дослідженні гальмування розвитку хоріальних ворсинок при пролонгованій вагітності ставить питання про роль цього явища у пролонгуванні гестації, адже трофобластом зрілих типів ворсинок хоріона виробляються ферменти, здатні ініціювати процеси скорочення матки та розширення шийки матки, тобто запустити процес пологів [6].

Висновок

Пролонгована вагітність, як при спостереженнях із залізодефіцитною анемією вагітних так і без неї, характеризується гальмуванням розвитку хоріального дерева плаценти, тобто проявляється незрілістю ворсинок хоріона. При анемії ступінь незрілості зростає відповідно до ступеня тяжкості анемії.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи даного дослідження пов'язані з розкриттям молекулярних та клітинних механізмів порушення дозрівання хоріального дерева при пролонгованій вагітності в жінок із залізодефіцитною анемією.

Література. 1. Давиденко І.С. Гістоморфологія порушень дозрівання плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних / І. С. Давиденко // Вісн. наукових досліджень. - 2002.- №2 (д).- С.33-35. 2. Давиденко І.С. Робоча класифікація хоріальних ворсинок плаценти для цілей інформаційного аналізу / І. С. Давиденко // Акт. пит. клін. та експерим. мед.: матер. 85-ї підсумк. наук. конф., присвяч. 60-річчю Бук. держ. мед. академії. - Чернівці: БДМА, 2004.- С.283-286. 3. Давиденко І. С. Використання теорії інформації для оцінки структурної організації різних типів хоріальних ворсинок плаценти при фізіологічній вагітності / І. С. Давиденко // Вісн. морфол. - 2005. - № 1 (11). - С. 5 - 10. 4. Давиденко І.С. Оцінка сили впливу залізодефіцитної анемії вагітних на структурні елементи ворсин плацен-

ти за методом Снедекора (однофакторний дисперсійний аналіз) / І. С. Давиденко // Клін. та експериментал. патол. - 2005.- Т.IV, №2.- С.15-19. 5. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод : руководство [для врачей] / А. П. Милованов. - М.: Медицина, 1999. - 448 с. 6. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R. N. Baergen. - [5 rd. ed]. - New York : Springer, 2006. - 1050 p. 7. Rencher A.C. Methods of Multivariate Analysis / A.C. Rencher. - [2 nd. ed]. - New York : A John Wiley & Sons, Inc. Publication, 2002. - 738 p.

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ЗРЕЛОСТИ ХОРИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

И. С. Давиденко, Е. А. Тюленева

Резюме. Установлено, что пролонгированная беременность, как при наблюдениях с железодефицитной анемией беременных так и без нее, характеризуется торможением развития хоріального дерева плаценты, то есть проявляется незрелостью ворсинок хориона. При анемии степень незрелости хоріального дерева возрастает соответственно степени тяжести анемии.

Ключевые слова: зрелость хоріального дерева, пролонгированная беременность, железодефицитная анемия.

EVALUATION OF MORPHOLOGICAL MATURITY OF THE CHORIAL TREE OF THE PLACENTA AT THE PROLONGED PREGNANCY IN WOMEN WITH IRON DEFICIENCY ANAEMIA

I. S. Davydenko, O. A. Tulienieva

Abstract. It has been established that prolonged pregnancy is characterized with retardation of the development of the chorial tree of the placenta in cases of anaemia or without it, that it is immaturity of chorial villi. The degree of the chorial tree immaturity increases according to the severity degree of anaemia.

Key words: maturity of the chorial tree, prolonged pregnancy, iron deficiency anaemia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.20-22.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – д.мед.н. Л. Я. Федонюк

© І. С. Давиденко, О. А. Тюленева, 2010

УДК 618.5-06:616.155

*І. С. Давиденко
О. А. Тюленєва
А. В. Гошовська*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ГІСТОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ЗРІЛОСТІ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕДЧАСНОГО АБО УПОВІЛЬНЕНОГО ДОЗРІВАННЯ ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ

Ключові слова: матково-плацентарна ділянка, критерії зрілості, діагностика.

Резюме. Автори наводять гістологічні критерії зрілості матково-плацентарної ділянки. Стаття ґрунтується на матеріалі (13-40 тижнів вагітності), який збирався з 1989 р. по 2010 р. з метою накопичення достатньої кількості спостережень за окремими відрізками гестації для забезпечення належної статистичної вірогідності висновків. Результати досліджень можуть бути рекомендовані для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини в якості прояву хронічної недостатності посліду.

Вступ

Хоча з того моменту, як дослідником R. Pijnenborg за допомогою досліджень біоптатів матки вагітних була розкрита роль гестаційних перебудов спіральних артерій в належному кровопостачанні інтервільозних просторів плаценти [2,5,6,8], пройшло понад 50 років, все ж багато чого у процесах дозрівання (а, по-інакшому, – гестаційних перебудовах) матково-плацентарної ділянки (МПД) на сьогодні все ще не з'ясовано.

Зокрема, не встановлені конкретні гестаційні норми відсотка спіральних артерій МПД з повною гестаційною перебудовою, не вивчені інші можливі ознаки зрілості МПД, наприклад, стан венозних судин. Останнє є не менш важливим, ніж гестаційні перебудови спіральних артерій МПД, адже кров щодо інтервільозних просторів плаценти потрібно не тільки доставляти, але і відводити у належних об'ємах.

Повільне просування в розробці гестаційних критеріїв зрілості МПД (за станом кровоносних судин) полягає, в першу чергу, в надзвичайній складності отримання морфологічного матеріалу, що аргументується нами нижче.

Так, в народженій плаценті в зоні так званої базальної пластинки, яка власне є частиною МПД, що залишилася з відшарованою плацентою при пологах або при кесаревому розтині, кількість кровоносних судин є дуже малою для статистичних висновків на прийнятому в медицині рівні $p \leq 0,05$. Великою рідкістю є спостереження, коли, наприклад, при хронічному запаленні матково-плацентарного комплексу відшарування плацен-

ти супроводжується більш глибоким розколом МПД, в результаті чого плацента залишається з більш товстою базальною пластинкою, яка містить достатню для статистики кількість кровоносних судин [1,7].

Спостереження у випадку насильницької смерті практично здорової вагітної жінки (судово-медична практика) дає можливість вивчати невідшаровану або частково відшаровану плаценту разом із маткою, тому таке дослідження є максимально інформативним, але вказана смерть є дуже рідкісним явищем, тому важко набрати достатню кількість спостережень.

Біопсії МПД після відділення плаценти від матки шляхом вирізування шматочків матки в проекції МПД, так як їх технічно пропонують виконувати R. Pijnenborg [8] або А.П.Милованов [3], лише на перший погляд є привабливими. На практиці вони різко підвищують розвиток післяпологових ускладнень у вагітної. Нами розроблений малотравматичний щодо стінки матки спосіб біопсії МПД, сутність якого полягає у тому, що при спостереженнях переднього розташування плаценти на передній стінці матці (як правило, з переходом на нижній сегмент) під час кесарського розтину використовують операційний розріз матки, а саме – біоптат отримують з його краю [4].

Результати досліджень, які наводяться у цій статті, є результатом планомірного набору і морфологічного дослідження матеріалу МПД за період понад 20 років (з 1989 р. по 2010 р.), причому достатню кількість спостережень на цей час вдалося набрати лише для трьох відрізків гес-

тації. Саме для цих трьох відрізків (з 13-го по 40-й тиждень вагітності) на сьогодні розроблені критерії зрілості.

Мета дослідження

Встановити гістологічні критерії зрілості матково-плацентарної ділянки для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини в різні відрізки вагітності шляхом визначення відповідних діапазонів норми відсотку спіральних артерій матки з повною гестаційною перебудовою та кількості венозних судин на одиницю площі гістологічного зрізу.

Матеріал і методи

Гістологічними методами досліджено 62 спостереження вагітності, коли в повній мірі вдалося вивчити МПД морфологічними методами.

Нами використані наступні джерела отримання матеріалу МПД.

- Народжена плацента, або плацента, що отримана при кесаревому розтині, коли базальна пластинка має достатню товщину (І.С.Давиденко, А.В.Гошовська) [1,2].

- Біопсії матково-плацентарної ділянки під час кесаревого розтину з переднім розташуванням плаценти (О.А.Тюленєва, В.М.Завалецький) [4,6].

- Судово-медичні розтини загиблих вагітних жінок (І.С.Давиденко, В.О.Зозуля) [2].

Кількісний розподіл по відрізках гестації міститься у таблиці.

Для гістологічного дослідження матеріал фіксували в 10%-му водному розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї етанолу та заливали у парафін-віск. Гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки фарбували з оглядовою метою гематоксиліном і еозином, а з метою кращої візуалізації фібрину та волокнистого компоненту сполучної тканини – хромотропом – водним блакитним за методом Н.З.Слінченко.

Відповідно до критерію Хана-Шапіро-Вілкі для кожної групи досліджень була прийнята гіпо-

теза про нормальний розподіл у вибірках, тому для всіх вибірок обраховані середні арифметичні та їх похибки. Окрім того, з метою визначення діапазону норми певного показника застосовані середні квадратичні відхилення. Зокрема, діапазони норми побудовані наступним чином – нижня межа норми утворена шляхом віднімання двох квадратичних відхилень від середньої арифметичної, а верхня межа норми обрахована при додаванні до середньої арифметичної двох квадратичних відхилень.

Обговорення результатів дослідження

За критерій зрілості МПД взяли відсоток спіральних артерій із повною гестаційною перебудовою спіральних артерій – коли більша частина стінки артерії набула гестаційних перебудов у зв'язку із руйнівною дією на неї інвазивного трофобласта (рис.). Окрім того, нами вперше визначені параметри норми щодо кількості вен на одиницю площі в МПД (таблиця).

Як засвідчують цифрові дані таблиці відсоток спіральних артерій МПД вже у відрізок фізіологічної гестації 13-27 тижнів є доволі високим і порівняно (у середньому на 5%) рівномірно зростає по вивчених відрізках гестації. Зустрічаються спостереження, коли в кінці вагітності 100% спіральних артерій набувають належних гестаційних перебудов.

Дещо інша ситуація відмічається щодо кількості венозних судин в одиниці площі гістологічного зрізу МПД. Між відрізком 13-27 тижнів та 28-36 тижнів відбувається своєрідний «стрибок» зростання числа вен. Від відрізка 28-36 тижнів до 37-40 тижнів (зріла плацента) зростання також має місце, але воно мало виражене.

Висновок

Встановлені гістологічні критерії зрілості матково-плацентарної ділянки для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини в різні відрізки вагітності шляхом

Таблиця

Відсоток спіральних артерій та кількість венозних судин на 1 мм² матково-плацентарної ділянки з повною гестаційною перебудовою при фізіологічній вагітності залежно від терміну гестації

Показник	Термін гестації		
	13-27 тижнів n=16	28-36 тижнів n=18	37-40 тижнів n=28
Відсоток спіральних артерій із повною гестаційною перебудовою	89±0,4 (86-92)	94±0,4 (91-97)	99±0,1 (98-100)
Кількість венозних судин на 1 мм ²	3,1±0,21 (1,4-4,8)	7,9±0,28 (5,5-10,3)	8,4±0,22 (6,0-10,7)

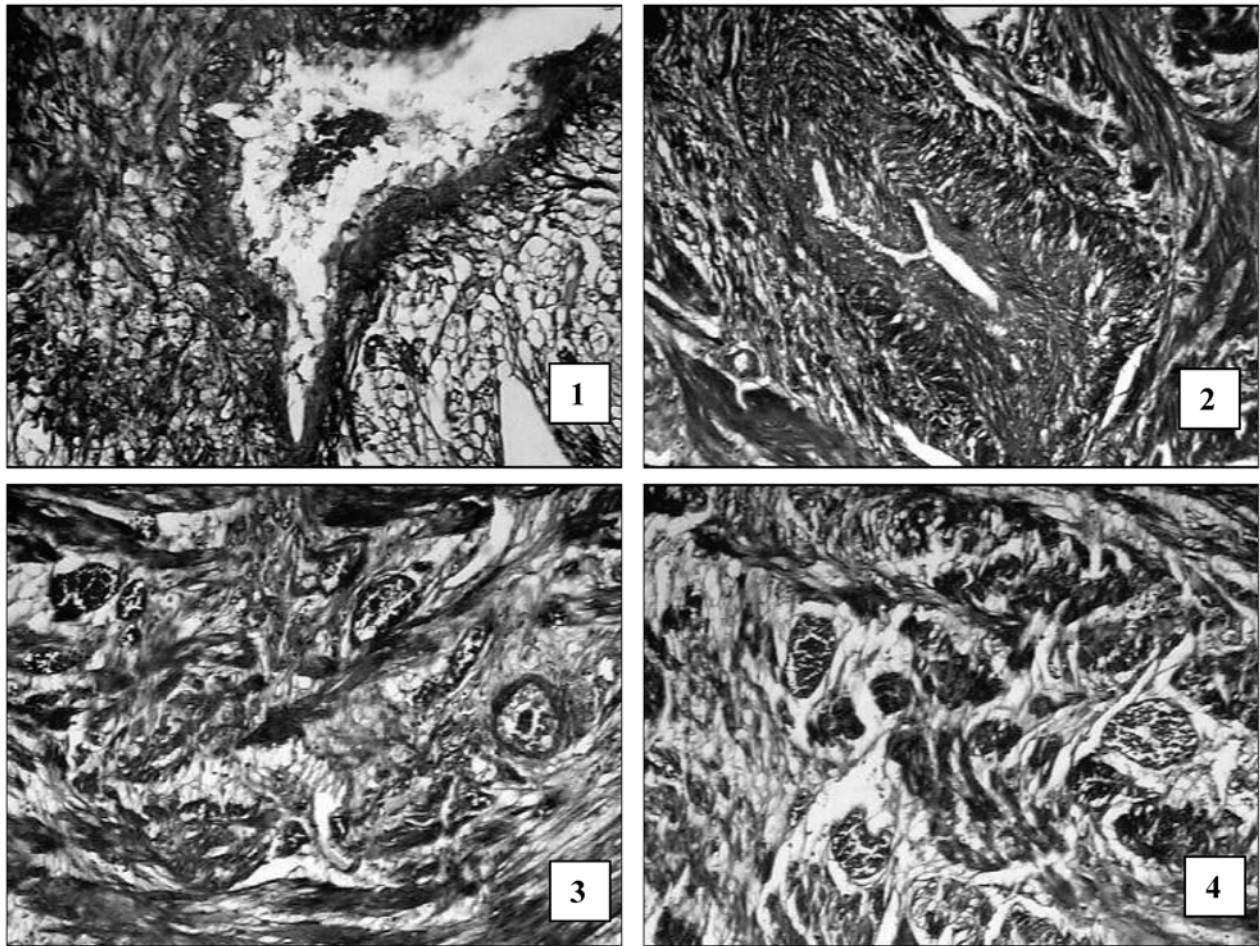


Рис. Біоптати стінки матки в ділянці прикріплення плацент (матково-плацентарна ділянка). 39-40 тижнів вагітності.

1 – спостереження без клінічних ознак хронічної недостатності посліду, ділянка проєкції центральної частини плаценти: спіральна артерія з повною гестаційною перебудовою її стінки;

2 – спостереження з клінічними ознаками хронічної недостатності посліду, ділянка проєкції центральної частини плаценти: спіральна артерія з неповною гестаційною перебудовою її стінки, вузьким просвітом;

3 – спостереження без клінічних ознак хронічної недостатності посліду, ділянка проєкції центральної частини плаценти: гіперплазія венозних судин (у полі зору 12 судин венозного типу).

4 – спостереження з клінічними ознаками хронічної недостатності посліду, ділянка проєкції периферійної частини плаценти: зменшення кількості венозних судин (у полі зору 3 судини венозного типу).

Забарвлення хромотропом-водним блакитним. Об.10^x, Ок.10^x. Мікрофотографії.

визначення відповідних діапазонів норми відсотку спіральних артерій матки з повною гестаційною перебудовою та кількості венозних судин на одиницю площі гістологічного зрізу матково-плацентарної ділянки.

Перспектива подальших досліджень

Перспективи даного дослідження пов'язані із розкриттям молекулярних та клітинних механізмів порушення дозрівання матково-плацентарної ділянки.

Література. 1. *Гошовська А.В.* Стан інвазивного цитотрофобласта базальної частини плаценти вагітних, хворих

на туберкульоз / *А.В. Гошовська* // Клін. анат. та опер. хір. – 2009.- Т.8, №1. – С 33-36. 2. *Давиденко І.С.* Морфологічна характеристика структур матково-плацентарної ділянки в різні терміни гестації при залізодофіцитній анемії у вагітних / *І. С. Давиденко* // Клін. та експериментал. патол. – 2005.- Т.IV, №3.- 49-53. 3. *Мілованов А. П.* Патологія системи мати-плацента-плід : керівництво [для лікарів] / *А. П. Мілованов*. – М. : Медицина, 1999. – 448 с. 4. *Пат. 60921 А* Україна, МПК А 61 В 10/00, G 01 N 33/48. Спосіб діагностики матково-плацентарної форми недостатності плаценти екстрахоріального типу / *Тюленева О. А.* ; заявник і патентовласник Буковинська держ. мед. академія МОЗ України. - № 2003043588 ; заявл. 21.04.2003 ; опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10. – 2 с. 5. *Тюленева О. А.* Доплерометрична характеристика судинного русла матки при екстрахоріальних плацентах / *О. А. Тюленева* // Клін. та експериментал. патол. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 113 – 115. 6. *Тюленева О. А.* Морфологія кровоносних судин матково-плацентарної ділянки та міометрія при екстрахоріальних плацентах / *О. А. Тюленева, В. М. Завалецький* // Бук. мед.

вісник. – 2004. – Т. 8, № 3 – 4, - С. 229 – 231. 7. *Benirschke K. Pathology of the Human Placenta* / K. Benirschke, P. Kaufmann, R. N. Ваergen. - [5 rd. ed]. – New York : Springer, 2006. – 1050 p. 8. *Placental Bed Disorders. Basic Science and its Translation to Obstetrics* // Ed. by R.Pijnenborg, I.Brosens, R.Romero. - New York: Cambridge university press. - 2010. - 301 p.

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЗРЕЛОСТИ
МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЛИ
ЗАМЕДЛЕННОГО СОЗРЕВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ
ЧЕЛОВЕКА**

И. С. Давиденко, Е. А. Тюленева, А. В. Гошовская

Резюме. Авторы дают гистологические критерии зрелости маточно-плацентарной области. Статья основывается на материале (13-40 недель беременности), который собирался с 1989 г. по 2010 г. с целью накопления достаточного количества наблюдений по отдельным отрезкам гестации для обеспечения необходимой статистической вероятности выводов. Результаты исследований могут быть рекомендованы для диагностики преждевременного или замедленного созревания плаценты человека как проявления хронической недостаточности последа.

Ключевые слова: маточно-плацентарная область, критерии зрелости, диагностика.

**HISTOLOGICAL CRITERIA OF MATURITY OF
UTERO-PLACENTAL REGION FOR THE
DIAGNOSTICS OF PRETERM OR RETARDED
MATURING OF THE HUMAN PLACENTA**

I. S. Davydenko, O. A. Tulienieva, A. V. Goshovska

Abstract. Authors give histological criteria of maturity of the utero-placental region. The article is based on the material (term 13-40 weeks of pregnancy), which was collected from 1989 till 2010 for the aim to accumulate a sufficient quantity of examinations according to the separate intervals of gestation for the guarantee of the necessary statistical validity of the conclusions. The results of this investigation can be recommended for the diagnostics of preterm or retarded maturing of the human placenta as manifestation of afterbirth insufficiency.

Key words: utero-placental region, criteria of maturity, diagnostics.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.23-26.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – д.мед.н. Л.Я. Федонюк

© I. С. Давиденко, О. А. Тюленева, А. В. Гошовська, 2010

А. А. ДарийГосударственный Университет
Медицины и Фармации
им. Н. Тестемицану (Молдова)**ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ТКАНЕВЫХ
СТРУКТУР В СОСУДИСТЫХ
СПЛЕТЕНИЯХ ТРЕТЬЕГО И ЧЕТВЕРТОГО
ЖЕЛУДОЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА****Ключевые слова:** сосудистые
сплетения, мозг головной, микро-
циркуляторное русло, нервный
аппарат**Резюме.** Гистологическими, гистохимическими и электронно-
микроскопическими методами изучены структура, васкуляриза-
ция и нервный аппарат сосудистых сплетений третьего и
четвертого желудочка головного мозга человека. Установлены
структурные особенности кровоснабжения и нервного аппара-
та, который состоит из нервных волокон, пучков и нервных
сплетений.**Вступление**

Исследование посвящено изучению взаимоотношений тканевых структур в сосудистых сплетениях третьего и четвертого желудочков головного мозга, которые являются неотъемлемой частью системы сосудистых сплетений и сосудистого русла мозга.

Особый интерес представляет исследование морфологии сосудистых сплетений у человека [1,3,4,7,8]. Однако, необходимо отметить, что авторы уделяли мало внимания вопросам взаимоотношения сосудов с эпителием и нервными элементами в данных структурах.

Что касается иннервации сосудистых сплетений желудочков головного мозга человека, то этот вопрос сравнительно мало освещен в литературе [2,5], а по сосудистым сплетениям третьего и четвертого желудочков данные, практически, отсутствуют. Лишь разрозненные сведения о морфологии нервного аппарата сосудистых сплетений можно встретить в публикациях, относящихся к изучению иннервации внутричерепных сосудов.

Вопросы взаимоотношений сосудов, эпителия и нервных элементов в составе сосудистых сплетений третьего и четвертого желудочка головного мозга человека остаются мало исследованными, в связи с чем и предпринята попытка гистологическими, гистохимическими и электронно-микроскопическими методами, изучить звенья микроциркуляторного русла сосудистых сплетений данных желудочков головного мозга человека и их взаимодействия с нервными элементами, эпителием и окружающими тканями.

Цель исследования

Установить особенности взаимоотношения эпителия, кровеносного русла и нервных элемен-

тов в сосудистых сплетениях третьего и четвертого желудочка головного мозга человека.

Материал и методы

Сосудистые сплетения желудочков головного мозга человека извлекались в первые 12 часов после смерти для гистологических и гистохимических исследований, а для электронно-микроскопического исследования – в первые 3,5 часа.

Возраст погибших колебался от 4 месяцев до 75 лет.

Гистологические исследования проводились на тотальных препаратах, что позволило получить целостное представление о сосудистом русле, тканевом субстрате и нервном аппарате сосудистых сплетений.

Обсуждение результатов исследования

Микроциркуляторное русло сосудистых сплетений третьего и четвертого желудочка обладает высокой сложностью организации. Кровь поступает в сосудистое сплетение и сосудистую основу четвертого желудочка от ветвей задней нижней мозжечковой артерии. Также в сосудистое сплетение четвертого желудочка поступают ветви от передней нижней мозжечковой артерии, задней спинной артерии и, иногда, от позвоночной артерии. Крыша и сосудистое сплетение третьего желудочка снабжаются кровью из передней ворсинчатой артерии. Другим источником является ветвь задней ворсинчатой артерии.

Задняя ворсинчатая артерия – ветвь верхней мозжечковой артерии, также участвует в кровоснабжении крыши и сосудистого сплетения третьего желудочка мозга.

Затем они разделяются на артериолы которые распространяются в толще сосудистых сплете-

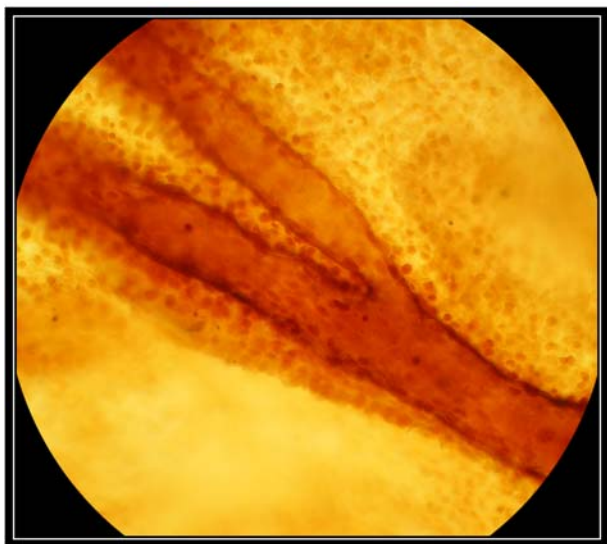


Рис. 1. Мышечная манжетка в местах разветвления артериального звена. Сосудистое сплетение третьего желудочка; Импрегнация солями серебра по Е.И. Рассказовой. X 200

ний. Здесь микрососуды переплетаются и анастомозируют, обеспечивая кровоснабжением всех их отделов. Микроциркуляторное русло сосудистого сплетения составляет большую часть его объема и фактически определяет его функции.

Обязательным компонентом микроциркуляторного русла являются кровеносные капилляры, соединяющие артериоларные и веноулярные отделы. Обращает на себя внимание наличие мышечных манжеток в местах ветвления артериол от материнского ствола (рис. 1).

Капиллярное русло сплетений формирует густую, мелкопетлистую сеть. Отмечается резкая извитость части капилляров, другие характеризуются ровными контурами и широким просветом. Кровеносные капилляры сосудистых сплетений различаются как по диаметру (от 6 до 23 мкм), так и по толщине стенок, подчиняясь общим принципам строения. Некоторые капилляры имеют непрерывный тип эндотелиальной выстилки, другие – выстланы фенестрированными и нефенестрированными эндотелиоцитами.

При изучении капилляров в электронном микроскопе выявляется разнообразие клеток эндотелия и особенности их строения. Ядра клеток овальной или вытянутой формы с неровными краями, хорошо выражено перинуклеарное пространство. Перикарион, который является трофическим центром клетки [6],

содержит обычный набор органелл: комплекс Гольджи, элементы хорошо развитой гранулярной и гладкой эндоплазматической сети, лизосомы, различного вида вакуоли, полисомы и свободные рибосомы. Цитолемма эндотелиоцитов обладает значительной подвижностью, что выражается в образовании волнообразных складок и пальцеобразных выростов. Межэндотелиальные контакты различной длины и формы: преобладают открытые формы соединений в виде сплошных щелей различной ширины между смежными клетками. Базальная мембрана капилляра представлена в виде непрерывного умеренного слоя плотного вещества, которая окутывает его со всех сторон. В местах расположения перicyтов она раздваивается, включая их в свою дубликатуру.

В посткапиллярных венолах эндотелиоциты более короткие и несколько утолщены по сравнению с таковыми в прекапиллярных артериолах и капиллярах.

В прекапиллярных артериолах наблюдается тот же общий план строения. От артериол они отличаются тем, что здесь гладкие миоциты располагаются в один ряд, разделительные мембраны между слоями отсутствуют (рис. 2).

Отмечается увеличение числа микропиноцитозных везикул и микротрубочек эндотелиоцитов. Локальные распределения миоцитов в стенке прекапиллярных артериол ведут к образованию участков, где стенка сосудов представлена одним слоем клеток: покрывающая их базальная мембрана на мышечных участках артериол переходит в околососудистую соединительную ткань.

Интерес представляет вопрос о том, насколько близко подходят прекапиллярные артериолы к эпителиальному покрытию?

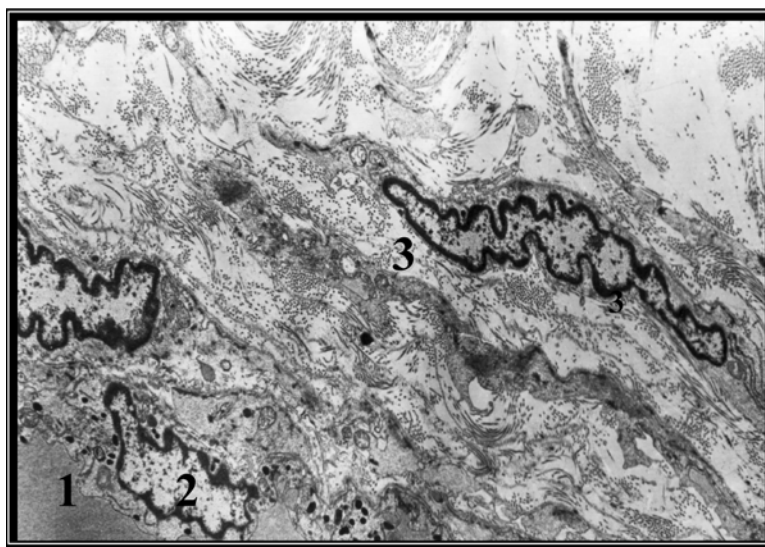


Рис. 2. Строение стенки ворсинчатой артерии. 1- просвет артерии; 2- ядра эндотелиоцитов; 3- гладкомышечная клетка. М.4мес. x3000

До применения электронного микроскопа считалось, что артериола и сопровождающая ее вена локализуются в основании ворсины, в ее ножке. Диаметр артериол колеблется в широких пределах. Наиболее крупные из них входят в основание ворсин. Это сосуды 30-50 мкм в диаметре. Затем кровоток продолжается по прекапиллярным артериолам диаметром 10-15 мкм, которые при вазоконстрикции становились совсем тонкими (до 6 мкм). В таких случаях на импрегнированных и инъецированных препаратах такие сосуды принимались за капилляры.

Между тем, стенка артериолы может вплотную подходить к базальной мембране и к базальному лабиринту эндимы при этом рядом располагаются и истинные капилляры. Слой эпителия охватывает выбухающую поверхность ворсины в том месте, где артериола проходит в краевой зоне. Возможно, что среди капилляров различного диаметра встречаются и такие, которые подходят под определение « маргинальных капилляров», и тогда наличие мышечных клеток в их стенке не позволяют отнести их к артериолам.

Изучение нервного аппарата сосудистых сплетений третьего и четвертого желудочков головного мозга человека проводилось по ходу ворсинчатых артерий, их ветвей и звеньев микроциркуляторного русла. В поле зрения находился и тканевой субстрат этих образований.

Известно, что сосудистые сплетения желудочков головного мозга человека становятся как орган на третьем-четвертом месяце внутриутробного развития, в связи с чем исследование нервного аппарата сосудистых сплетений проводилось начиная с указанного возраста. В адвентициальной оболочке основных ворсинчатых артерий сосудистых сплетений желудочков головного

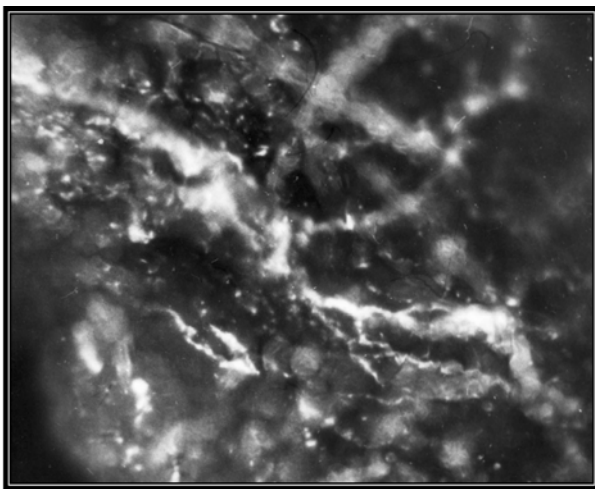


Рис. 3. Адренергические нервные волокна субстрата сосудистого сплетения четвертого желудочка. Метод Фалька-Хилларпа. 10x20

мозга, а также в паравазальном пространстве, выявляются отдельные тонкие нервные пучки и одиночные нервные волокна. Они ориентированы вдоль стенок сосудов, располагаясь в поверхностных частях наружной оболочки сосудов. Пучки разделяются на волокна, но ветвление последних не происходит. В составе пучков и самостоятельно идущих нервных волокон выделяются интенсивно импрегнированные нервные проводники.

В более поздние сроки развития нервный аппарат сосудистых сплетений желудочков головного мозга человека выявляется отчетливо. На стенках главных артерий сплетений определяются 2-3 нервных пучка, состоящие из 4-6 нервных волокон. Для мелких сосудов более типично преобладание отдельных волокон, тянущихся вдоль артериол и повторяющих их ход. В промежутках между сосудами проходят одиночные нервные волокна.

После рождения сосудистые сплетения развиваются быстрыми темпами. Параллельно идет невротизация всей массы органа и сосудов. Нервные элементы локализуются в толще адвентициальной оболочки сосудов и следуют либо в продольном направлении, либо по спирали. Между ними проходят многочисленные тонкие коннективы, образуя мелкопетлистые сплетения вокруг артерий. Стабилизируется пучковая организация нервных волокон на звеньях микроциркуляторного русла и тканевом субстрате. Степень их извитости уменьшается, преобладает равномерное распределение нервных волокон с гладкими контурами, следующих прямолинейно. Отмечается постепенное усиление реакции нервных элементов на кислую фосфатазу, что свидетельствует о высоком уровне обменных процессов (рис. 3).

В зрелом возрасте в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга человека выявлен хорошо развитый нервный аппарат (рис. 4). Нервы могут встречаться непосредственно под базальной мембраной эпителия, вблизи кровеносных сосудов различного калибра вплоть до капилляров, а также в стенке кровеносных сосудов и среди клеточных элементов соединительной ткани. В своем составе нервный аппарат сосудистых сплетений имеет миелиновые и безмиелиновые нервные волокна, которые встречаются повсеместно (рис. 5).

Безмиелиновые нервные волокна расположены либо одиночно, либо группами по несколько аксонов, окруженных отростками леммоцитов, а также вместе с миелиновыми нервными волокнами. Нейролеммоциты плотно охватывают осевые цилиндры, образуя глубокие складки. Хорошо выражены мезаксоны. В аксоплазме четко выяв-

ляются микротрубочки, нейрофиламенты, отдельные митохондрии, элементы агранулярной эндоплазматической сети и различного рода гранулы неодинаковой электронной плотности.

Терминальные отделы аксонов выявлялись как в адвентиции сосудов, так и в строме сплетения, вблизи базальной мембраны эпителиальной выстилки ворсин сплетения, которые встречаются повсеместно в сосудистом сплетении.

Миелиновые нервные волокна в сосудистых сплетениях встречаются как одиночные, так и в составе пучков, окруженных нейролеммой или без таковой. Миелиновая оболочка на поперечных срезах представлена в виде ламеллярных образований округлой или овальной формы. Миелиновые волокна локализуются по ходу сосудов, вплоть до капилляров. Большое количество миелиновых волокон встречается на апикальных частях эпителиальных клеток, проходя на очень близком расстоянии от ресничек и микроворсинок.

Можно полагать, что эти нервные волокна являются представителями поверхностных нервных сплетений тканевого субстрата ворсинчатой части сосудистых сплетений, которые хорошо выявляются при световой микроскопии.

Вывод

В результате исследования в сосудистых сплетениях третьего и четвертого желудочков головного мозга человека, наряду с типичными морфологическими признаками, выявлены морфологические особенности, характеризующие органную специфичность.

Выявлены элементы, выполняющие функцию гематоликворного барьера: эпителий, базальные мембраны, интерстиция.

Установлены условия их взаимодействия и взаимозависимость. Обилие кровеносных капилляров и их близость к эпителию благоприятствуют ликворообразованию. Выраженный микропиноцитоз, фенестрированный тип капилляров и полярное расположение фенестр, с преобладанием их на стороне стенки капилляра, обращенной к эпителию сосудистого сплетения, указывает на активную транспортную функцию.

Нервный аппарат сосудистых сплетений желудочков головного мозга человека хорошо развит. Нейроархитектоника складывается постепенно и обусловлена строением стенок сосудов и их калибром.

Сложность строения нервного аппарата возрастает синхронно с развитием сосудистых сплетений и в своем составе имеет миелиновые и безмиелиновые нервные волокна, свободные нервные окончания. Хорошо развитый афферентный и

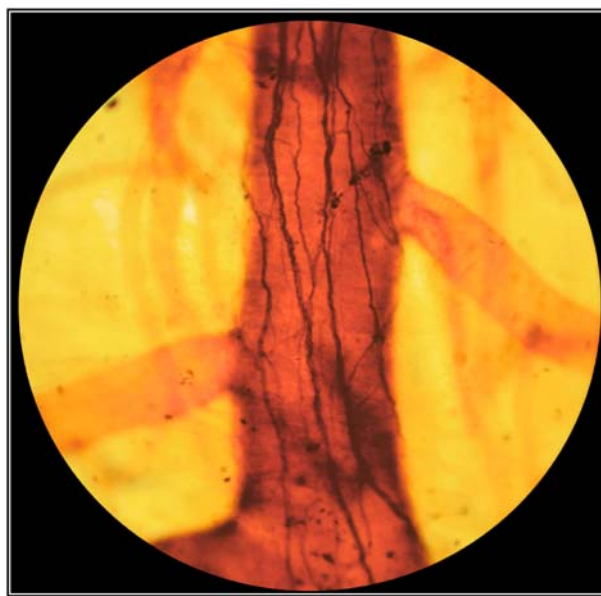


Рис. 4. Нервное сплетение на стенке ворсинчатой артерии третьего желудочка. Импрегнация солями серебра по Е.И. Рассказовой. 10x20



Рис. 5. Миелиновые (1) и безмиелиновые (2) нервные волокна в субстрате сосудистого сплетения. x 15000

эфферентный нервный аппарат сосудистых сплетений, очевидно, принимает активное участие в регуляции функционирования микроциркуляторного русла и ликворообразования.

Перспективы дальнейших исследований

Будет проводиться изучение тканевых и сосудистых структур боковых желудочков мозга человека.

Литература. 1. Бабик Т.М. Изменения тучных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга при атеросклерозе прецеребральных артерий. Бюлет. Экспер. Биол. И медицины., т.140 N7. 2005, июль, стр. 584-87. 2. Бородуля А.А., Плечкова Е.К., Адренергический – симпатический нервный аппарат мозговых артерий и его роль в регуляции мозгового кровообращения. Журн. невропатол. и психиатр. 1977, т.77, вып. 7, с. 975 – 980. 3. Куликов В.В. Функциональная анатомия микроциркуляторного русла сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Арх. анат. 1972, т.62, вып.1, с.46-54. 4. Киктенко А.И., Опыт изучения гематоликворного барьера человека методом ска-

нирующей электронной микроскопии. Журн. невропатол. и психиатр. 1982, т.82, вып.7, с.8-11. 5. Куприянов В.В., Жица В.Т. Нервный аппарат кровеносных сосудов головного мозга. Кишинев, Штиинца, 1975. 6. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.В., Микроциркуляторное русло. М., Медицина, 1975. 7. Korzevskii D.E., Otellin V.A., Morphological basis of development of hemato-liquor barrier of the coroid plexus in prenatal ontogenesis. Zh Evol. Biokim. Fiziol. 2001. Mar – Apr; 37 (2) Russian383-397. 8. Scatt D.E., Van Dyke D.H., Paul W.K. a. Kozlowski G.P. Ultrastructural analysis of the human cerebral ventricular system. The choroids plexus. Cell. Tissue Res. 1974, v.150, N33, p.

ВЗАЄМОВІДНОСИНИ ТКАНИННИХ СТРУКТУР В СУДИННИХ СПЛЕТЕННЯХ ТРЕТЬОГО І ЧЕТВЕРТОГО ШЛУНОЧКІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

А. А. Дарій

Резюме: Гістологічними, гістохімічними і електронно-мікроскопічними методами досліджені структура, васкуляризація і нервовий апарат судинних сплеть третього і четвертого шлуночків головного мозку людини. Установлені структурні особливості кровозабезпечення і нервового апарата, який складається з нервових волокон, пучків і нервових сплеть.

Ключові слова: судинні сплетення, мозок головний, мікроциркуляторне русло, нервовий апарат.

THE INTERELATION OF TISSUE STRUCTURES IN THE CHOROID PLEXUSES OF THIRD AND FOURTH VENTRICLES OF THE BRAIN

A. A. Dariy

Abstract. The structure, microcirculatory net and nervous system of vascular plexus of the three of the four ventricles of human brain have studied by histologic and ultramicroscopical methods. According to investigations the tissular structural particularities of vascular net and choroids plexus innervations with the myelin and amyeline nervous fibres, fascicles and nervous plexuses and nervous endings have been established.

Key words: vascular plexuses, brain, microcirculatory bed, nervous apparatus.

**N. Testemitsu State University of Medicine and
Pharmacy (Moldova)**

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.27-31.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. Ю. Т. Ахтемічук

© А. А. Дарій, 2010

УДК 616.831:547.495.9:616-005.4:616.81:591.4

О. М. Денисюк
Г. І. Степанюк

Вінницький національний медичний
університет ім. М. І. Пирогова

СКРІНІНГ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ ГУАНІДИНУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Ключові слова: гостра ішемія
головного мозку, церебропротек-
торна дія, похідні гуанідину.

Резюме. У досліджах на ненаркотизованих щурах з гострим порушенням мозкового кровообігу встановлено, що похідним гуанідину з лабораторними шифрами ПФ-2, ПФ-4, ПФ-5, ПФ-7 і ПФ-8 в дозі 5 мг/кг внутрішньоочеревинно, як і мексидолу (100 мг/кг внутрішньоочеревинно) притаманний церебропротекторний ефект. Це проявлялося вірогідним зниженням показника летальності в критичний період експерименту та подовженням часу життя тварин у даних умовах експерименту. Найбільш виразний церебропротекторний ефект спостерігався на тлі сполуки з лабораторним шифром ПФ-5.

Вступ

Розповсюдженість захворювань, пов'язаних з цереброваскулярною патологією, за останні роки набула загрозливого масштабу у всьому світі. Щорічно гине близько 16 млн. чоловік від серцево-судинних захворювань, з яких приблизно 5 млн. смертей пов'язані з інсультами [9]. Ця проблема досить гостра і в нашій країні. За даними офіційної статистики МОЗ України, щорічно реєструється близько 100 тис. інсультів [3].

Слід підкреслити, що інсульти є провідною причиною госпіталізації та інвалідизації не тільки серед осіб старшої вікової групи: третю частину хворих складають люди працездатного віку. При цьому до праці повертається лише кожний п'ятий постраждалий. Не більше 10-20% серед тих, що вижили, зберігає рівень повсякденної активності, який був у них до захворювання [4, 5].

Таким чином, підвищення ефективності профілактики і лікування інсультів є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у всьому світі, в т.ч. і в Україні.

На сьогоднішній день для корекції порушень мозкового кровообігу використовують широкий спектр лікарських засобів, які, на жаль, не завжди задовольняють лікарів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів [1, 2]. Тому актуальною проблемою фармакології є пошук хімічних сполук, спроможних стати основою для створення більш ефективних та безпечних церебропротекторів.

У цьому плані нашу увагу привернула відносно нова група препаратів із судинорозширюючою дією - активатори калієвих каналів, які використовуються як гіпотензивні, антиангі-

нальні і кардіопротекторні засоби [6, 8, 10]. Враховуючи вазодилатуючий ефект цих препаратів є цікавим дослідження їх ефективності при ішемічних ушкодженнях головного мозку. Для дослідження взято 9 нових речовин похідних гуанідину з лабораторними шифрами ПФ-1 - ПФ-8 та ПФ-10, синтезованих в Інституті органічної хімії НАН України.

Мета дослідження

Встановити наявність та ступінь церебропротекторної дії у досліджуваних сполук при експериментальній гострій ішемії головного мозку, виявити сполуку-лідера, придатну для подальшого поглибленого вивчення її фармакологічних властивостей.

Матеріал і методи

Досліди проведено на 110 нелінійних щурах обох статей масою тіла 160-200 г, розподілених на 11 груп по 10 тварин у кожній. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) моделювали шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій у ненаркотизованих тварин. Попередньо (за 24 год до експерименту) під каліпсоловим (10 мг/кг внутрішньоочеревинно) наркозом під зазначені судини було підведено лігатури. Як референс-препарат використовували мексидол у дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно в терапевтично ефективній дозі, запозиченій із літератури [7]. Тварини контрольної групи отримували внутрішньоочеревинно еквівалентну кількість ізотонічного розчину хлориду натрію. Скрінінг церебропротекторних властивостей проводили при одноразовому профілактичному введенні сполук за 60

хв до моделювання патологічного стану в дозі 5 мг/кг внутрішньоочеревинно з подальшим спостереженням за тваринами протягом трьох діб. Критерієм ефективності було зниження (у %) показника летальності шурів відносно контролю та референс-препарату.

Обговорення результатів дослідження

Результати скрінінгового дослідження фармакопрофілактичної ефективності похідних гуанідину в умовах двобічної оклюзії загальних сонних артерій показали, що більшість досліджуваних речовин проявляють протиішемічну активність різного ступеня, яка проявляється зменшенням відсотку летальності шурів у порівнянні з контролем та відстроченням часу загибелі тварин.

Із даних, наведених в таблиці, видно, що більше половини (60%) шурів контрольної групи загинули через 4 год після моделювання ГПМК, що можна вважати критичним періодом експерименту. У подальшому показник летальності зростав в цій групі і на 24 год спостереження становив 100%. Ці два моменти досліду і стали опорними в порівнянні церебропротекторної активності досліджуваних сполук і референс-препарату.

Серед похідних гуанідину при профілактичному внутрішньоочеревинному введенні найбільш ефективними в критичний період досліду виявилися сполуки з лабораторними шифрами ПФ-4 та ПФ-5: вони повністю захищали шурів від загибелі: всі тварини залишилися живими. Дещо менша ефективність у критичний період досліду відмічена під дією сполук із лабораторними шифрами ПФ-2, ПФ-7, ПФ-8: показник летальності в них, як і в препараті порівняння мексидолу, становив 10%, проти 60% у контролі. На відміну від цього суттєвих змін показника летальності порівняно з контрольною групою на тлі введення сполук з

лабораторними шифрами ПФ-1 та ПФ-3 не відбувалося, що може свідчити про відсутність у них церебропротекторного ефекту в зазначених дозах.

На наявність церебропротекторного ефекту в сполук ПФ-4, ПФ-5, ПФ-7 та ПФ-8, як і в мексидолу, вказувала також їх спроможність подовжувати тривалість життя шурів із ГПМК. Так, якщо в контролі 100% тварин ГПМК загинуло протягом першої доби спостереження, то на тлі вказаних похідних гуанідину та референс-препарату частина тварин зберігала життєдіяльність до третьої доби експерименту.

При цьому найбільш виразна захисна дія на ішемізований мозок відмічена на тлі сполуки ПФ-5, яка співставлялася з мексидолом як за спроможністю запобігати летальності в критичний період експерименту, так і за здатністю збільшувати тривалість життя шурів зі ГПМК. Тому сполуку ПФ-5 можна вважати сполукою-лідером серед досліджуваних похідних гуанідину.

Характеризуючи результати проведеного дослідження можна зазначити, що похідним гуанідину, як і мексидолу, притаманна церебропротекторна активність, що проявляється зниженням показника летальності в критичний період експерименту та подовженням тривалості життя тварин з ГПМК. Захисна дія на ішемізований мозок найбільшою мірою відмічалася під впливом сполуки з лабораторним шифром ПФ-5, під дією якої, як і під впливом референс-препарату, повністю профілактувалась летальність шурів у критичний період та максимально збільшувалась тривалість життя тварин у заданих умовах експерименту. Співставляючи дози сполуки ПФ-5 та мексидолу, в яких проявлялася захисна дія на ішемізований мозок, можна зазначити, що вказане похідне гуанідину у 20 разів активніше за референс-препарат.

Таблиця

Вплив похідних гуанідину та мексидолу на летальність ненаркотизованих шурів з гострим порушенням мозкового кровотоку (n=10)

Сполука	Доза, мг/кг	Відсоток летальності шурів у різний час (год)								
		1	2	4	6	8	12	24	48	72
Контроль		10	40	60	60	70	90	100	100	100
ПФ-1	5,0	0	30	50	60	60	100	100	100	100
ПФ-2	5,0	0	0*	10*	20*	50	60*	90	100	100
ПФ-3	5,0	10	10*	40	50	60	70	90	100	100
ПФ-4	5,0	0	0*	0*	20*	50	70	80	90	100
ПФ-5	5,0	0	0*	0*	10*	20*	30*	40*	70*	100
ПФ-6	5,0	0	10*	30*	40	40*	60*	80	100	100
ПФ-7	5,0	10	10*	10*	20*	30*	50*	70	90	100
ПФ-8	5,0	0	10*	10*	20*	40*	60*	70*	80	100
ПФ-10	5,0	10	20	30*	50	70	80	90	100	100
Мексидол	100,0	0	0*	10*	10*	10*	20*	40*	60*	100

Примітка. * - статистично вірогідний результат відносно контролю (p≤0,05)

Висновки

1. Новим похідним гуанідину, притаманна церебропротекторна активність.

2. Сполукою-лідером серед досліджуваних похідних гуанідину є ПФ-5 (5 мг/кг внутрішньоочеревинно), яка повністю профілактує летальність щурів із ГПМК у критичний період експерименту та найбільшою мірою подовжує тривалість життя тварин. При цьому вказана сполука співставляється з мексидолом (100 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Перспективи подальших досліджень

Похідне гуанідину з лабораторним шифром ПФ-5 представляє інтерес для подальшого всебічного поглибленого вивчення його фармакологічних властивостей із метою створення на його основі нового церебропротекторного засобу.

Література. 1. Бурчинський С. Г. Ризики ноотропної фармакотерапії та можливості їх запобігання / С. Г. Бурчинський // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2008. - №1-3. - С. 26-30. 2. Вінничук С. М. Нейропротекція в гострий період мозкового інсульту: аналіз причин нефективності нейропротекторів при клінічних випробуваннях / С. М. Вінничук // Укр. мед. часопис. - 2008. - №3(65). - С. 4-13. 3. Волошин П. В. Аналіз поширеності та захворюваності в нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Международный неврол. журнал. - 2006. - № 3(7). - С. 9-13. 4. Зербіно Д. Д. Гострі порушення мозкового кровообігу у чоловіків віком до 50 років: етіологія та морфогенез / Д. Д. Зербіно, Н. З. Гринчишин, І. І. Цюк // Укр. мед. часопис. - 2008. - № 1 (63). - С. 83-87. 5. Зозуля І. С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему / І. С. Зозуля, О. П. Мошенська // Укр. мед. часопис. - 2009. - № 4(72). - С. 67-73. 6. Лимаренко І. В. Біохімічні аспекти активації АТФ-залежних калієвих каналів судин та кардіоміоцитів / І. В. Лимаренко // Бук. мед. вісник. - 2005. - Т. 9., №2, - С. 152?153. 7. Ходаківський О. А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно)-хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О. А. Ходаківський - Одеса, 2009. - 22 с. 8. Влияние нового комбинантного активатора калиевых каналов Адвокарда на толерантность к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. А. Ишук [и др.] // Кровообіг і гемостаз. - 2008. - №3. - С.67-72. 9. Захаров В. В. Лечение ишемического инсульта / В. В. Захаров // Международный неврологический журнал. - 2007. - №2(12). - С. 129-135. 10. Сиренко Ю. Н.

Место левосимендана в современном лечении сердечной недостаточности / Ю. Н. Сиренко // Острые и неотложные состояния в практике врача. - 2006. - № 1. - С. 2-7.

СКРИНИНГ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. М. Денисюк, Г. И. Степанюк

Резюме. В опытах на ненаркотизированных крысах с острым нарушением мозгового кровообращения установлено, что производным гуанидина с лабораторными шифрами ПФ-2, ПФ-4, ПФ-5, ПФ-7 и ПФ-8 в дозе 5 мг/кг внутривнутрино, как и мексидола (100 мг/кг внутривнутрино) присущ церебропротекторный эффект. Это проявлялось достоверным снижением показателя летальности в критический период эксперимента и удлинением времени жизни животных в данных условиях эксперимента. Наиболее выраженный церебропротекторный эффект наблюдался на фоне вещества с лабораторным шифром ПФ-5.

Ключевые слова: острая ишемия головного мозга, церебропротекторное действие, производные гуанидина.

SKRINING OF CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY IN THE ROW OF NEW GUANIDINE DERIVATES ON THE MODELS OF SEVERE CEREBRAL ISCHEMIA

O. M. Denysiuk, G. I. Stepaniuk

Abstract. In experiments on nonnarctotized rats with stroke it has been established, that to the derivatives of guanidine with the laboratory codes of PF-2, PF-4, PF-5, PF-7 and PF-8 in a dose 5 mg/kg intraperitoneal, as well as mexidol (100 mg/kg intraperitoneal) a cerebroprotective effect is inherent. It has been shown by statistical meaningful lowering of lethality index among rats within the critical period of experiment and lengthening of the life time of animals under given experiment. The most expressive cerebroprotective effect was observed against a background of connection with the laboratory code of PF-5.

Key words: acute cerebral ischemia, cerebroprotective effect, guanidine derivatives.

Vinnitsia National Medical University named after M.Y. Pyrogov (Vynnytsia)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.32-34.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. І. І. Заморський

© О. М. Денисюк, Г. І. Степанюк, 2010

УДК 616.2-053.32:613.952

*Т. М. Клименко,
Л. А. Левченко*
О. В. Воробьёва*
Е. М. Дутов**
И. Г. Герасимов**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАСОЙ ТЕЛА

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
*Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького
**Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское объединение

Ключевые слова: недоношенные
новорожденные, шкалы Апгар и
Доунса, корреляция

Резюме. На основании корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между гестационным возрастом (ГВ), оценками по шкалам Апгар и Downes и рН у недоношенных новорождённых. Значения коэффициентов корреляций составили: между оценками по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни ($r = 0,96$, $p < 0,001$), между ГВ и оценкой по шкале Апгар на 1-й мин $r = 0,78$ ($p < 0,001$) или на 5-й мин $r = 0,79$ ($p < 0,001$), между оценками по шкалам Downes и Апгар на 1-й мин $r = -0,86$ ($p < 0,001$) или на 5-й мин $r = -0,88$ ($p < 0,001$), между оценкой по шкале Апгар на 1-й мин и рН $r = 0,90$ ($p < 0,001$).

Введение

Недоношенные новорождённые – одна из важнейших проблем здравоохранения во всём мире. Это связано с высокой смертностью, стоимостью медицинской помощи преждевременно родившимся детям, их инвалидизацией в последующем. Особого внимания среди недоношенных новорождённых заслуживают дети с «очень низкой массой тела при рождении», имеющие вес менее 1500 г и «экстремально низкой массой тела при рождении» – вес менее 1000 г [1, 5].

Первоначальным звеном в оценке тяжести состояния и асфиксии новорождённых выступает шкала Апгар, данные кислотно-основного равновесия и газов крови [1, 3]. Известно, что гипоксия и ацидоз вызывают отек легочного интерстиция, а при прогрессировании – альвеолярный отек, который замедляет синтез сурфактанта [4]. На этом фоне усиливаются дыхательные расстройства, развивается респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) и возникает необходимость в искусственной вентиляции легких. Приведенные патофизиологические процессы особенно характерны для недоношенных новорождённых. Однако нужно учитывать, что исследования кислотно-основного состояния не всегда доступны для I и II уровней родовспомогательных учреждений и поэтому для них остаётся актуальным вариант оценки тяжести состояния новорождённых по шкале Апгар и др. данным. Мнения специалистов-неонатологов относительно

значимости и целесообразности её использования для маловесных детей противоречивы [1, 2, 6]. Поэтому в настоящей работе проведен анализ корреляционных зависимостей между оценками по шкале Апгар и выборочными показателями, указывающими на тяжесть состояния глубоко-недоношенного ребенка.

Цель исследования

Определение эффективности клинической оценки тяжести состояния недоношенных новорожденных путем выявления взаимосвязи между шкалой Апгар, рН пуповинной крови, общим состоянием и степенью дыхательных расстройств.

Материал и методы

Проанализированы 123 случая болезни недоношенных новорождённых с РД, из которых I группу составили 35 детей с внутриутробной пневмонией (ВУП); II группу – 43 ребёнка с РДСН и III группу – 44 с ВУП и РДСН (ВУП+РДСН). В контрольную группу вошли 10 «условно здоровых» недоношенных новорождённых, находящихся на совместном пребывании с матерью и получающих грудное кормление по требованию. Распределение детей по исследуемым группам представлено в таблице 1.

Всем новорождённым в родильном зале по показаниям проводилась первичная помощь согласно общепринятым алгоритмам [2], оценка по шкале Апгар (на 1-й и 5-й мин). В последующем

Таблица 1

Распределение недоношенных новорождённых по группам

ГВ, нед.	Масса, г	Контроль	ВУП	РДСН	ВУП+РДСН
22 – 28	900±210	–	–	11	10
29 – 31	1400±300	–	–	12	11
32 – 34	2000±330	–	13	10	12
35 – 36	2200±340	10	12	10	12

для оценки тяжести дыхательных расстройств использовали шкалу Downes. Забор крови производили из артерии пуповины сразу же после рождения. Измеряли рН и газы крови с помощью ионоселективного ионизатора электролитов и газов крови «Easy Blood Gas» (США). Рассчитывали среднее и стандартное отклонение, проводили корреляционный анализ с помощью пакета программ «STATISTICA». Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с доверительной вероятностью $P = 0,95$ ($p < 0,05$).

Осуждение результатов исследования

В группе контроля оценка по шкале Аргар на 1-й мин составила $6,8 \pm 0,58$ балла, на 5-й мин – $7,9 \pm 0,67$ балла и рН пуповинной крови – $7,16 \pm 0,006$, что практически в 2 раза превышало значения этих же показателей при сроках гестации 22 – 31 нед. ($p < 0,05$) или 32 – 34 нед. ($p < 0,1$). Полученные показатели в группе «условно-здоровых» недоношенных новорожденных оптимальны и свидетельствуют о достаточных адаптационных резервах.

Средние значения массы тела при рождении и оценка на 1-й мин жизни по шкале Аргар недоношенных новорожденных в исследуемых группах при разных сроках гестации представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что значения оценки по шкале Аргар на 1-й мин жизни в исследуемых группах достоверно ниже, чем в контроле. Отмечено, что с уменьшением ГВ и массы тела новорождённых, стабильно снижались значения шкалы Аргар. Наименьшие суммы баллов наблю-

дались в III группе, при сочетанной патологии (ВУП+РДСН) у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (табл. 2).

Анализируя таблицу, обращало внимание достоверное снижение оценки по шкале Аргар у недоношенных новорождённых с одинаковым ГВ, но с различной патологией. При ГВ = 32 – 34 нед. оценка по шкале Аргар на 1-й мин при ВУП в среднем была равна $5,6 \pm 0,74$, при РДСН – $5,0 \pm 0,85$, а при сочетании ВУП + РДСН она составляла самый низкий балл – $4,3 \pm 0,90$ (табл. 2).

Корреляционный анализ показал, что у недоношенных новорождённых имела место прямая зависимость между оценкой по шкале Аргар на 1-й и 5-й мин жизни ($r = 0,96$, $p < 0,001$), в том числе и у детей с очень низкой массой тела. Чем ниже оценка по шкале Аргар на 1-й мин, тем ниже этот показатель на 5-й мин, и наоборот. Графически обсуждаемая взаимосвязь представлена на рисунке.

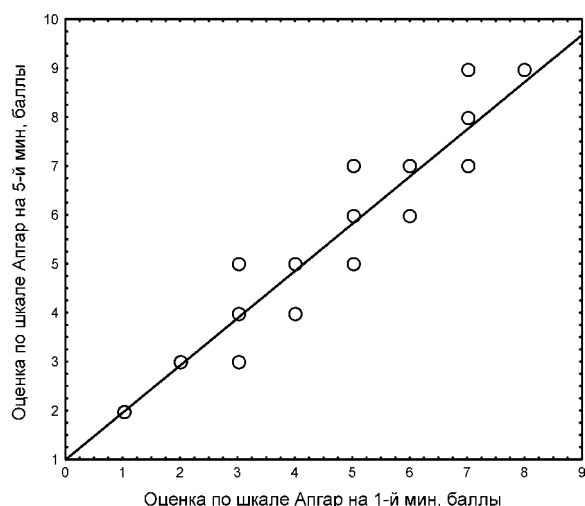


Рис. 1. Корреляционная зависимость оценки по шкале Аргар на 1-й и 5-й минутах жизни у недоношенных новорожденных

У недоношенных новорожденных коэффициент корреляции между ГВ и оценкой по шкале Аргар на 1-й мин составлял $r = 0,78$ ($p < 0,001$), а между ГВ и оценкой по шкале Аргар на 5-й мин – $r = 0,79$ ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о прямой зависимости между обсуждаемыми показателями: чем ниже ГВ, тем ниже оценка по шкале Аргар, и наоборот.

Для объективной оценки состояния недоношенных новорожденных при рождении исследовали уровень рН пуповинной крови. Результаты представлены в табл. 3.

Наибольшие изменения рН в сторону метаболического ацидоза установлены во II и III группах недоношенных новорождённых. При этом чем меньше ГВ и оценка по шкале Аргар, тем более

Таблица 2

Оценка по шкале Аргар на 1-й мин жизни у недоношенных новорожденных в зависимости от ГВ и массы тела ($M \pm m$),*

ГВ	Масса	ВУП	РДС	ВУП+РДС	Контроль
22 – 28	900±210	–	$3,7 \pm 0,50$	$2,6 \pm 0,93$	–
29 – 31	1400±300	–	$4,5 \pm 0,58$	$3,6 \pm 0,84$	–
32 – 34	2000±330	$5,6 \pm 0,74$	$5,0 \pm 0,85$	$4,3 \pm 0,90$	–
35 – 36	2200±340	$6,3 \pm 0,50$	$5,6 \pm 0,58$	$5,1 \pm 0,58$	$6,8 \pm 0,58$

Примечание. * - значения всех показателей при ГВ 35 – 36 нед. больше, чем при сроках гестации 22 – 28 нед. ($p < 0,05$)

выражен патологический сдвиг в сторону ацидоза (табл. 3). Коэффициент корреляции между значениями рН и оценкой по шкале Аргар на 1-й мин в этих группах составлял $r = 0,90$ ($p < 0,001$).

Полученные результаты сдвига рН диагностируют тяжесть состояния новорождённых и помогают предположить прогноз течения перинатальной патологии. Известно, что ацидоз тормозит синтез сурфактанта, который вообще прекращается при рН крови ниже 7,15 – 7,20. Опасность для жизни новорожденного возникает при рН ниже 7,0 [4]. В группе маловесных детей с сочетанной патологией (III группа), по результатам наших исследований, были выявлены наиболее тяжелые сдвиги рН в сторону патологического ацидоза: при ГВ = 29 – 31 нед. составил рН - 6,99±0,009, а при ГВ = 22 – 28 нед. - 6,92±0,007.

Поскольку всем недоношенным новорожденным проводилась оценка тяжести дыхательных нарушений по шкале Downes, нами проведен корреляционный анализ зависимости баллов шкалы Аргар со шкалой Downes. Значения коэффициентов корреляции составили $r = -0,86$ ($p < 0,001$) на 1-й мин и $r = -0,88$ ($p < 0,001$) на 5-й мин жизни. Полученные данные свидетельствуют о том, что чем ниже оценка по шкале Аргар, тем выше оценка по шкале Downes (тем тяжелее дыхательные расстройства и общее состояние больного), и наоборот.

Вывод

В ходе проведенной работы были выявлены значимые корреляционные связи у недоношенных новорождённых с очень низкой массой тела, подтверждающие прямую зависимость низкой оценки по шкале Аргар с выраженным тяжелым ацидозом. Доказана обратная корреляционная зависимость высоких баллов по шкале Downes с низкими баллами по шкале Аргар. На наш взгляд, шкала Аргар является достоверным критерием оценки общего состояния недоношенного новорожденного, является доступным и простым указателем алгоритма действия неонатолога при оказании интенсивной помощи ребёнку, особенно в родовспомогательных учреждениях I и II уровней.

Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение эффективности клинической оценки тяжести состояния недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела.

Литература. 1. Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. – Наказ № 584 від 29.08.06 р. МОЗ України. – 41 с. 2. Про затвердження клінічного протоколу з Первинної реанімації та після реанімаційної допомоги новонародженим. – Наказ № 312 від 08.06.07 р. МОЗ України. – 53 с. 3. Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами. – Наказ № 484 від 21.08.08 р. МОЗ України. – 57 с. 4. Amirkhanian J.D. The influence of pH on surface properties of lung surfactants / J.D.

Показатели рН пуповинной крови недоношенных новорожденных (M±m)*

ГВ	ВУП	РДС	ВУП+ РДС	Контроль
22 – 28	–	7,02± 0,008	6,92± 0,007	
29 – 31	–	7,05± 0,007	6,99± 0,009	
32 – 34	7,09± 0,008	7,07± 0,009	7,03± 0,008	
35 – 36	7,14± 0,007	7,11± 0,006	7,08± 0,009	7,16± 0,006

Примечание. * - значения всех показателей при ГВ 35 – 36 нед. больше, чем при сроках гестации 22 – 28 нед. ($p < 0,05$)

Amirkhanian, T.A. Merrit // Lung. – 1995. – № 173. – P. 243 – 254. 5. Jaillard S. Higher risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn after cesarean / S. Jaillard, V. Houfflin – Debarge, L. Storme // J. Perinat Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 538 – 539. 6. Mclean C. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant / C. Mclean, D. Ferriero // Semin. Perinatol. – 2004. – Vol. 28, № 6. – P. 425 – 432.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДУЖЕ НИЗЬКОЮ МАСОЮ ТІЛА

Т. М. Клименко, Л. А. Левченко,
О. В. Воробйова, Е. М. Дутов, І. Г. Герасимов

Резюме. На підставі кореляційного аналізу виявлені взаємозв'язки між гестаційним віком (ГВ), оцінками за шкалами Аргар і Downes та рН у недоношених новонароджених. Значення коефіцієнтів кореляцій склали: між оцінками за шкалою Аргар на 1-й і 5-й хв життя ($r = 0,96$, $p < 0,001$), між ГВ та оцінкою за шкалою Аргар на 1-й хв $r = 0,78$ ($p < 0,001$) або на 5-й хв – $r = 0,79$ ($p < 0,001$), між оцінками за шкалами Downes і Аргар на 1-й хв $r = -0,86$ ($p < 0,001$) або на 5-й хв та $r = -0,88$ ($p < 0,001$), між оцінкою за шкалою Аргар на 1-й хв та рН і $r = 0,90$ ($p < 0,001$).

Ключові слова: недоношені новонароджені, шкали Аргар і Доунса, кореляції.

EFFICIENCY OF THE CLINICAL ESTIMATION OF THE CONDITION OF PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW WEIGHT

T. M. Klimentko, L. A. Levchenko,
O. V. Vorobyova, E. M. Dutov, I. G. Gerasimov

Abstract. On the basis of the analysis correlations between the gestational age (GA), evaluations according to the Apgar and Downs scales and PH in premature newborns. The values of correlation coefficients made up: between evaluations based on the Apgar scale in the 1st and 5th min of life ($r = 0,96$, $p < 0,001$), between the GA and a value on Apgar scale in 1st min $r = 0,78$ ($p < 0,001$) or in 5th min – $r = 0,79$ ($p < 0,001$), between evaluations on Downes and Apgar scales in 1st min $r = -0,86$ ($p < 0,001$) or in 5th min and $r = -0,88$ ($p < 0,001$), between an evaluation according to the Apgar scale in 1st min both pH and $r = 0,90$ ($p < 0,001$).

Key words: premature newborns, Apgar and Downes scales, correlations.

Medical Academy of Post-Graduate Education (Kharkiv)
M.Gorkyi National Medical University (Donets'k)
Regional Clinical Territorial Medical Association (Donets'k)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34).-P.35-37.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. Ю. Д. Годованець

© Т. М. Клименко, Л. А. Левченко,

О. В. Воробйова, Е. М. Дутов, І. Г. Герасимов

УДК 616:34:008:97:616:233-007.271]:616.155.32:577.15

Г. Д. Коваль
Л. Я. Федонюк

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ВПЛИВ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА НА АКТИВНІСТЬ КАСПАЗИ-8 І КАСПАЗИ-3 У ЛІЗАТІ ЛІМФОЦИТІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, дисбіоз, лімфоцити, апоптоз, імунodefіцит.

Резюме. Проведено дослідження активності каспаз у лізаті лімфоцитів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із порушенням мікробіоценозу кишечника з метою визначення ролі апоптозу лімфоцитів у механізмах розвитку Т-клітинного дефіциту. Показано, що при дисбіозі III ступеня спостерігається зниження кількості $CD3^+$ - і $CD8^+$ -клітин, а у пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника IV ступеня в периферійній крові зменшується рівень лімфоцитів фенотипів - $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, що супроводжується пригніченням реакції бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на ФГА. Активність каспази-8, каспази-3 та каспази-1 у лізаті лімфоцитів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень набуває високих величин при дисбіозі III і IV ступеней.

Вступ

Літературні дані свідчать, що наявність фонового дисбіозу кишечника асоціюється з важким клінічним перебігом хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) [1]. Доведено, що порушення мікробіоценозу кишечника при ХОЗЛ корелюють зі змінами функціонування імунної системи [2]. Результати імунологічного обстеження свідчать, що у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом кишечника має місце більш низький рівень $CD3^+$ -лімфоцитів і проліферативної відповіді лімфоцитів на Т-клітинні мітогени за тестом реакції бласттрансформації лімфоцитів з ФГА, ніж у клінічних групах хворих без супутнього дисбіозу. Окрім того, для хворих на ХОЗЛ із дисбіозом характерним є зниження рівня в крові $CD8^+$ -лімфоцитів при загостренні запального процесу в бронхах, тоді як у хворих на ХОЗЛ без супутнього дисбіозу кишечника рівень клітин із фенотипом $CD3^+CD8^+$ не змінюється. Отримані результати пояснюються з позицій міграції визначених клонів Т-лімфоцитів in loco morbi, що визначає переважну запальну інфільтрацію бронхів $CD8^+$ -лімфоцитами при ХОЗЛ, яка є типовою для цього захворювання. Проте, якщо при ХОЗЛ без супутнього дисбіозу міграція певних клонів лімфоцитів, що визначає характер запального процесу в бронхах, не супроводжується відповідним їх зниженням в периферійній крові, то при наявності дисбіозу кишечника це зниження є відображенням вираженого імунного дисбалансу, проявом більш значної тимічної недостатності [1].

© Г. Д. Коваль, Л. Я. Федонюк, 2010

Мета дослідження

Визначити роль апоптозу лімфоцитів у механізмах розвитку Т-клітинного дефіциту у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із порушенням мікробіоценозу кишечника.

Матеріал і методи

Обстежено 98 хворих на хронічні обструктивні захворювання легень віком від 17 до 75 років. Серед них жінок – 41, чоловіків – 57. Методом мікробіологічного аналізу у 12 пацієнтів діагностовано нормоценоз кишечника (1 група), у 11 осіб – дисбіоз I ступеню (2 група), у 15 хворих – дисбіоз II ступеню (3 група), у 23 осіб – дисбіоз III ступеню (4 група), у 37 хворих – дисбіоз IV ступеню (5 група). Групу контролю склали 17 практично здорових осіб віком від 17 до 70 років. Хронічні обструктивні захворювання легень діагностували на підставі аналізу клінічного перебігу захворювання та результатів спірографічного обстеження (прогресуюче зниження показників тесту Тіфно) [3]. Лікування хворих на ХОЗЛ проводили за загальноприйнятою методикою.

Для оцінки стану клітинного імунітету проводили визначення субпопуляцій лімфоцитів за кластерами детермінації $CD3^+$, $CD4^+$ $CD8^+$ із використанням панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних диференційованих антигенів серії LT НПО “Сорбент” (Росія). Препарати досліджували на люмінесцентному мікроскопі “МЛ-2” (Росія). Реакцію бластної трансформації лімфоцитів проводили з використанням в якості Т-клі-

тинного мітогену фітогемаглютиніну. Активність каспази-3 і каспази-8 визначали в лізаті лімфоцитів (10^5 /мл), який отримували методом заморожування-розморожування після виділення лімфоцитів із периферійної крові за допомогою центрифугування на градієнті щільності фіколверографіну. У роботі використовували реактиви фірми BioVision (США) з реєстрацією показників на мультискані «Уніплан-М» (Росія). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за програмою «BioStat» [4].

Обговорення результатів дослідження

Кількість $CD3^+$ -клітин у крові хворих на ХОЗЛ з нормоценозом та дисбіозом I і II ступенів не відрізнялася від контрольних показників (табл. 1).

Водночас у пацієнтів з порушенням мікробіоценозу кишечника III і IV ступенів спостерігалось зменшення кількості Т-лімфоцитів у периферійній крові відносно контролю відповідно на 12,8 і 27,3%. У хворих на ХОЗЛ із дисбіозом III ступеня вміст у крові $CD3^+$ -клітин був на 11,2% меншим, ніж у пацієнтів з нормоценозом. У разі порушення видового складу кишкової мікрофлори IV ступеня рівень Т-лімфоцитів у периферійній крові був найнижчим, складаючи 72,7% від контролю, 74,0% - від даних у пацієнтів з нормоценозом та 75,3, 80,5 і 83,3% - від такого у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом I, II і III ступенів, відповідно. Вміст у крові $CD4^+$ -клітин відповідав конт-

рольним величинам у хворих усіх досліджуваних груп за виключенням пацієнтів з дисбіозом IV ступеню, в яких спостерігалось зменшення кількості $CD4^+$ -лімфоцитів відносно контролю на 27,8%, а в порівнянні з показниками у хворих на ХОЗЛ із нормоценозом та з дисбіозом I, II і III ступенів - на 26,5, 26,4, 26,5 і 19,6%, відповідно. Кількість у периферійній крові $CD8^+$ -лімфоцитів не змінювалася у пацієнтів із нормоценозом та у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом I і II ступенів, тоді як у пацієнтів із порушенням видового складу кишкової мікрофлори III і IV ступенів вміст у крові $CD8^+$ -клітин достовірно знижувався. Останній у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом III ступеня був на 23,2% меншим за контроль і на 23,3, 19,0 і 17,4% нижчим за рівень $CD8^+$ -лімфоцитів у пацієнтів із нормоценозом та дисбіозом I і II ступенів. Найменший рівень $CD8^+$ -клітин спостерігався у хворих із дисбіозом IV ступеню, який складав від контролю лише 66,9%, а від показників у пацієнтів із нормоценозом та у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом I, II і III ступенів - відповідно 66,9, 70,6, 72,0 і 87,2%. Не дивлячись на зменшення кількості як $CD4^+$ -, так і $CD8^+$ -клітин, імунорегуляторний індекс у жодній із досліджуваних груп хворих достовірних змін не зазнавав. Отримані результати узгоджуються з даними літератури [1].

Для визначення механізмів встановленого послаблення клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом проведено дослідження апоптозу лімфоцитів, ефекторами якого є каспази, зок-

Таблиця 1

Вміст Т-лімфоцитів та їх субкласів у крові хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із різним ступенем дисбіозу ($x \pm Sx$)

Групи хворих	$CD3^+$ %	$CD4^+$ %	$CD8^+$ %	$CD4^+/CD8^+$
Контроль, n=17	67,53±2,16	46,12±1,96	22,82±1,49	2,14±0,15
1 група, n=12	66,33±2,71	45,33±2,63	22,83±1,79	2,11±0,20
2 група, n=11	65,18±3,16	45,27±3,03	21,64±1,24	2,17±0,21
3 група, n=15	60,93±2,69	45,33±2,65	21,20±1,15	2,26±0,21
4 група, n=23	58,89±2,16 p<0,01 p ₁ <0,05	41,42±1,94	17,52±0,96 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02 p ₃ =0,02	2,60±0,19
5 група, n=37	49,08±1,58 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	33,32±1,75 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001 p ₄ <0,01	15,27±0,59 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,05	2,31±0,16

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів I групи; p₂ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p₃ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p₄ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; n - число спостережень

Таблиця 2

Активність каспаз в лізаті лімфоцитів хворих на хронічні обструктивні захворювання легень з різним ступенем дисбіозу ($\bar{x} \pm Sx$)

Групи хворих	Каспаза-8 UE/ml	Каспаза-3 UE/ml	Каспаза-1 UE/ml
Контроль, n=17	1,005±0,092	0,812±0,078	0,502±0,054
1 група, n=12	1,036±0,151	0,987±0,132	0,722±0,109
2 група, n=11	1,090±0,129	0,902±0,120	0,793±0,119 p<0,02
3 група, n=15	1,213±0,115	1,047±0,109	0,886±0,103 p<0,01
4 група, n=23	1,422±0,094 p<0,01 p ₁ <0,05 p ₂ =0,05	1,260±0,091 p<0,001 p ₂ <0,05	1,112±0,086 p<0,001 p ₁ =0,01 p ₂ <0,05
5 група, n=37	1,967±0,097 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	1,903±0,088 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	1,680±0,080 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001

Примітка. p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p₂ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p₃ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p₄ - ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; n - число спостережень

рема каспаза-8 і каспаза-3. Каспаза-1, як відомо, передає стимулюючий сигнал на продукцію цитокінів, що підвищують функціональну активність фагоцитуючих клітин крові [5]. Результати дослідження активності каспаз в лізаті лімфоцитів (10^5 клітин/мл) наведені у табл. 2.

Активність каспази-8 у лізаті лімфоцитів хворих на ХОЗЛ із нормоценозом, а також у пацієнтів із дисбіозом I і II ступенів не відрізнялася від контрольних показників. У хворих на ХОЗЛ із дисбіозом III ступеня активність каспази-8 збільшувалася відносно контролю на 41,5%, а в пацієнтів із дисбіозом IV ступеню - на 95,7%. Активність каспази-8 при порушенні видового складу кишкової мікрофлори III ступеня була більшою, ніж при нормоценозі та дисбіозі I ступеню відповідно на 37,3 і 30,5%, однак від показників у хворих із дисбіозом II ступеню достовірно не відрізнялася. У хворих на ХОЗЛ із дисбіозом IV ступеню в лізаті лімфоцитів периферійної крові спостерігалася найбільша активність каспази-8, яка перевищувала таку в пацієнтів із нормоценозом і у хворих із порушенням мікробіоценозу кишечника I, II і III ступенів на 89,9, 80,5, 62,2 і 38,3%, відповідно. Активність каспази-3 достовірно не відрізнялася від контрольних показників як у хворих на ХОЗЛ із нормоценозом, так й у пацієнтів із дисбіозом I і II ступенів. При дисбіозі III ступеня активність цього ферменту зроста-

ла відносно контролю на 55,2%, а при порушенні видового складу кишкової мікрофлори IV ступеню активність каспази-3 досягала найвищих показників і була в 2,3 рази більшою, ніж в осіб контрольної групи. При дисбіозі III ступеня активність каспази-3 перевищувала таку в пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника I ступеня на 39,7%, але достовірно не відрізнялася від показників у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом II ступеня. Водночас у пацієнтів із максимальним порушенням видового складу кишкової мікрофлори активність каспази-3 була більшою, ніж у хворих на ХОЗЛ із нормоценозом і дисбіозом I, II і III ступенів відповідно в 1,9, 2,1, 1,8 і 1,5 рази.

Активність каспази-1 у пацієнтів із нормоценозом підвищувалася відносно контролю не достовірно, тоді як у хворих на ХОЗЛ із порушенням видового складу кишкової мікрофлори цей показник суттєво перевищував контрольні величини: при дисбіозі I ступеня - на 58,0%, II ступеня - на 76,5%, III ступеня - в 2,2 рази, IV ступеня - в 3,3 рази. Активність каспази-1 у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом III ступеня була більшою, ніж у пацієнтів із нормальним мікробіоценозом кишечника та у хворих із дисбіотичними порушеннями I ступеня - на 54,0 і 40,2% відповідно, але достовірно від активності каспази-1 у пацієнтів із дисбіозом II ступеню не відрізнялася. При порушенні видового складу кишкової мікрофлори IV

ступеня активність каспази-1 перевищувала показники у хворих всіх досліджуваних груп: пацієнтів із нормоценозом - у 2,3 рази, хворих із дисбіозом I ступеня - в 2,1 рази, II ступеня - на 89,6%, III ступеня - на 51,5%.

Таким чином, активність каспази-8, каспази-3 і каспази-1 у лізаті лімфоцитів хворих на ХОЗЛ набуває високих величин саме при дисбіозі III і IV ступенів, хоча і не виявляє чіткої прямопорційної залежності від ступеня порушень видового складу кишкової мікрофлори.

За сучасними уявленнями, апоптоз є однією з фундаментальних форм реакції клітин на зовнішні та внутрішні сигнали, альтернативою проліферації та диференціювання. Ключовою для апоптозу визнана послідовність біохімічних реакцій - каскадна активація каспаз. Контролюють розвиток апоптозу продукти протоонкогенів, які або сприяють активації каспаз, або блокують цей процес. Найбільш відомими є Bcl-2, гомодимерна форма якого інгібує апоптоз, тоді як гетеродимер Вах/Bcl-2 активує його, а також Bcl-x, що існує в двох формах (як наслідок альтернативного сплайсингу) - "довгої", Bcl-x_i, яка інгібує апоптоз, і "короткої", Bcl-x_s, що стимулює його розвиток. Існують три шляхи індукції апоптозу. Перший реалізується через спеціалізовані рецептори - Fas (CD95) і рецептор фактора некрозу пухлин - TNFR1 (CD120a) з активацією каспаз 8 (Fas) і 2 (TNFR1). За іншим механізмом апоптоз також реалізується через рецептори, але в разі відсутності або нестачі сигналізації. Зокрема, юні предшественники практично всіх кровотворних ліній потребують для виживання зовнішніх сигналів, джерелом яких є цитокіни. При активації лімфоцитів наявність антигену на тлі відсутності коштимулюючих сигналів, які надходять у Т-клітині через CD28, а в В-клітині - через CD40, викликає їх анергію або апоптоз. Крім того, апоптозом завершується активація лімфоцитів в умовах дефіциту ростових факторів (для Т-клітин - ІЛ-2, для В-клітин - ІЛ-4), так само, як і в разі повторної дії факторів росту на попередньо активовані клітини. Третій механізм пов'язаний з виникненням внутрішнього сигналу, що індукує апоптоз (накопичення нерепарованих розривів ДНК або її модифікація), який реалізується за участі ядерного білка р53 [6,7]. Можна припустити, що апоптоз лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ із дисбіозом реалізується за участі першого або другого механізму, оскільки порушення мікробіоценозу кишечника суттєво впливає на фактори регуляції імунної відповіді [1,8,9,10].

Висновок

У хворих на ХОЗЛ із нормоценозом, а також із дисбіозом I-II ступенів змін вмісту в крові CD3⁺-

клітин, CD4⁺- і CD8⁺-лімфоцитів не виявляється. При дисбіозі III ступеня спостерігається зниження кількості CD3⁺- і CD8⁺-клітин, а в пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника IV ступеня в периферійній крові зменшується рівень лімфоцитів усіх трьох фенотипів - CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, що супроводжується пригніченням реакції бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на ФГА. Активність каспази-8, каспази-3 і каспази-1 у лізаті лімфоцитів хворих на ХОЗЛ набуває високих величин при дисбіозі III і IV ступенів.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ролі апоптозу лімфоцитів у механізмах розвитку Т-клітинного дефіциту у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень.

Література. 1. Білоглазов В.О. Роль дизбактеріозу і цитокінів слизової оболонки кишківника в формуванні системного і регіонального імунного дисбалансу у хворих на бронхіальну астму і хронічні обструктивні захворювання легень / В.О. Білоглазов // Актуальні проблеми клінічної імунології та алергології. - 1998. - № 3. - С. 32-40. 2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник // Одесса: Астро Принт, 1999. - С. 98-102. 3. Грипти М.А. Патологическая физиология легких. Пер. с англ. / М.А. Грипти // М.: Бином, 1997. - 344 с. 4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц // М.: Практика, 1999. - 459 с. 5. Владимирская Е.Б. Механизмы апоптотической смерти клеток / Е.Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. - 2002. - Т. 47, № 2. - С.35-40. 6. Петухов В.И. Роль Fas-опосредованного апоптоза в реализации противоопухолевого эффекта а-интерферона при хроническом миелолейкозе / В.И. Петухов // Гематология и трансфузиология. - 2000. - Т. 45, № 4. - С.29-33. 7. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга / В.И. Скворцова // Инсульт. - 2001. - № 2. - С.12-18. 8. Варбанец Л.Д. Эндотоксины грамотрицательных бактерий: структура и биологическая роль / Л.Д. Варбанец // Микробиол. ж. - 1994. - Т. 56, № 3. - С.76-97. 9. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак // К.: Наукова думка, 1998. - 313 с. 10. Дизрегуляция иммунологических механизмов и фагоцитарной активности лейкоцитов - ведущая причина остро го воспаления / А.И. Воложин // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1997. - № 2. - С. 29-31.

ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА НА АКТИВНОСТЬ КАСПАЗЫ-8 И КАСПАЗЫ-3 В ЛИЗАТЕ ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Г. Д. Коваль, Л. Я. Федонюк

Резюме. Проведено исследование активности каспаз в лизате лимфоцитов больных хроническими обструктивными заболеваниями легких с нарушением микробиоценоза кишечника с целью определения роли апоптоза лимфоцитов в механизмах развития Т-клеточного дефицита. Показано, что при дисбиозе III степени наблюдается снижение количества CD3⁺- и CD8⁺-клеток, а у пациентов с нарушением микробиоценоза кишечника IV степени в периферической крови уменьшается уровень лимфоцитов фенотипов - CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, что сопровождается угнетением реакции бласттрансформации лимфоцитов в ответ на ФГА. Активность каспазы-8, каспазы-3 и каспазы-1 в лизате лимфоцитов больных хроническими заболеваниями легких повышается до высоких величин при дисбиозе III и IV степени.

Ключовые слова: хронические обструктивные болезни легких, дисбиоз, лимфоциты, апоптоз, иммунодефицит.

**DYSBIOSIS INFLUENCE ON ACTIVITY OF
CASPASE-8 AND CASPASE-3 IN THE
LYMPHOCYTES' LYSATE OF PATIENTS WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASES OF LUNGS**

G. D. Koval, L. Ya. Fedonyuk

Abstract. The research of caspases' activity in the lymphocytes' lysate has been carried out with the purpose to determine the role of lymphocytes' apoptosis in the mechanism of the development of T-cellular's deficiency in chronic obstructive bronchitis patients with an infringement of microbiocenosis of intestine. It has been shown that the lowering of quantity of CD₃⁺ and CD₈⁺-cellulars under dysbiosis of the 3rd degree is observed and patients with the infringement of microbiocenosis of the intes-

tine of the 4th degree have the lowering of the level of lymphocytes of all phenotypes - CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺ in peripheral blood, that is accompanied by oppression of the reaction of lymphocytes' blasttransformation in answer to Ph.G.A. An activity of caspase-8, caspase-3 and caspase-1 acquires high values in the lysate of lymphocytes of patients with ChOB under dysbiosis of 3rd, 4th degrees.

Key words: the chronic obstructive diseases of lungs, dysbiosis, lymphocytes, apoptosis, immunodeficiency.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.38-42.

*Надійшла до редакції 25.10.2010
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький
© Г. Д. Коваль, Л. Я. Федонюк, 2010*

М. Т. КовальчукТернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського,
м. Тернопіль**ПОКАЗНИКИ ЕНДОТОКСИКОЗУ
ТА ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ
КОМПЛЕКСІВ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА
ТА СУПУТНІ ПАРАЗИТОЗИ****Ключові слова:** розацеа, лямбліоз,
демодикоз, синдром ендогенної
інтоксикації.**Резюме.** Обстежено 315 хворих на розацеа та розацеа з супутніми лямбліозом і демодикозом. Встановлено поглиблення ступеня тяжкості ендотоксикозу в пацієнтів із розацеа й лямбліозом та розацеа в поєднанні з обома паразитозами порівняно зі здоровими особами та з хворими лише на розацеа.**Вступ**

Розацеа – одна з важливих медико-соціальна проблем клінічної дерматології та косметології. Серед тригерних факторів, які провокують розвиток та ускладнюють перебіг розацеа, більшість дослідників окрім, дисфункції ендокринної, нервової, імунної систем виділяють порушення роботи шлунково-кишкового тракту [1, 2, 7, 11]. Слід відмітити, що у пацієнтів із хронічними захворюваннями органів травлення виникає дисбіоз кишечника і, як наслідок, синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ) [4, 11, 13, 14].

ЕІ – це прогресуючий, багатоступінчастий, стадійний, патологічний процес, патогенетичну основу якого складають ендотоксемія та відповідно ендотоксикоз, який зумовлюється тяжкістю пошкодження біологічних мембран. Останнім часом при дослідженні ЕІ звертають увагу на молекули середньої маси (МСМ). Патологічна білкова деградація вважається головним джерелом їх утворення в організмі людини. Встановлена пряма залежність між ступенем ЕІ та концентрацією МСМ у крові [6, 10].

При протозоозах на організм людини шкідливо впливають накопичені продукти розпаду найпростіших [9].

У доступній літературі нами не знайдено даних про те, як впливає на формування ЕІ хворих на розацеа супутній лямбліоз та його поєднання з демодикозом.

Мета дослідження

Дослідити стан ендотоксикозу у хворих на розацеа, а також розацеа в поєднанні з лямбліозом і демодикозом.

Матеріал і методи

Спостерігали 315 хворих на розацеа, у віці від 19 до 55 років, які перебували на амбулаторному лікуванні в Тернопільському обласному шкірвен-

диспансері. Жінок було 268 (85,1 %), чоловіків – 47 (14,9 %).

Кліщі *Demodex folliculorum* виявляли при мікроскопічному дослідженні патологічного матеріалу, взятого з уражених ділянок шкіри. Результат дослідження вважали позитивним за умови виявлення понад 5 особин кліщів-демоцид на 1 см² ураженої ділянки шкіри. Кліщі було знайдено у 136 (43,2 %) хворих на розацеа, що співпадає з даними літератури [8].

Цистні форми лямблій виявляли при мікроскопічному дослідженні фекалій [9, 15]. У 246 (78,1 %) пацієнтів із розацеа знайдено цисти лямблій.

Залежно від супутніх паразитозів обстежених хворих поділили на 4 групи, з них 1-а група (60 пацієнтів) – з розацеа без супутніх паразитозів, 2-а група (6 хворих) – з розацеа і демодикозом, 3-я група (119 пацієнтів) – з розацеа й лямбліозом, 4-а група (130) – з розацеа, лямбліозом і демодикозом. У контрольну групу ввійшли 25 здорових осіб: жінок – 15 (60,0 %), чоловіків – 10 (40,0 %).

ЕІ оцінювали за рівнем МСМ у плазмі крові за методом Н. І. Габрієляна та співавт. [3]; сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ) – за методом А. А. Тогайбаєва (1981) [12]. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методом преципітації 3,5 % розчином поліетиленгліколю з наступним фотометричним вимірюванням в одиницях оптичної густини за Хашковим [5].

Обговорення результатів дослідження

Аналізуючи зміни рівня МСМ₂₅₄ у сироватці крові хворих лише на розацеа та з супутніми паразитозами порівняно з контролем, слід зазначити, що у всіх досліджуваних групах відмічали збільшення цього показника ($p < 0,001$), за винятком пацієнтів із розацеа та демодикозом, у яких намітилася лише тенденція ($p > 0,1$). У хворих на розацеа без супутніх паразитозів спостерігали

Таблиця

Показники ендогенної інтоксикації та ЦІК у хворих на розацеа з супутніми паразитозами (M±m)

Показники, одиниці виміру	Здорові особи (n = 25)	Хворі на		
		розацеа (n = 60)	розацеа й лямбліоз (n = 119)	розацеа, лямбліоз і демодикоз (n = 130)
СМІ ₂₅₄ , ум. од.	334,1±2,6	428,7±13,0*	482,5±9,5*	560,7±11,9*
СМІ ₂₈₀ , ум. од.	147,5±1,2	187,3±6,6*	210,5±5,1*	259,8±8,2*
СЗЕ, %	27,3±1,3	45,3±1,1*	59,1±1,1*	64,6±1,0*
ЦІК, ум.од.	60,9±1,5	161,8±15,9*	217,5±9,7*	276,4±10,7*

Примітка. * — достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (p<0,001)

збільшення рівня МСМ₂₅₄ на 28,3 %, у пацієнтів із розацеа в поєднанні з лямбліозом – на 44,4 %, у хворих на розацеа з супутнім лямбліозом та демодикозом – на 67,8 % (табл.).

Середні показники МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, СЗЕ, ЦІК у пацієнтів із розацеа й демодикозом (6 хворих) були також дещо вищими, ніж у здорових осіб та пацієнтів із розацеа без супутніх паразитозів, але ця різниця статистично недостовірна ((p>0,05).

Порівняння рівнів МСМ₂₈₀ у пацієнтів із розацеа та з розацеа на тлі паразитозів, засвідчили статистично вірогідне їх зростання у всіх досліджуваних групах порівняно з контролем: найвищий показник виявили у хворих на розацеа, лямбліоз й демодикоз, що на 76,1 % вище від показника здорових осіб (p<0,001), найнижчий – у пацієнтів лише з розацеа, який на 27,0 % переважав

показники контролю (p<0,05).

СЗЕ сироватки крові у всіх досліджуваних групах зростала щодо здорових: у хворих на розацеа без супутніх паразитозів – у 1,7 раза, у пацієнтів із розацеа й лямбліозом – у 2,2 раза, у хворих на розацеа з обома паразитозами – в 2,4 раза осіб (p<0,001).

Зрівнюючи вміст ЦІК у пацієнтів із розацеа та супутніми паразитозами, а також без них, з результатами контролю, відмітили збільшення концентрації ЦІК у всіх досліджуваних групах (p<0,001), яка була найвищою (у 4,5 рази) у хворих на розацеа з супутніми лямбліозом та демодикозом і найнижчою (у 2,7 рази) у пацієнтів лише з розацеа.

Отже, у хворих лише на розацеа та розацеа з супутніми лямбліозом і демодикозом відмічали

ум.од

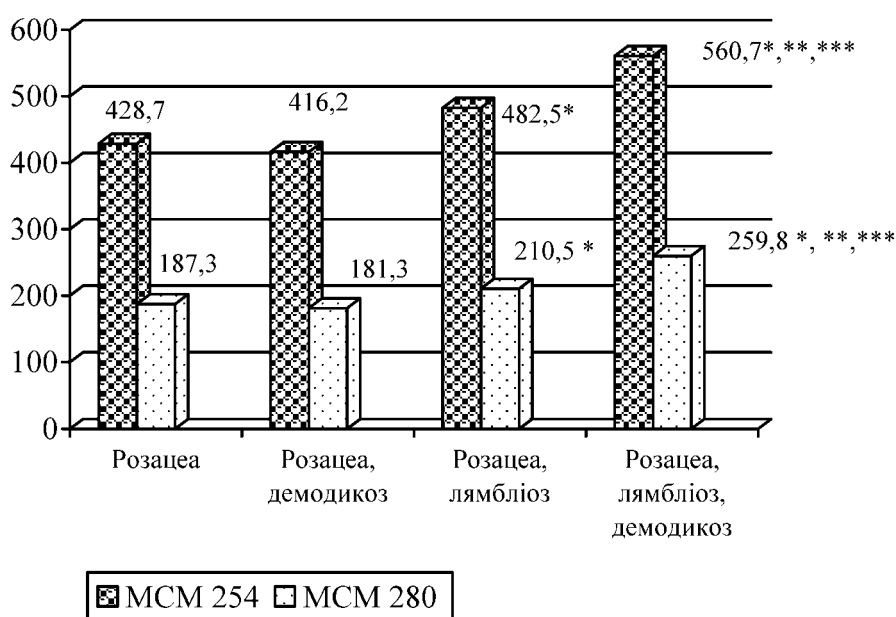


Рис. 1. Вміст МСМ₂₅₄ та МСМ₂₈₀ у хворих лише на розацеа та розацеа в поєднанні з супутніми паразитозами

Примітка. * — порівняно із групою хворих лише на розацеа; ** — порівняно із групою пацієнтів із розацеа й демодикозом; *** — порівняно із групою хворих на розацеа й лямбліозом

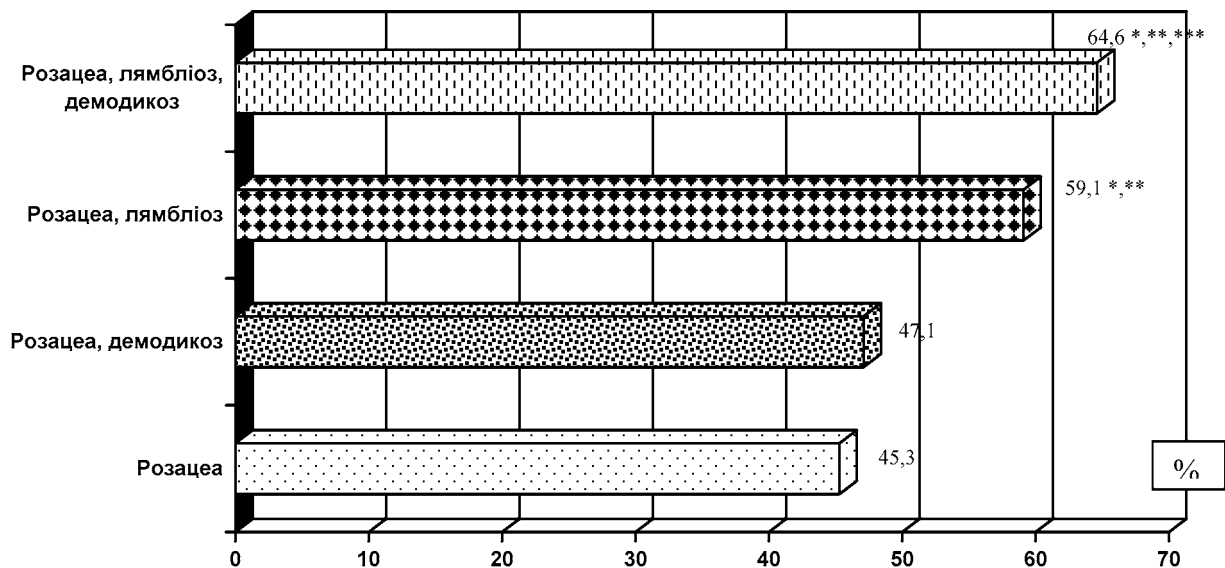


Рис. 2. Показники СЗЕ у хворих на розацеа залежно від супутніх лямбліозу та демодикозу

Примітка. * — порівняно з групою хворих лише на розацеа; ** — порівняно з групою пацієнтів із розацеа й демодикозом; *** — порівняно з групою хворих на розацеа й лямбліозом

УМ.ОД.

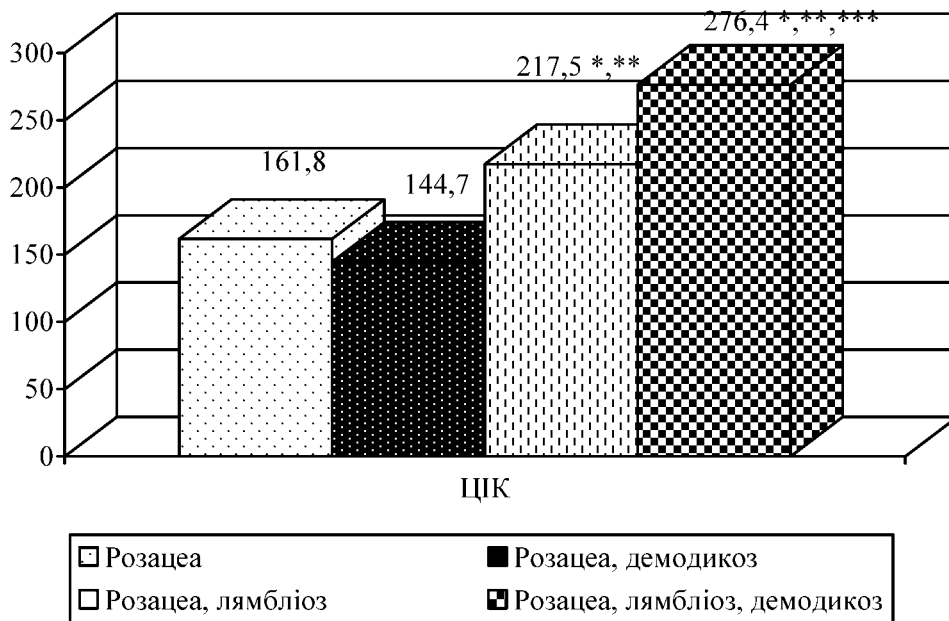


Рис. 3. Вміст ЦІК у хворих на розацеа та розацеа в поєднанні з супутніми паразитозами

Примітка. * — порівняно з групою хворих на розацеа; ** — порівняно з групою пацієнтів із розацеа й демодикозом; *** — порівняно з групою хворих на розацеа й лямбліозом

вірогідне зростання вмісту MCM_{254} , MCM_{280} , ЦІК та СЗЕ порівняно з аналогічними показниками здорових осіб.

Разом з тим слід зазначити, що зміни рівня показників ЕІ та ЦІК у хворих на розацеа залежали від типу супутнього паразитозу.

Концентрації MCM_{254} і MCM_{280} зростали в пацієнтів із розацеа й лямбліозом та з розацеа й

обома паразитозами порівняно з хворими лише на розацеа ($p < 0,001$) (рис. 1). Поєднання обох паразитозів (лямбліозу та демодикозу) у пацієнтів із розацеа показало вірогідне зростання MCM_{254} , MCM_{280} порівняно з хворими на розацеа з лише одним лямбліозом чи демодикозом.

Показник СЗЕ у сироватці крові у пацієнтів із розацеа й лямбліозом та з розацеа й обома пара-

зитозами зростає порівняно з хворими лише на розацеа ($p < 0,001$) (рис. 2). За супутнього демодикозу спостерігали лише тенденцію до збільшення даного показника у пацієнтів із розацеа. Наявність у хворих на розацеа лише супутнього лямбліозу виявила збільшення показника СЗЕ на 25,5 % порівняно з пацієнтами з розацеа та лише демодикозом ($p < 0,05$). За наявності обох паразитозів у хворих на розацеа рівень СЗЕ суттєво зростає порівняно з пацієнтами з розацеа та з лише одним паразитозом (лямбліозом чи демодикозом) ($p < 0,001$ в обох випадках).

Рівень ЦІК у хворих на розацеа й лише лямбліоз та з розацеа й лямбліоз і демодикоз суттєво зростає порівняно з пацієнтами з розацеа без супутніх паразитозів ($p < 0,001$) (рис. 3). Супутній лямбліоз у хворих на розацеа викликає збільшення рівня ЦІК порівняно з пацієнтами з розацеа та лише демодикозом на 50,3 % ($p < 0,001$). За одночасної присутності обох паразитозів у хворих на розацеа вміст ЦІК значно зростає порівняно з пацієнтами з розацеа та з монопаразитозом (лямбліозом чи демодикозом) ($p < 0,001$ в обох випадках).

Висновки

1. У хворих на розацеа та розацеа з супутніми лямбліозом та демодикозом виявлено формування ендотоксикозу та збільшення вмісту ЦІК порівняно зі здоровими особами. Він був більш вираженим у пацієнтів з розацеа та обома паразитами ($p < 0,001$).

2. За наявності лише лямбліозу у хворих на розацеа вірогідно збільшувався вміст MCM_{254} , MCM_{280} ЦІК та показники СЗЕ, порівняно з пацієнтами з розацеа без супутніх паразитозів.

3. Приєднання лямбліозу та демодикозу у хворих на розацеа спричиняло вірогідне зростання концентрації MCM_{254} , MCM_{280} ЦІК та показників СЗЕ, порівняно з тими, хто мав розацеа в поєднанні лише з лямбліозом чи демодикозом.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дозволять обґрунтувати нові методичні підходи до комплексного лікування хворих на розацеа в поєднанні з лямбліозом та демодикозом, включаючи антипаразитарну та сорбційну терапію.

Література. 1. Абрагамович Л. С. Розацеазна хвороба: стан гепатобіліарної системи та її роль в етіології й патогенезі, принципи лікування / Л. С. Абрагамович // Практична медицина. – 2003. – Т. 2, № 2 – С. 88-96. 2. Возіанова С. В. Сучасні аспекти етіопатогенезу розацеа / С. В. Возіанова // Український журнал дерматол., венерол., косметол. : тези допов. I (VIII) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматологів і косметологів, 23 вересня 2005 р, м. Київ. – 2005. – № 3 – С. 165-169. 3. Габриєлян Н. Н., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабор. Дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140. 4. Глухенький Б. Т. Функцио-

нальное состояние печени у больных розацеа по данным радионуклидных исследований / Б. Т. Глухенький, Е. А. Чопик, О. В. Сницаренко // Вестник дерматологии и венерологии. – 1986. – № 7. – С. 38-40. 5. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферов // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495. 6. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / Кишун А.А., Кудрина А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 2. – С. 41-44. 7. Калюжна Л. Д. Основні аспекти етіопатогенезу, клініки і лікування розацеа: методичні рекомендації / уклад. С. В. Возіанова, Л. Д. Калюжна, О. Г. Черкасова [та інш.]; Міністерство охорони здоров'я країни, Академія медичних наук України. – К.: [б. в.], 2005. – 42 с. 8. Коган Б.Г. Диагностика і терапія розацеа, демодикозу, дерматиту периорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / Б.Г. Коган. – Київ, 2006. – 44 с. 9. Крамарев С. А. Лямбліоз. Диагностика, клініка, лікування : метод. рекомендації / С. А. Крамарев. – Киев, 2005. – 22 с. 10. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / уклад. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. [та інш.]. – Київ, 1998. – 31 с. 11. Потекаєв Н. Н. Акне и розацеа / Под ред. проф. Н. Н. Потекаєва. – М.: БИНОМ, 2007. – 231 с. 12. Тоганбаєв А. А. Эндогенная интоксикация в жидкостях / А. А. Тоганбаєв // Лабор. дело. – 1988. – № 9. – С. 75-78. 13. Слесарева Д. А. Клинический полиморфизм демодикоза в зависимости от выраженности эндооксикационного синдрома / Д. А. Слесарева // Дерматология та венерология. – 2008. – № 1 (39). – С. 62-65. 14. Чубар О.В. Клініко-патогенетичне обґрунтування нових підходів до комплексного лікування хворих на рожеві вугри: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / О. В. Чубар. – Харків, 2006. – 20 с. 15. Шкільна М. І. Сучасні методи діагностики лямбліозу у вивченні епідеміології збудника / М. І. Шкільна, О. Є. Авсюкевич // Паразитарні інвазії та їх профілактика : матеріали наук.-практ. семінару, 2-3 липня 2009 р., Харків. – Міжнарод. мед. журн. – 2009. – Спецвипуск. – С. 112-115.

ПОКАЗАТЕЛИ ЕНДОТОКСИКОЗА І ЦІК У БОЛЬНИХ НА РОЗАЦЕА І СОПУТСТВУЮЩІЕ ПАРАЗИТОЗИ

М.Т. Ковальчук

Резюме. Обследовано 315 больных на розацеа и розацеа с сопутствующими лямблиозом и демодикозом. Установлено углубление степени тяжести эндотоксикоза у пациентов на розацеа и лямблиоз и розацеа в сочетании с обоими паразитами в сравнении со здоровыми лицами и с больными только на розацеа.

Ключевые слова: розацеа, лямбліоз, демодикоз, синдром ендогенної інтоксикації.

ENDOTOXICOSIS AND CIC INDEXES IN PATIENTS WITH ROSACEA AND COMBINED PARASITOSSES

М. Т. Kovalchuk

Abstract. 315 patients with rosacea and rosacea with concomitant lambliaosis and demodocosis were inspected. Deepening of degree of the severity of endotoxycosis in patients with rosacea and lambliaosis and rosacea combined with both parasitoses in comparison with healthy persons and with patients only with rosacea was determined.

Key words: rosacea, lambliaosis, demodocosis, syndrome of endogenous intoxication.

I. Ya. Horbachevsky State Medical University (Ternopil)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34).-P.43-46.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. О. І. Денисенко

© М. Т. Ковальчук, 2010

УДК 616.61- 008.64 - 036.12 - 074

*Л. В. Король, І. О. Дудар
Л. Я. Мигаль, Ю. І. Гончар
І. Б. Селезньова*

Державна установа “Інститут
нефрології АМН України”, м. Київ

ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ВОДОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК

Ключові слова: ліпопероксидація, антиоксидантний захист, водовидільна функція, добовий діурез, хронічна хвороба нирок V стадії

Резюме. У статті представлені результати дослідження активності процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в крові у 96 пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії залежно від величин добового діурезу. Установлено, що для пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії характерні активізація процесів ліпопероксидації та зниження антиоксидантного захисту, які залежать від величин добового діурезу: чим менші величини добового діурезу, тим більше виражений оксидантно/антиоксидантний дисбаланс.

Вступ

Розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН) характеризується виникненням та прогресуванням великої кількості патологічних процесів, зокрема метаболічних, які в свою чергу, з одного боку, підтримують вже порушені процеси обміну речовин, а з другого – сприяють ініціюванню та розвитку ще більш вираженого дисбалансу метаболічних взаємодій та ниркової недостатності, особливо у хворих на V-й стадії ХХН [1-4]. Відомо, що однією із ланок такого дисбалансу є порушення співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними реакціями в бік надлишкового утворення ліпідних пероксидів, кількість яких, як показано, корелює з тяжкістю перебігу ХХН її стадією, і які вважаються цитотоксичними для нирок та призводять до розвитку дистрофічних та склеротичних змін в паренхімі нирок [1,3,7-10]. Хоча на сьогоднішній день визнана роль оксидантно-антиоксидантних (О/А) порушень у розвитку захворювань нирок, але вивченню цих процесів залежно від стану водовидільної функції нирок (ВФН) приділено ще недостатньо уваги.

Мета дослідження

Вивчити особливості змін О/А процесів у крові в пацієнтів із ХХН V стадії залежно від стану ВФН, яку оцінювали за величинами добового діурезу (ДД).

Матеріал і методи

Нами обстежено 96 пацієнтів із ХХН V стадії віком від 23 до 63 років. Хворі були розподілені на відповідні групи залежно від величин ДД: 1-ша група – ДД більший, ніж 600мл на добу; 2-га

група – ДД у межах від 100 до 500мл на добу, 3-я група – ДД в межах від 0 до 100 мл.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці після 12-16-годинного голодування. Інтенсивність процесів ліпопероксидації (ЛП) оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та мембранах еритроцитів за методом Н.Д Стальної [6] у нашій модифікації. Вміст у сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) визначали по реакції з пара-фенілендіаміндигідрохлоридом [2]. Загальну пероксидазну активність (ЗПА) еритроцитів визначали по реакції з індигокарміном [5]. Вміст трансферину (Тр) в сироватці крові – за реакцією з залізоамоній-цитратом [2]. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб того ж віку та статі. Дані дослідження опрацьовували за допомогою пакетів статистичних програм (“STATISTICA 8.0 for Windows”). Усі результати вважалися статистично вірогідними при рівні $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

При вивченні активності О/А процесів у крові хворих на ХХН V стадії, нами встановлено, що у всіх пацієнтів значно порушується рівновага між антиоксидантним захистом (АОЗ) та активністю процесів ЛП, що супроводжується зростанням продуктів ЛП в сироватці крові та зниженням кількості і активності білків-антиоксидантів, які залежать від стану ВФН (величин ДД). Дані, наведені в таблиці, демонструють вплив стану ВФН на особливості змін показників АОЗ та рівнів активності процесів ЛП в крові хворих на ХХН V стадії. У пацієнтів 2-ї та 3-ї груп це під-

Показники АОЗ крові та активності процесів ЛП у хворих на ХХН IV-V стадії залежно від стану ВФН (M±m)

Показник		Контрольна група n=30	Хворі на ХХН V стадії		
			1 група n=38	2 група n=35	3 група n=23
Вміст у сироватці	Тр, ум.о.д	5±1	2,44±0,21 ¹	2,03±0,11 ¹	1,69±0,10 ^{1,3}
	ЦП, г/л	0,218±0,011	0,274±0,016 ¹	0,224±0,014 ²	0,232±0,013 ³
ЗПА мкмоль/хв..... на 1г Нв		457±20	228±21 ¹	277±13 ¹	268±16 ¹
М Д А	Сироватка	мкмоль/л	119±35	472±29 ¹	749±31 ^{1,2}
	Еритроцити		549±51	563±17	669±21 ^{1,2}
					648±24 ^{1,3,4}
					625±25

Примітка. Статистично достовірна різниця в порівнянні з контролем – ¹, статистично достовірна різниця в порівнянні між 1-ю та 2-ю групами – ², між 1-ю та 3-ю групами – ³, між 1-ю та 4-ю групами – ⁴

вищення в сироватці крові за середніми даними було статистично вірогідно вищим, ніж у пацієнтів 1-ї групи, в яких мало місце більш виражене зниження ВФН, інтенсивність процесів ЛП (за даними вмісту МДА) у сироватці крові реєструвалася вірогідно більш високою порівняно з пацієнтами з менш вираженим зниженням цієї функції нирок ($p < 0,001$). Вміст МДА у сироватці крові хворих 3-ї групи, залишаючись вірогідно вищим за показники хворих 1-ї групи ($p < 0,001$), відносно показників хворих 2-ї групи суттєво зменшився ($p < 0,05$), що скоріше за все, на нашу думку, може свідчити не про позитивну динаміку цього показника, а про певне пригнічення гостроти реагування процесів ЛП у відповідь на хронічне запалення в цих пацієнтів. Аналогічна спрямованість змін показників вмісту МДА у хворих на ХХН V стадії також реєструється в еритроцитах (найбільші показники у хворих 2-ї групи, найменші - у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$)). Також встановлено, що в пацієнтів усіх груп, що досліджувалися, ЗПА еритроцитів була статистично вірогідно зниженою ($p < 0,001$) порівняно з контролем, але в пацієнтів 2-ї групи було зареєстровано підвищення цього показника порівняно з аналогічним показником у пацієнтів 1-ї групи. Аналіз змін показників вмісту Тр та ЦП сироватки крові у пацієнтів з усіх трьох груп засвідчив суттєве зниження цих показників у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп порівняно з пацієнтами 1-ї групи ($p < 0,05-0,01$). Причому, слід зазначити, що вміст Тр в усіх групах, що досліджувалися, реєструвався статистично вірогідно нижчим, ніж в групі контролю ($p < 0,001$), а вміст ЦП, навпаки, у 1-ї групи хворих статистично вірогідно вищим, ніж контрольній групі ($p < 0,01$), а у 2-й та 3-й групах – статистично вірогідно нижчим, ніж у 1-й групі ($p < 0,05$), але вищим, ніж у контрольній

групі. Отже, аналізуючи особливості змін показників, що досліджувалися, залежно від ВФН у хворих на ХХН V стадії, слід зазначити, що пацієнти 2-ї групи хворих (ДД 100-500 мл на добу) порівняно з 1-ю групою хворих (ДД > 600мл на добу) характеризуються вірогідним підвищенням вмісту МДА у сироватці крові та в еритроцитах, суттєвим підвищенням ЗПА еритроцитів та зменшенням рівнів вмісту Тр та ЦП (останній показник статистично вірогідно, $p < 0,05$) у сироватці крові. У той же час пацієнти 3-ї групи (ДД 0-100мл на добу) порівняно з 2-ю групою хворих характеризуються вірогідним зменшенням інтенсивності процесів ЛП за даними вмісту МДА у сироватці крові ($p < 0,05$), помірним зменшенням МДА в мембранах еритроцитів, стабільною ЗПА, суттєвим зменшенням вмісту Тр, підвищенням вмісту ЦП.

Отже, високий рівень МДА у крові хворих на ХХН V стадії віддзеркалює інтенсивність реакцій ЛП та різний ступінь неспроможності системи АОЗ у міру прогресування патологічного процесу в нирках [1-3]. Узагальнюючи отримані результати даної роботи, нами встановлено, що у хворих на ХХН V стадії спостерігається виражене порушення балансу О/А процесів, що ймовірно, є сумациєю впливу як ниркової патології, так і загальних порушень усіх видів обміну речовин в організмі таких пацієнтів [1-4,8-10]. Прогресування ХХН та падіння ВФН поглиблює цей дисбаланс, що загалом і призводить до подальшого виснаження АОЗ.

Висновки

1. У хворих на ХХН V стадії, констатуються як різка активізація процесів ЛП, так і не менш різке зниження антиоксидантного резерву організму, зокрема за рахунок зменшення вмісту Тр

сироватки крові та пригнічення ЗПА еритроцитів.

2. Показано також, що рівні накопичення ліпоперекисів у сироватці крові та еритроцитах, а також відповідь системи АОЗ організму певною мірою залежать від ступеня тяжкості перебігу ХХН та від стану ВФН нирок, а падіння ВФН супроводжується негативними наслідками О/А дисбалансу.

Перспективи подальших досліджень

Буде подовжено вивчення інтимних патогенетичних механізмів розвитку оксидативних процесів залежно від стану ВФН у пацієнтів з ХХН I-IV стадій.

Література. 1. Дудар І.О. Хронічне запалення при хронічній хворобі нирок, гіпотези та відповіді / І.О. Дудар // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1 (13). – С. 33-42. 2. Король Л.В. Особливості реагування антиоксидантної системи організму на розвиток захворювань різної етіології / Л.В. Король, Г.Г. Нікуліна, Стребкова О.В. / Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2004. – №1. – С.28-30. 3. Лапчинская И. И. Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе / И. И. Лапчинская, Р. М. Кишко, Е. Л. Семенец // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 1 (21). – С. 56-63. 4. Нікуліна Г.Г. Корекція мембранопатогічних процесів при застосуванні плазмофорезу в комплексному лікуванні хронічної ниркової недостатності / Г.Г. Нікуліна, І.О. Дудар, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, О.М. Лобода // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2007. – №2(14). – С.22 - 27. 5. Попов Т., Нейковска Л. Метод определения пероксидантной активности крови. // Гигиена и санитария. – 1971. – №1. – С. 89-91. 6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения мало-нового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. // Сборник "Современные методы в биохимии". – М.: Медицина, 1977. – С. 66-67. 7. Himmelfard J. The elephant in uremia : oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia / J. Himmelfard, P. Stenvinkel, TA. Ikizler, RM. Hakim // Kidney Int. – 2002. – V. 62. – P. 1524 – 1531. 8. Sela S. Oxidative stress during hemodialysis: effect of heparin / S. Sela, G. Shapiro / Kidney International. – 2001. – V. 59 (Suppl. 78). – P. 2680-2687. 9. Spittle M. A. Oxidative stress and inflammation in dialysis patients / M. A. Spittle, N. A. Hoenich, G. I. Handelman // American Journal of Kidney Disease. – 2001. – V. 38. – P. 1408-1413. 10. Temple M.D. Complex cellular

responses to reactive oxygen species / M.D. Temple, G.G. Perrone, I.W. Dawes // Trends in Cell Biology. – 2005. – Vol. 15, is.6. – P.319-326.

ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Л. В. Король, И. А. Дударь, Л. А. Мигаль,
Ю. И. Гончар, И. Б. Селезньова

Резюме. В статье представлены результаты исследования активности процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты крови у 96 пациентов с хронической болезнью почек V стадии в зависимости от величин суточного диуреза. Установлено, что для пациентов с хронической болезнью почек V стадии характерны активизация процессов липопероксидации и снижение антиоксидантной защиты, причем эти изменения зависят от величин суточного диуреза: чем меньше величины суточного диуреза, тем более выражен оксидантно/антиоксидантный дисбаланс.

Ключевые слова: липопероксидация, антиоксидантная защита, хроническая болезнь почек V стадии, водовыделительная функция, суточный диурез.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE DEPENDING ON THE STATE OF WATER EXCRETORY RENAL FUNCTION.

L. V. Korol, I. A. Dudar, L. A. Migal,
Yu. I. Gonchar, I. B. Selezneva

Abstract. The article presents the results of the activity of lipid peroxidation and antioxidant system of blood studied in 96 patients with chronic kidney disease in stage V according to the variables of daily urine output. It was noted, that patients with chronic kidney disease in stage V have the activation of lipid peroxidation and the reduced antioxidant defenses, and these changes depend on the variables of daily urine output: the lower the daily urine output, the more pronounced oxidative / antioxidative imbalance.

Key words: lipid peroxidation processes, antioxidant defense, chronic renal disease, daily urine output, water excretory renal function.

State Institute "Institute of Nephrology AMS" (Kyiv, Ukraine)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.47-49.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. С. С. Ткачук

© Л. В. Король, І. О. Дудар, Л. Я. Мигаль,
Ю. І. Гончар, І. Б. Селезньова, 2010

УДК 616.8:612.017.2

І. Г. Кушнір¹Т. М. Бойчук²Л. Г. Доцюк¹Г. І. Кокощук¹

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ЕФЕКТ НЕФРОТРОПНОЇ ДІЇ ЦИТАЛОПРАМУ ТА СЕРТРАЛІНУ В СВІТЛОВУ І ТЕМНОВУ ФАЗИ ДОБОВОГО ЦИКЛУ

¹ - Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича² - Буковинський державний медичний університет**Ключові слова:** циталопрам, сертралін, циркадіанний ритм**Резюме.** В досліджах на щурах співставлені нефротропні ефекти циталопраму та сертраліну. В темнову фазу добового циклу обидва препарати пригнічували функцію нирок, а в світлову фазу циталопрам знижував, а сертралін підвищував екскреторні процеси в нирці**Вступ**

Пейсмемерна роль нейронів супрахіазматичного ядра (СХЯ) в регуляції циркадіанного ритму чітко аргументована нейрофармакологічними, електрофізіологічними і біохімічними методами дослідження [5, 6, 7]. Відомо, що функціональну активність СХЯ забезпечують ряд нейромедіаторів, серед яких чільне місце належить 5-гідрокситриптаміну (серотонін) [8]. Раніше нами показано, що селективне пригнічення зворотного захоплення серотоніну пресинаптичною мембраною після введення циталопраму приводить до зниження екскреторної функції нирок, особливо в темнову фазу [2 хоча екзогенно введений серотонін проявляв фазну дію на функцію нирок: в перші 3 години – депресивний, а в наступні – стимулюючий ефект [1, 3].

Мета дослідження

Беручи до уваги наведені дані літератури, метою проведеної роботи було порівняння нефротропних ефектів селективного підвищення серотоніну мозку під впливом циталопраму та комбінованого підвищення даного моноаміну мозку і крові після введення сертраліну [9].

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 27 щурах-самцях лінії Wistar масою 150-180 г, яких утримували на постійному харчовому режимі (зерно), при вільному доступі до 1 % розчину натрію хлориду (розведення водопровідною водою), що нівелювало низьконатрієвий раціон. Тварин адаптували впродовж 10 діб до умов експерименту, після чого в спеціальних обмінних клітках збирали спонтанний діурез за 3 години в середині дня (11⁰⁰-14⁰⁰) і в середині ночі (23⁰⁰-2⁰⁰).

Блокаду рецепторів зворотного захвату серотоніну в пресинаптичній мембрані нейронів мозку здійснювали за допомогою внутрішньошлунково-

го введення циталопраму в дозі 5мг/кг та сертраліну в дозі 8,5 мг/кг 9⁰⁰ та 21⁰⁰.

У сечі тварин досліджували концентрацію ендogenous креатиніну колориметрично з пікриновою кислотою, титрованих кислот і амонію титрометрично за методом Рябова С.І. та співавторів [4].

Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5,0" з визначенням критерію t Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Із даних, наведених в таблиці, видно, що селективне підвищення серотоніну мозку під впливом циталопраму приводить до депресії показників екскреторної функції нирок, як в темнову, так і в світлову фазу добового циклу. В той же час, сертралін, який теж блокує пресинаптичні рецептори зворотного захоплення серотоніну нейронами мозку, проявляє неоднозначний ефект на екскреторну функцію нирок: в денні години підвищений рівень серотоніну викликав збільшення рівня діурезу, екскреції ендogenous креатиніну та солей амонію. В темнову фазу добового циклу сертралін викликав зниження діурезу, падіння швидкості гломерулярної фільтрації, судячи по екскреції ендogenous креатиніну та падіння виведення кислих фосфатів і амонію.

Особливості нефротропної дії сертраліну можна пояснити тим, що даний препарат підвищує не тільки рівень серотоніну мозку, а і концентрацію данного моноаміну в крові, в результаті пригнічення депонування серотоніну тромбоцитами.

Таким чином, пряма нефротропна дія серотоніну і опосередкована через активацію серотонінових рецепторів нейронів СХЯ суттєво відрізняються в світлову фазу добового циклу. В нічні години сертралін, як і циталопрам, проявляє однонаправлену депресивну дію на функцію нирок.

Неоднозначність фармакокінетичних ефектів циталопраму та сертраліну необхідно враховува-

Порівняння впливу циталопраму та сертраліну на екскреторну функцію нирок в денні і нічні години (M±m)

Досліджувані показники		Характер експерименту	Години дослідження 11 ⁰⁰ -14 ⁰⁰		Години дослідження 23 ⁰⁰ -2 ⁰⁰	
			Введення препарату		Введення препарату	
				циталограм	сертралін	циталограм
Діурез мл/год		I	0,29±0,03	0,19±0,02	0,87±0,08	0,62±0,08
		II	0,24±0,01	0,34±0,05*	0,38±0,05*	0,25±0,02*
Екскреція	Ендогенного креатиніну (мкМоль/год)	I	1,39±0,14	1,60±0,13	1,84±0,07	1,66±0,13
		II	1,03±0,05*	1,96±0,18*	1,41±0,13*	1,99±0,13*
	Іонів натрію (мкМоль/год)	I	9,9±0,60	1,42±0,24	8,5±0,64	5,7±0,94
		II	11,9±2,37	3,30±0,56	12,0±0,73	3,00±0,30
	Титрованих кислот (мкМоль/год)	I	36,1±5,22	33,5±2,78	58,6±5,19	39,3±3,00
		II	19,2±2,73*	32,5±4,33	40,8±4,67*	19,0±0,70*
	Амонію (мкМоль/год)	I	89,5±11,1	94,2±6,72	177,0±16,30	251,9±33,32
		II	54,6±5,0*	151,2±22,6*	84,8±8,9*	123,4±11,06*
Число спостережень			15	12	15	12

Примітка. I – до введення препарату; II – після введення препарату; * - статистично значущі відмінності між I і II групами

ти як в експериментальних дослідженнях, так і в клініці при призначенні антидепресантів.

Висновки

1. Підвищення серотоніну мозку під впливом циталопраму супроводжується депресією показників екскреторної функції нирок як в світлову, так і темнову фази добового циклу.

2. Комбіноване підвищення рівня серотоніну мозку і крові в результаті введення сертраліну в темнову фазу добового циклу пригнічує функцію нирок, а в денні години сертралін підвищував діурез, екскрецію ендогенного креатиніну та амоніогенез в нирці.

Перспективи подальших досліджень

Неоднозначність центральних і периферійних ефектів серотоніну диктує необхідність проведення співставлення впливу серотоніну і дофаміну на функції нирок, зважаючи на наявність серотонінових та дофамінових рецепторів як в структурі СХЯ, так і в нирці.

Література. 1. Кушнір І. Г. Вплив екзогенного серотоніна на циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирки за умов звичайного освітлення / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокошук // Науковий вісник Чернівецького національного університету. – Вип. 373. – Біологія. – 2008. – С. 82-86. 2. Кушнір І. Г. Вплив циталопраму – селективного інгібітора зворотного захвату серотоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокошук // Фізіологічний журнал НАН України. – 2009 – т. 55. - № 3 – С. 125-127. 3. Кушнір І. Г. Вплив серотоніну на екскреторну функцію нирок за умов зміненої фотоперіодичності // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. IX. - № 1(31). – С. 27-29. 4. Рябов С. І. Диагностика болезней почек / С. І. Рябов, Ю. В. Наточин, Б. Б. Бондаренко // Л.: Медицина. – 1979. – 255 с. 5. Antle M. C. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock / M. C. Antle, R. Silver // Trends Neurosci. – 2005. – Vol. 28. – P. 145-151. 6. Complex organization of mouse and rat suprachiasmatic nucleus / L. P. Morin, K.-Y. Shivers, J. H. Blanchard, L. Muscat //

Neuroscience. – 2006. – Vol. 137. - N 4. - P. 1285-1297. 7. Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters / E. L. Meyer-Bernstein, A. E. Jetton, Sh.-ich. Matsumoto [et al.] // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P. 207-218. 8. Gannon R. L. 5HT₁ Receptors in the Rodent Suprachiasmatic Nucleus / R. L. Gannon // J. Biol. Rhythms. – 2001. – Vol. 16. – P. 19-24. 9. Lindsay de V. Clinical Pharmacokinetics of sertraline / de V. Lindsay, L. L. Heidi, J. S. Marcowitz // Clinical Pharmacokinetics. – 2002. – V. 41. – N 15. – P. 1247-1266.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ НЕФРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТАЛОПРАМА И СЕРТРАЛИНА В СВЕТЛОВУЮ И ТЕМНОВУЮ ФАЗЫ СУТОЧНОГО РИТМА

И. Г. Кушнір, Т. М. Бойчук, Л. Г. Доцюк, Г. І. Кокошук

Резюме. В опытах на крысах сопоставлены нефротропные эффекты циталопрама и сертраліна. В темновую фазу суточного цикла оба препарата угнетали функцию почек, а в светловую фазу циталограм понижал, а сертралін повышал экскреторные процессы в почке.

Ключевые слова: циталограм, сертралін, циркадіанний ритм почек.

COMPARATIVE EFFECTS OF NEPHROTROPIC ACTION OF CITALOPRAM AND SERTRALIN IN THE LIGHT AND DARK PHASE OF CIRCADIAN RHYTHM

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

Abstract. In experiments on rats the nephrotrophic effects of citalopram and sertraline were compared. In the dark phase of circadian rhythm both drugs led to depression of kidney function, but in the light phase citalopram caused inhibition, while sertraline led to activation excretory function of the kidney.

Key words: citalopram, sertraline, circadian rhythm of the kidney.

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

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol. 9, №4 (34). - P.50-51.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© І. Г. Кушнір, Т. М. Бойчук, Л. Г. Доцюк, Г. І. Кокошук, 2010

УДК 617. 542-001+616-005.1-089

В. Н. Лыхман

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины» г. Харьков

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ
ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ
ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

Ключевые слова: травма грудной клетки, торакоскопия, торакотомия, видеоторакоскопия.

Резюме. Представлен анализ возможностей современных эндоскопических методов диагностики и лечения больных с повреждениями грудной клетки.

Введение

Сегодня проблема травмы грудной клетки остается одной из самых актуальных в современной хирургии и травматологии. Интенсивность современной жизни, насыщенность ее техникой и высокими скоростями, сложная криминогенная обстановка обуславливают особенности травматизма в наши дни [1,2,5,6,9,11,13]. Повреждения, потенциально опасные для жизни, без своевременного лечения обычно приводят к летальному исходу, однако при этих состояниях имеется несколько часов для постановки точного диагноза и разработки оптимальной тактики лечения [7, 9, 14,17]. К ним относят разрывы пищевода, ранения и разрывы диафрагмы, легкого, ушиб сердца, ушиб легкого, эмфизему мягких тканей и клетчатки средостения.

В настоящее время повреждения органов грудной клетки занимают третье место после травм конечностей и черепно-мозговых, составляя 10-20% в структуре госпитализации [1, 5, 8, 9, 11, 12,15]. До 25% травм грудной клетки - тяжелые повреждения, требующие неотложного хирургического вмешательства. Высокая социальная значимость травмы органов грудной клетки определяется тем, что около 90% пострадавших - лица трудоспособного возраста, со значительной длительностью лечения и реабилитации, большим количеством гнойно-септических осложнений (до 20%) и высокой летальностью (от 17 до 30%) [3, 5, 8, 12]. Эту картину дополняют данные судебно-медицинской экспертизы, согласно которым частота травм грудной клетки составляет 43% среди механических повреждений с летальным исходом, при этом 60,3% пострадавших погибают от тяжелых травм органов грудной клетки непосредственно на месте происшествия, а 22,4% - во время транспортировки. Обращает на себя внимание, что и сегодня до 15% пострадавших умирают не из-за тяжести и обширности повреждения, а от вторичных, в большинстве случаев устраняемых причин [6, 11,16].

До сих пор основой хирургической тактики при травме грудной клетки остается дренирование плевральной полости с динамическим наблюдением и определением показаний к операции, исходя из количества выделяющейся по дренажу крови, без каких-либо попыток активно верифицировать характер повреждений органов грудной клетки и определить тактику [3].

В настоящее время во всех областях хирургии широко распространяется миниинвазивная техника оперативных вмешательств. Диапазон эндоскопических торакальных оперативных вмешательств, при которых используется торакоскопическая техника, широк. Считается, что до 70% торакальных операций возможно выполнять торакоскопически [8,9,12]. В лечении спонтанного пневмоторакса торакоскопия признана "золотым стандартом". Торакоскопические операции сопровождаются небольшим числом осложнений, низкой летальностью. Их применение позволяет уменьшить травматичность вмешательств и сократить сроки стационарного лечения больных [2, 9, 13].

Перспективным является применение торакокопии при ранениях органов грудной клетки. Использование новой эндоскопической техники и инструментария расширило возможности торакокопии при травме груди. Показано, что торакоскопия эффективна в выявлении ранений диафрагмы в 98% случаев, в эвакуации гемоторакса - в 90%, при остановке внутривидеоплеврального кровотечения - в 82%. При этом в 62% случаев удается избежать напрасной торакотомии или лапаротомии; осложнения торакокопии отмечены в 2% случаев, а летальность составляет 0,8%. [4, 12, 14].

Торакоскопия признана высокоинформативным методом у гемодинамически стабильных пациентов с внутривидеоплевральным кровотечением в диагностике продолжающегося кровотечения и верификации его источника и объема гемоторакса. Торакоскопия, при подозрении на ранение диафрагмы, позволяет избежать напрасной лапа-

ротомии, а также выявить ранения диафрагмы, которые не подозревались по клиническим и рентгенологическим данным [8,10, 16]. При этом информативность торакоскопии не уступает лапаротомии. Выполнение торакоскопии в первые часы после травмы создает благоприятные условия для выполнения оперативного вмешательства, своевременного расправления легкого, санации плевральной полости [8,17].

Проблема применения торакоскопических операций заключается не столько в разработке технических приемов эндохирургии, сколько в оптимизации хирургической тактики [11, 15]. Определение четких показаний и сроков выполнения операции не может быть адекватным только на основании косвенных признаков происходящего в грудной клетке, которые дают общепринятые методы диагностики (рентгенологическое и физикальное обследование, лабораторные показатели) и подсчет крови, выделяющейся по дренажу, составляющих основу “активно-выжидательной” тактики и индивидуального подхода к раненому в грудную клетку. Главной проблемой является то, что не определено место диагностической и лечебной торакоскопии в алгоритмах лечения пострадавших с ранениями грудной клетки, а сама торакоскопия не включена в общепринятую лечебно-диагностическую тактику [1, 8,16,17].

Цель исследования

С целью изучения возможностей торакоскопии в ургентной торакальной хирургии в ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины» начиная с 2000 года проводится исследование по разработке современной хирургической тактики, основанной на применении торакоскопических операций у пострадавших с травмой органов грудной клетки.

Материал и методы

К настоящему времени в нашей клинике накоплен опыт торакоскопических операций у 374 пациентов. Вне зависимости от вида травмы и варианта хирургической тактики при лечении пострадавших следует соблюдать лечебно-диагностический алгоритм, включающий: 1) устранение боли; 2) раннее и адекватное дренирование плевральной полости; 3) мероприятия, направленные на скорейшее расправление легкого; 4) восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей; 5) герметизацию и стабилизацию грудной стенки; 6) окончательную остановку кровотечения и восполнение кровопотери; 7) инфузионную, антимикробную и поддерживающую терапию.

Обсуждение результатов обследования

На основании накопленного опыта были определены показания и противопоказания к экстренным и срочным диагностическим торакоскопиям, торакоскопическим и “открытым” операциям, а также к консервативному лечению пострадавших. Показаниями к экстренной торакоскопии при травмах грудной клетки мы считаем: 1) средний и малый гемоторакс или гемопневмоторакс; 2) ранение в “сердечной зоне” грудной клетки; 3) ранение в “торакоабдоминальной зоне”, подозрение на ранение диафрагмы; 4) напряженный пневмоторакс.

Попытки выполнения торакоскопических операций нецелесообразны у пациентов с нестабильной гемодинамикой, что связано как с высоким риском обнаружения неустраняемых при торакоскопии повреждений сердца и магистральных сосудов, которые потребуют перехода к традиционной торакотомии, так и с необходимостью проведения во время операции одноплеменной вентиляции. Следует отметить, что состояние гемодинамики необходимо оценивать до и после проведения противошоковой инфузионной терапии. Если интенсивная предоперационная подготовка не приводит к стабилизации состояния пациента, то следует считать торакоскопическую операцию противопоказанной и воспользоваться традиционной хирургической тактикой. Абсолютными показаниями к торакотомии следует считать достоверные признаки повреждения сердца и магистральных сосудов: большой и тотальный гемоторакс, гемоперикард и тампонаду сердца, гемомедиастинум с компрессией дыхательных путей и магистральных кровеносных сосудов. При достоверных клинико-рентгенологических признаках разрыва трахеи, крупных бронхов также необходима экстренная торакотомия. Относительными противопоказаниями к выполнению торакоскопии считаем огнестрельные ранения высокоэнергетическими и специальными ранящими снарядами, обширные раны грудной клетки с открытым пневмотораксом и массивным повреждением мягких тканей.

При проникающем ранении груди с ненапряженным пневмотораксом вне торакоабдоминальной и сердечной зон наиболее вероятно либо повреждение легкого, либо отсутствие повреждения внутренних органов. Согласно традиционной тактике в таких случаях выполняют первичную хирургическую обработку раны, дренирование плевральной полости с активной аспирацией, осуществляют динамическое клиническое и рентгенологическое наблюдение. Вопрос о применении торакоскопии у таких пациентов остается дискуссионным, поскольку традиционная такти-

ка ефективна у 85% пострадавших, а необходимость общего обезболивания с раздельной интубацией легких лишь для установления характера повреждения не всегда оправдана.

Современное эндохирургическое оборудование решает эти спорные вопросы путем выполнения диагностической торакоскопии под местной анестезией и с сохранением самостоятельного дыхания пациента с помощью особо тонких оптических систем и инструментов диаметром 2 мм, которые позволяют произвести ревизию плевральной полости через пункционную иглу. Торакокопия высокоинформативна в диагностике ранений легкого, перикарда, средостения, диафрагмы, грудной стенки, в выявлении характера и источника внутриплеврального кровотечения. Диагностически неясной ситуации при торакокопии, которая потребовала бы торакотомии лишь для уточнения диагноза, мы не отметили ни в одном случае. Диагностическая торакокопия позволяет выполнить полноценную ревизию органов грудной полости, адекватно оценить анатомический характер и объем внутригрудных повреждений, исключая сомнения в диагнозе и “период выжидания” до установления окончательного диагноза, определить показания к торакотомии или оперативной торакокопии.

В группе пострадавших, которым выполнена лишь первичная хирургическая обработка раны и дренирование плевральной полости, могут возникнуть показания к выполнению срочной торакокопии. Последняя показана в случаях: 1) продолжающегося внутриплеврального кровотечения (более 300 мл/ч крови по дренажу или любое количество крови с положительной пробой Рувиллуа - Грегуара); 2) неразрешающегося пневмоторакса или сохранения сброса воздуха по плевральному дренажу в течение часа активной аспирации; 3) свернувшегося и инфицированного гемоторакса. Торакокопия позволяет исключить выполнение отсроченных торакотомий в связи с развившимися послеоперационными осложнениями (внутриплевральное кровотечение, свернувшийся гемоторакс). Ни в одном случае после торакокопии нам не пришлось прибегнуть к отсроченной торакотомии.

Возможности современной торакокопии позволяют не только произвести адекватную ревизию плевральной полости, выявив или исключив повреждение внутренних органов, но и в большинстве случаев выполнить операцию эндоскопически. По нашим данным, в 93,2% случаев оказалось возможным устранить все повреждения торакокопически.

Чаще всего источником внутриплеврального кровотечения являются межреберные или внут-

ренняя грудная артерии - 82-87,7%. При таких повреждениях можно выполнить перевязку артерии, прошить кровоточащую артерию ручным швом с завязыванием экстракорпорального, реже интракорпорального узла, клипировать артерию, а при небольшой интенсивности кровотечения - коагулировать рану межреберья. При выполнении торакокопических операций на сосудах грудной стенки для профилактики рецидива кровотечения следует строго придерживаться принципа наложения двух пар лигатур или клипс на кровоточащий сосуд. При торакокопии весьма целесообразно проводить аппаратную реинфузию излившейся крови.

Следующим по частоте видом торакокопических операций является хирургическая обработка ранения легкого. При неглубокой линейной резаной ране применяют ее коагуляцию, которая позволяет остановить паренхиматозное кровотечение и надежно осуществить аэростаз. При хирургической обработке слепо заканчивающегося раневого канала перед его ушиванием обязательно следует выполнить его ревизию с помощью введения торакокопа в раневую канал, удалить инородные тела и явно нежизнеспособные ткани. Ушивать такую рану необходимо с обязательным захватом ее дна первым швом с оставлением длинного свободного конца нити, а затем накладывать спиралевидный шов, завязывая узел между свободным концом нити и каждым витком спирали. Соблюдение такой методики позволяет избежать образования внутрилегочных гематом в зоне швов.

Частой торакокопической операцией является эвакуация гемоторакса, санация и прицельное дренирование плевральной полости. В абсолютном большинстве случаев удается фрагментировать и аспирировать сгустки с помощью эндоскопических зажимов и отсоса. Полная эвакуация гемоторакса и санация плевральной полости, невозможная при применении обычного дренирования плевральной полости, успешно выполняется при торакокопии и служит хорошей профилактикой резидуального гемоторакса, свернувшегося гемоторакса, эмпиемы плевры и фиброторакса.

По нашим данным, у 42,1% пострадавших с повреждениями диафрагмы не было клинических и рентгенологических признаков ее травмы, за исключением локализации раны в торакоабдоминальной зоне. У этих пациентов ранение диафрагмы явилось находкой при торакокопии, причем у 15,8% пациентов при ревизии брюшной полости были выявлены повреждения, которые не установлены клинически. Напротив, в 51,3% случаев ранений в торакоабдоминальной зоне и клиничко-рентгенологических подозрений на ра-

нение диафрагмы при торакокопии удалось исключить травму диафрагмы и избежать напрасной диагностической лапаротомии или лапароскопии. При подозрении на ранение диафрагмы правильной тактической последовательностью является выполнение торакокопии, обнаружение раны диафрагмы, ее ушивание, а затем выполнение лапароскопии. Часто применяемая методика выполнения диагностической лапароскопии при подозрении на ранение диафрагмы не только менее информативна из-за сложностей визуализации всех отделов брюшной поверхности диафрагмы, но и может быть опасной при наложении пневмоперитонеума за счет проникновения газа в плевральную полость, напряженного пневмоторакса, смещения средостения и связанных с этим гемодинамических нарушений. Ушивание ранений диафрагмы выполнимо с помощью торакокопической операции. После этого обязательно выполняют ревизию органов брюшной полости.

При закрытой травме грудной клетки торакокопически можно выполнить все те же виды операций, что и при ранениях: остановку кровотечения из поврежденных сосудов грудной стенки, хирургическую обработку ран легкого и диафрагмы, эвакуацию свернувшегося гемоторакса, санацию плевральной полости, плеврэктомию и декортикацию. Торакокопия позволяет также решить важную проблему закрытой травмы грудной клетки - стабилизацию при синдроме флотирющей грудной клетки, или окончатого перелома, который возникает в результате транспортных травм. Грудная клетка при этом вследствие множественных переломов ребер оказывается в нестабильном состоянии, а поврежденные участки движутся парадоксально, внутрь при вдохе и наружу при выдохе. Такая патологическая биомеханика дыхания приводит к тяжелым расстройствам газообмена, шоку и гипоксии. Попытки хирургической стабилизации этого синдрома предпринимались неоднократно, однако из-за травматичности операции на фоне массивного повреждения мягких тканей и большого количества осложнений такие операции не получили широкого распространения. Торакокопические методики при вышеуказанном синдроме лишены главного недостатка "открытых" операций по восстановлению каркасности грудной клетки - высокой травматичности. С помощью торакокопии можно стабилизировать флотацию с помощью чрескожных погружных перикостальных швов под контролем торакоскопа, либо путем фиксации отломков ребер полипропиленовой сеткой, подшиваемой со стороны плевры или металлическими пластинами, располагаемыми снаружи.

Говоря о возможностях эндохирургической техники в лечении травм органов грудной клетки, обязательно следует подчеркнуть, что при этой патологии недопустимы попытки любой ценой закончить операцию эндоскопически. При выполнении экстренной торакокопии следует помнить, что стремление во что бы то ни стало остановить кровотечение и закончить операцию эндоскопически может быть опасно для пациента. Решение о переходе на торакотомию принимается уже на этапе ориентировочной диагностической торакокопии при массивности кровотечения или на этапе оперативной торакокопии после непродолжительных попыток эндоскопического гемостаза. Сформулированный нами принцип перехода к торакотомии или мини-торакотомии выглядит следующим образом: если переход к традиционной операции сократит продолжительность, кровопотерю или позволит увеличить ее надежность, следует немедленно перейти к торакотомии. Применение предлагаемой хирургической тактики в нашей работе, основанной на использовании торакокопии, позволило уменьшить летальность на 4,7%, снизить количество осложнений в 2,9 раза, полностью избежать "диагностических" торакотомий. Торакокопия позволила выполнить необходимую операцию эндоскопически в 86,1% случаев, сократить сроки дренирования плевральной полости, госпитализации и реабилитации. Она также способствовала значительному уменьшению частоты гнойных внутрилегочных и бронхо-плевральных осложнений, обусловленных неадекватной санацией плевральной полости, инфицированием резидуального гемоторакса, несвоевременным и неполным расправлением легкого. Маловыраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, ранние сроки удаления дренажей, определяемые быстрым и полным расправлением легкого и установлением стойкого аэростаза и гемостаза после торакокопии способствуют ранней активизации пациентов, быстрой реабилитации, сокращению сроков их стационарного лечения и временной нетрудоспособности.

Выводы

При соблюдении методики выполнения торакокопия является высокоинформативным, надежным, малотравматичным, точным, безопасным, малоинвазивным методом диагностики и лечения при ранениях грудной клетки, составляющим альтернативу торакотомии. Метод способен занять важное место в хирургическом лечении травмы органов грудной клетки, обладая надежностью и эффективностью торакотомии, по

инвазивности сопоставимой с дренированием плевральной полости. Торакоскопия не заменяет традиционную хирургическую технику у пациентов с абсолютными показаниями к торакотомии и при гемодинамической нестабильности пациентов.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные результаты лечения пострадавших с ранениями груди при использовании диагностической и лечебной торакоскопии ставят вопрос о внесении корректив в общепринятую тактику при ранениях органов грудной клетки. Выработанная лечебно-диагностическая тактика на основе применения торакоскопии показала себя высокоэффективной и может быть рекомендована для оказания экстренной хирургической помощи пострадавшим с ранениями груди.

Литература. 1. Бисенков Л.Н. Диагностика и лечение ушибов легких при закрытой сочетанной травме груди / Л.Н. Бисенков, О.В. Кочегаров // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998. №3. 43-47. 2. Иммунопрофилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при ранениях груди и живота / Г.В. Булава, М.М. Абакумов, Ш.Н. Даниелян и др. // Хирургия. 2002. 7 С 4-10. 3. Ищенко Б.Н. Лучевая диагностика для торакальных хирургов / Б.Н. Ищенко, Л.Н. Бисенков, И.Е. Тюрин // СПб., 2001. 245 с. 4. Ермолов А.С., Абакумов А.М., Погодина А.Н., и др. Диагностика и лечение посттравматического свернувшегося гемоторакса Хирургия. 2002.- №10.-С.4-9. 5. Кочергаев О.В. Распознавание поврежденных легких при сочетанной травме груди / Хирургия.-2002. №10.-С 17-23. 151 6. Лаберко Л.А. Современные проблемы практической хирургии / Л.А. Лаберко, Г.В. Родоман, Д.В. Луканин // Материалы научно-практического симпозиума.- М., 2000. - 67-68. 7. Миронов С.П. Состояние и перспективы развития научных исследований в области травматологии и ортопедии / Рос. мед. вести. - 2002.-№1.-С.55-58. 8. Жестков К.Г., Архипов Д.М., Воскресенский О.В., и др. Хирургическая тактика на основе применения торакоскопии при ранениях органов грудной клетки / Эндоскопическая хирургия.-2002.- №3.-С.16. 70. 9. Bemer M. Thoracoscopy. A tremendous progress for patients, a permanent challenge for thoracic surgeons// Rev.Med.Suisse.Romande. 1997. Vol.117, №2.-P. 103-106. 10. Chest trauma. Eur. J. Radiol. -1996. V.23. N. 1. P.23-34 11. Erhan Y. The evaluation of diagnostic accordance between plain radiography and bone scintigraphy for the assessment of sternum and rib fractures in the early period of blunt trauma /Y. Erhan, I. Solak, S. Kocabas //Ulus Travma Derg 2001. Vol. 7, N4. P. 242-245. 12. Ozdogan S. Thorax and lung injuries arising from the two earthquakes in Turkey in 1999 /S. Ozdogan, A. Hocaoglu, B. Caglayan //Chest-2001.- Vol. 120,N4.-P. 1163-1166. 13. Jancovici R. Complications of video-assisted thoracic surgery: a five-year experience// Ann. Thorac. Surg. -1996. V.61. N.2. P.533-537 14. Chastre J., Wolff M., Fagon J.-Y, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. JAMA 2003; 290:2588-98. 15. Kollef M.N. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital - acquired infections// Am J Med 2003; 115: 582 - 4 16. Wick M. Does liberation of interleukin-12 correlate with the clinical course of polytraumatized patients /M. Wick, E. Kollig, M. Walz//Chirurg. 2000 - Vol. 71, N9. P. 1126-1131. 17. Zinck SE. Radiographic and CT findings in blunt chest trauma /SE Zinck, SL Primack J// Thorac Imaging. 2000. Vol. 15, №2. P. 8

P.23-34 11. Erhan Y. The evaluation of diagnostic accordance between plain radiography and bone scintigraphy for the assessment of sternum and rib fractures in the early period of blunt trauma /Y. Erhan, I. Solak, S. Kocabas //Ulus Travma Derg 2001. Vol. 7, N4. P. 242-245. 12. Ozdogan S. Thorax and lung injuries arising from the two earthquakes in Turkey in 1999 /S. Ozdogan, A. Hocaoglu, B. Caglayan //Chest-2001.- Vol. 120,N4.-P. 1163-1166. 13. Jancovici R. Complications of video-assisted thoracic surgery: a five-year experience// Ann. Thorac. Surg. -1996. V.61. N.2. P.533-537 14. Chastre J., Wolff M., Fagon J.-Y, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. JAMA 2003; 290:2588-98. 15. Kollef M.N. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital - acquired infections// Am J Med 2003; 115: 582 - 4 16. Wick M. Does liberation of interleukin-12 correlate with the clinical course of polytraumatized patients /M. Wick, E. Kollig, M. Walz//Chirurg. 2000 - Vol. 71, N9. P. 1126-1131. 17. Zinck SE. Radiographic and CT findings in blunt chest trauma /SE Zinck, SL Primack J// Thorac Imaging. 2000. Vol. 15, №2. P. 8

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТИНИ

В. М. Лыхман

Резюме. Представлений аналіз можливостей сучасних ендоскопічних методів діагностики і лікування хворих із пошкодженнями грудної клітини.

Ключові слова: травма грудної клітини, торакоскопія, торакотомія, відеоторакоскопія.

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT IN CASE OF TRAUMATIC INJURIES OF THE CHEST ORGANS

V. N. Lykhtman

Abstract. The analysis of potentialities of modern endoscopic methods of diagnosis and treatment of patients with injuries of the chest is presented.

Key words: trauma of the chest, thoracoscopy, thoracotomy, videothoracoscopy.

Institute of General and Urgent Surgery of AMS of Ukraine (Kharkiv)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34).-P.56-60.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – д.мед.н. В. П. Польовий

© В. Н. Лыхман, 2010

УДК 616.381-002-07-08

В. В. Максим'юк
В. М. Рошка
М. І. Шеремет
В. В. Тарабанчук

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

ОКРЕМІ АСПЕКТИ ОПТИМІЗАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ІНФІКОВАНОМУ ПАНКРЕАТОГЕННОМУ ПЕРИТОНІТІ

Ключові слова: панкреатогенний перитоніт, операція, операційна медична сестра.

Резюме. У роботі наведено нові шляхи оптимізації роботи середнього медичного персоналу операційного блоку при проведенні оперативних втручань у хворих на панкреатогенний перитоніт. Клінічне впровадження запропонованих способів підвищення кваліфікації операційних медичних сестер дає змогу суттєво покращити рівень організації та якість проведення оперативних втручань, скоротити їх тривалість.

Вступ

Основою успішного лікування хворих на інфікований панкреатогенний перитоніт є своєчасне виконання оперативного втручання, кожен з етапів якого повинен забезпечувати вирішення певного завдання: некректомія; санації чепцевої сумки та очеревинної порожнини; створення умов для можливості локального впливу на підшлункову залозу та парапанкреатичні тканини [1-3]. Разом з тим, хірургічні технічні прийоми реалізації вказаних завдань постійно вдосконалюються, що вимагає від операційної сестри максимального знання основних принципів та особливостей проведення таких оперативних втручань [4,5]. Зокрема, з метою своєчасного забезпечення інтраопераційного процесу в повному об'ємі, доцільним є визначення для операційної сестри чіткого переліку необхідних дренажних конструкцій, засобів антибактеріального та сорбційного внутрішньоочеревинного впливу при інфікованому панкреатогенному перитоніті.

Мета дослідження

Покращити рівень організації та якість проведення оперативних втручань при інфікованому панкреатогенному перитоніті, шляхом розпрацювання та впровадження нових методів оптимізації роботи середнього медичного персоналу операційного блоку.

Матеріал і методи

Клінічний матеріал склали 11 хворих на інфікований панкреатогенний перитоніт. Оперативні втручання проводились на базі хірургічного відділення ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня".

Хворих розподіляли на дві групи. У контрольній групі, яку становили 5 пацієнтів, оперативні втручання проводилися згідно загальноприйня-

тих правил. У дослідній групі, яку склали 6 пацієнтів, у процесі проведення оперативних втручань використовувались розроблені методи оптимізації роботи середнього медичного персоналу операційного блоку.

Вік хворих коливався від 29 до 55 років. Середній вік пацієнтів контрольної групи становив $36,71 \pm 5,93$ років, дослідної - $37,04 \pm 6,17$ років.

Об'єм операції залежав від характеру змін у підшлунковій залозі та розповсюдженості процесу по очеревинній порожнині. У процесі виконання оперативного втручання виконували некр-, секвестректомію, ретельну санацію зони ураження та очеревинної порожнини. При інфікованому панкреонекрозі оперативні втручання закінчували марсупіалізацією чепцевої сумки або повторними, програмованими санаціями очеревинної порожнини. Вибір методу завершення операції залежав від характеру ураження підшлункової залози та розповсюдженості інфікованого панкреатогенного перитоніту.

Обговорення результатів дослідження

Оперативне втручання при панкреатогенному перитоніті повинно вирішувати ряд важливих завдань: ліквідації причини перитоніту або відмежування підшлункової залози від вільної очеревинної порожнини; ефективної санації чепцевої сумки та очеревинної порожнини; забезпечення умов для пролонгованого місцевого впливу на перебіг запального процесу в очеревинній порожнині.

При вирішенні першого завдання в 5 хворих нами виконано некр-, секвестр-ектомію, що дало змогу ліквідувати причину перитоніту. У 6 хворих причиною перитоніту послужив тотальний панкреонекроз із розвитком флегмони заочеревинного простору, у зв'язку з чим повністю видалити джерело ініціації інтраперитонеально-

го запального процесу перитоніту не вдавалося. У цих пацієнтів виконували некректомію в поєднанні з розкриттям та дрениванням заочеревинної флегмони та максимальним очищенням зони ураження від некротичних тканин, детриту, гнійного вмісту.

Тому, враховуючи, що оперативне втручання при панкреатогенному перитоніті доцільно здійснювати у максимально короткі терміни, а також те, що його об'єм може бути різним, на нашу думку, у таких випадках доцільним є залучення досвідчених медичних сестер із вищою агестаційною категорією. При цьому, у всіх випадках медична сестра повинна враховувати особливості проведення операції при панкреатогенному перитоніті і проводити доопераційне медикаментозно-інструментальне приготування в максимальному об'ємі.

Важливою складовою оперативного втручання при панкреатогенному перитоніті є адекватна санація очеревинної порожнини, яка проводилася за

розробленою нами методикою. Після евакуації перитонеального ексудату, виконували чотириразове промивання порожнини гнійника підігрітими до 38С⁰ розчинами декасану та мірамістину з експозицією 5 хв. за наступною схемою: 5 хв декасан > 5хв мірамістин > 5 хв декасан > 5хв мірамістин > заключна евакуація антисептика. Після цього впродовж 60 с проводили ультрафіолетове опромінення очеревинної порожнини за допомогою портативного апарату ДРТ-220.

Ефективне застосування та швидке виконання такої багатокомпонентної методики санації очеревинної порожнини при перитоніті можливе тільки за умов відпрацьованої злагодженості дій усіх членів операційної бригади. При цьому, важливу роль відіграє рівень підготовки та організованість дій операційної медичної сестри, яка повинна чітко знати методику та послідовність проведення санації очеревинної порожнини, що дозволяє їй адекватно та вчасно забезпечувати виконання

Таблиця

Протокол забезпечення оперативного втручання при розповсюдженому інфікованому панкреатогенному перитоніті

№	Назва	Кількість
1	<i>Повний набір стерильних хірургічних інструментів</i> (всі інструменти для маніпуляцій на м'яких тканинах та повний набір спеціальних інструментів для проведення оперативних втручань на черевній стінці, шлунку, кишечника, підшлунковій залозі, печінці та жовчних шляхах).	1 набір
2	<i>Шовний матеріал</i>	1 набір
3	<i>Стерильний перев'язувальний матеріал та білизна:</i> - халати, ковпаки, маски; - простиралда; - рушники або полотняні серветки; - марлеві кульки; - марлеві серветки; - марлеві тампони; - турунди; - марлеві бинти.	8 шт. 8 шт. 10 шт. 100 шт. 20 шт. 10 шт. 2 мотки 4 шт.
4	<i>Розчини для санації очеревинної порожнини</i> (температура розчинів 38 С ⁰): - декасан; - мірамістин; - ізотонічний розчин натрію хлориду.	4 л 2 л 4л
5	<i>Засоби для проведення перитонео- та вульео сорбції:</i> - біоінертний контейнер розміром 250х50 мм; - біоінертний контейнер розміром 150х60 мм; - біоінертний контейнер розміром 80х40 мм; - біоінертний контейнер інших розмірі (за попередньою вказівкою лікаря).	1 шт. 2 шт. 7 шт.
6	<i>Стерильні поліпропіленові прокладки</i>	10 шт.
7	<i>Стерильні дренажні трубки</i>	10 шт.
8	<i>Інтубаційний зонд</i>	1 шт.
9	<i>Ректальний зонд</i>	1 шт.
10	<i>Апарат для ультрафіолетового опроміненні ДРТ-220</i>	1 шт
11	<i>Електровідсмоктувач</i>	1 шт.
12	<i>Електрокоагулятор</i>	1 шт.

даного етапу оперативного втручання. При підготовці до оперативних втручань із приводу панкреатогенного перитоніту медична сестра повинна виконати наступні дії: приготувати підігріті до 38С0 антисептичні розчини: 4 л декасану, 2 л мірамістину, 4 л фізіологічного розчину; провести стерилізацію та перевірити роботу ірігоаспіраційної системи; перевірити готовність приладу для ультрафіолетового опромінення очеревинної порожнини – ДРТ 220. Окрім того, медична сестра повинна пам'ятати, що особливості проведення оперативного втручання при панкреатогенному перитоніті передбачає використання великої кількості стерильних марлевих серветок, тампонів, кульок тощо. Тому, наявність вказаних матеріалів повинна бути забезпечена, як мінімум, у подвійному об'ємі, у порівнянні зі звичайними операціями.

При розвитку гнійно-деструктивного процесу в чепцевій сумці з розповсюдженням на інші відділи очеревинної порожнини нами запропоновано використання нових методів оментобурсосорбції (патент на корисну модель UA №30930), локальної (патент UA №57478 А) та тотальної перитонеосорбції (патент UA № 58817 А), закриття операційної рани для виконання програмованих санацій очеревинної порожнини (патент № 50932 А). Суть вказаних методів полягає в місцевому підведенні до зони патологічного ураження спеціальних контейнерів із сорбентом, який володіє антиферментними та антибактеріальними властивостями. Клінічне застосування розроблених методів дозволяє ефективно запобігати всмоктуванню ферментів і токсинів, зменшувати прояви ендотоксикозу та ферментемії, попереджувати прогресування гнійно-деструктивного процесу, досягати більш швидкої його ліквідації, покращувати кінцеві результати лікування хворих.

Застосування вказаних методів потребує від середнього медичного персоналу доопераційного приготування контейнерів із сорбентом різної форми та величини (відповідно зони підведення), що вимагає від операційної сестри не тільки організації забезпечення вказаних засобів, але й чіткого уявлення про анатомічні особливості різних ділянок очеревинної порожнини. Виготовлення та антибактеріальна обробка біоінертних контейнерів з сорбентом проводиться за наступною методикою. Як сорбент, ми використовували ентеросгель, який розміщували у спеціальному контейнері, що виготовляється з пористої біоінертної капронової сітки. Для надання сорбенту антимікробних властивостей проводили його експонування у 0,02 % розчині декаметоксину (декасану) впродовж 24 годин.

У багатьох випадках у процесі виконання оперативних втручань із приводу панкреатогенного перитоніту здійснюється назогастроінтестинальна інтубація. Дана маніпуляція передбачає використання спеціального інтубаційного зонда, наявність якого повинна бути завчасно передбачена операційною медичною сестрою.

Після ліквідації виражених проявів запального процесу в очеревинній порожнині проводиться зашивання серединної лапаротомної рани наглухо. При цьому обов'язковим є дренування підшкірно-жирової клітковини латексними випускниками, наявність яких повинна забезпечити операційна сестра, попередньо врахувавши це при підготовці до оперативного втручання.

Окремо слід зазначити, що після завершення «брудного етапу» оперативного втручання (ліквідація вогнища перитоніту та санація очеревинної порожнини), перед зашиванням операційної рани нами запропоновано, окрім зміни хірургічних латексних рукавичок, проводити заміну халатів усіх членів операційної бригади та операційної білизни навколо операційної рани, що суттєво знижує рівень її мікробної контамінації.

На основі ґрунтовного аналізу всіх етапів оперативного втручання при перитоніті та чіткого визначення ролі та обов'язків операційної медичної сестри у його проведенні нами розроблено протокол забезпечення оперативного втручання при розповсюдженному інфікованому панкреатогенному перитоніті, який наведено у таблиці.

Проведений аналіз свідчить, що використання розроблених методів підвищення кваліфікації середнього медичного персоналу операційного блоку та впровадження нових алгоритмів та протоколів роботи операційної сестри дало змогу суттєво покращити якість та організованість проведення інтраопераційного процесу, скоротити терміни проведення оперативних втручань у хворих на панкреатогенний перитоніт, в середньому, на 18 %, знизити частоту зустрічності мікробної контамінації країв операційної рани (зменшується на 61,7 % (P<0,05)), а рівень її мікробної забрудненості – на 73,7 % (P<0,05).

Висновок

Клінічне застосування запропонованих методів підвищення кваліфікації середнього медичного персоналу операційного блоку при панкреатогенному перитоніті дозволяє суттєво покращити рівень організації, якість проведення оперативних втручань, скоротити їх тривалість.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальший пошук нових шляхів оптимізації роботи середнього медично-

го персоналу при проведенні оперативних втручань у хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини.

Література. 1. Акрамов Э. Х. Комплексная декомпрессионно-диализная хирургия деструктивных форм панкреатита / Э. Х. Акрамов, О. И. Васильева В. Х. . Габитов // Хирургия. – 2008. - № 10. – С. 16-18. 2. Аналіз ефективності діагностики та лікування хворих на гострий панкреатит / В. Г. Мішалов, А. О. Бурка, В. В. Храпач, О. В. Балабан, С. М. Гойда, І. А. Назаренко, О. І. Сівченко // Клінічна хірургія. – 2009. - № 7 “ 8. – С. 91-93. 3. Васильев А. А. Антибактериальная терапия с целью профилактики инфицирования некротического панкреатита / А. А. Васильев // Український журнал хірургії. – 2009. - № 5. – С. 29-32. 4. Шегедин М.Б. Медсестринська освіта / М.Б.Шегедин // Медична сестра. – 2006. - № 1. – С. 17-28. 5. Зюков О. Вивчення думки медичних сестер стосовно важливості деяких аспектів професійної діяльності та задоволеності своєю працею / О.Зюков // Головна медична сестра. – 2010. - №3. - С. 20-27.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ИНФИЦИРОВАННОМ ПАНКРЕАТОГЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

*В.В. Максимюк, В.М. Рошка,
М.И. Шеремет, В.В. Тарабанчук*

Резюме. В работе приведены новые пути оптимизации работы среднего медицинского персонала операционного блока при проведении оперативных вмешательств у больных панкреатоген-

ным перитонитом. Клиническое внедрение предложенных способов повышения квалификации операционных медицинских сестер дает возможность существенно улучшить уровень организации и качество проведения оперативных вмешательств, сократить их длительность.

Ключевые слова: панкреатогенный перитонит, операция, операционная медицинская сестра.

SOME ASPECTS OF OPTIMIZATION OF CARRYING OUT OPERATIVE INTERVENTIONS IN CASE OF INFECTED PANCREATOGENIC PERITONITIS

*V. V. Maksimyuk, V. M. Roshka,
M. I. Sheremet, V. V. Tarabanchuk*

Abstract. The new ways of optimization of paramedical personnel work of the surgical department in case of performing operative interventions in patients with pancreatogenic peritonitis. Clinical introduction of the suggested methods to raise the level of the surgical nurses skills gives the possibility to improve considerably the organization level and quality of performing operative interventions, to shorten their duration.

Keywords: pancreatogenic peritonitis, operation, surgical nurse.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.61-64.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – д.мед.н. В. П. Польовий

*© В. В. Максим'юк, В. М. Рошка,
М. І. Шеремет, В. В. Тарабанчук, 2010*

УДК 616.72-002.77:612.115

С. К. Нуриддинова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, г. Ташкент

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, свертывающая система крови.**Резюме.** Изучены особенности показателей свертывающей системы крови у больных ревматоидным артритом. Выявлена гиперкоагуляция крови, степень которой нарастала в зависимости от активности процесса, стадии артрита, длительности заболевания, системности поражения.**Введение**

В последние годы, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, ревматические заболевания остаются актуальными в силу своей высокой распространенности и социальной значимости [1,6]. Среди них одно из ведущих мест занимает ревматоидный артрит (РА) [2]. Это хроническое аутоиммунное заболевание характеризуется воспалительно-деструктивным поражением суставов, внесуставными изменениями, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит сочетанным изменениям в составе клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Указанные процессы приводят к различным нарушениям системы гемостаза [3,4]. Однако, корреляционная зависимость между клиническими особенностями и показателями системы свертывания крови при РА изучена недостаточно, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Изучить некоторые показатели системы свертывания крови и их клинико-патогенетическую значимость у больных РА.

Материал и методы

Обследованы 73 больных (основная группа) с достоверным диагнозом РА по критериям Американской ревматологической ассоциации 1987 г. [5], находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделении ревматологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации г. Ташкента. Исследуемый контингент состоял из 58 (79,5%) женщин и 15 (20,5%) мужчин в возрасте 21-60 лет с длительностью заболевания 2-10 лет. Большинство из них были лица молодого и среднего возраста. В 60,2% случаев установлена потеря профессиональной трудоспособности. У 63 (86,3 %) больных выявлена суставная форма РА, у 10 (13,7 %) - РА с системными проявлениями. Минимальная степень активности имела место у 18 (24,7%), средняя - у 45 (61,6%), высокая - у 10 (13,7%) пациентов.

© С. К. Нуриддинова, 2010

Стадия процесса определялась по критериям Штейнброекера: I - диагностирована у 16 (21,9 %) обследованных, II - у 46 (63,0 %), III - у 11 (15,1 %). Медленно прогрессирующее течение РА наблюдали у 69 (94,5%), быстро прогрессирующее - у 4 (5,5%) больных. Функциональная недостаточность суставов изучена с помощью индекса Lee: I степень выявлена у 37 (35,2 %), II - у 66 (62,9 %), III - у 2 (1,9 %) пациентов.

Наряду со стандартными обследованиями, у больных РА оценивали состояние системы свертывания крови: определяли протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) на двухканальном автоматическом коагулометре «Humaclot-duo» (Германия) с использованием коммерческих тест - наборов (международный индекс чувствительности тромбопластина = 1,25), уровень фибриногена в крови методом Клаусса. Рассчитывали величину: международное нормализованное отношение (МНО).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту.

Обсуждение результатов исследования

В крови больных РА концентрация ПТИ колебалась в пределах от 90 до 108% (табл). У пациентов с системными проявлениями РА отмечено более значительное повышение уровня ПТИ по сравнению с контрольной группой ($109,20 \pm 1,25\%$ и $92,10 \pm 1,25\%$, соответственно, $p < 0,001$).

Достоверное повышение концентрации ПТИ в основной группе наблюдалось при средней и высокой степени активности ($p < 0,001$), уже на I стадии артрита ($98,20 \pm 1,60\%$, $p < 0,05$). Значительное увеличение уровня ПТИ имело место при III стадии артрита ($102,40 \pm 0,28\%$, $p < 0,001$) (табл). Показатели ПТИ у обследованных пациентов с РА в зависимости от длительности процесса представлены на рисунке.

У больных с продолжительностью заболевания девять лет и более активность системы свертывания значительно увеличивалась по сравнению с данными контрольной группы и была за-

Таблиця

Показатели системы гемостаза у больных ревматоидным артритом (M ± m)

Основна группа (n=73)	Показатели			
	Протромбиновый индекс (%)	Международ. нормализ. отношение	Фибриноген г/л	Активиров. частичное тромбопласт. время (с)
Системные проявления (n=10)	109,20 ± 1,25**	0,84 ± 0,04*	6,50 ± 0,70**	27,20 ± 1,10**
Суставная форма (n=63)	103,11 ± 3,41*	0,88 ± 0,02*	5,40 ± 1,10*	32,40 ± 2,20*
Степень активности ревматоидного артрита				
минимальная (n=18)	90,10 ± 1,40	0,95 ± 0,10	3,10 ± 0,14	38,20 ± 1,00
средняя (n=45)	101,22 ± 2,09**	0,91 ± 0,15	5,12 ± 1,10*	31,60 ± 2,45*
высокая (n=10)	102,01 ± 1,30**	0,87 ± 0,12*	5,30 ± 1,00*	28,10 ± 1,50**
Стадия ревматоидного артрита:				
I (n=16)	98,20 ± 1,60*	1,00 ± 0,04	3,20 ± 0,14*	36,10 ± 1,40
II (n=46)	101,10 ± 2,38*	0,95 ± 0,90	4,40 ± 0,78*	31,20 ± 2,23*
III (n=11)	102,40 ± 0,28**	0,91 ± 0,02*	5,80 ± 0,90*	31,22 ± 2,20*
Контрольная группа (n=20)	92,10 ± 1,25	1,20 ± 0,10	2,70 ± 0,06	40,10 ± 1,10

Примечание. ** – достоверность различий между группами здоровых и больных $p < 0,001$, * – $p < 0,05$

метно выше, чем у больных, с длительностью артрита до трех лет. Таким образом, более выраженное повышение уровня ПТИ в крови отмечено у самого тяжелого контингента больных РА – с системными проявлениями, высокой степенью активности, III стадией и длительностью процесса более девяти лет. Корреляционный анализ показал наличие прямой положительной связи между уровнем ПТИ и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ): $r = + 0,43$, $p < 0,05$).

Снижение величины МНО в основной группе по сравнению с контролем имело место уже при минимальной степени активности и достоверно изменялось при III стадии артрита ($0,91 \pm 0,02$, $p < 0,05$) (табл). Анализ показателя МНО у больных РА в зависимости от длительности процесса достоверно снижался при продолжительности заболевания более девяти лет ($0,91 \pm 0,07$, $p < 0,05$) (рис). Выявлены обратные корреляционные связи между величиной МНО и СОЭ: $r = - 0,38$, $p < 0,05$.

Концентрация фибриногена в крови у обследованных пациентов достоверно превышала показатели контрольной группы. При этом у больных с системными проявлениями РА это повышение было более выраженным, чем при суставной форме. Уровень фибриногена при минимальной степени активности РА и в контрольной группе отличался незначительно, тогда как при средней и высокой степени активности процесса установлено статистически достоверное повышение данного показателя ($p < 0,05$). У обследованных пациентов концентрация фибриногена в крови достоверно увеличивалась и по мере изменения стадии патологического процесса ($p < 0,05$). Анализ из-

менения уровня фибриногена в зависимости от длительности заболевания показал его повышение уже в дебюте РА и достоверные изменения при семилетнем течении и более (рис). Получены прямые положительные корреляционные связи между уровнем фибриногена и СОЭ: $r = + 0,47$, $p < 0,05$. Таким образом, у больных РА выявлено повышение концентрации фибриногена в крови, зависящее от формы заболевания, степени активности патологического процесса, стадии и длительности артрита, то есть от тяжести процесса.

При изучении состояния АЧТВ установлено, что у пациентов с системными проявлениями артрита уровень этого показателя снижался в большей степени, чем при суставной форме (табл). У 70% больных РА с системными проявлениями АЧТВ снижалось, а у 30% – оставалось нормальным. В группе пациентов с суставной формой РА уровень АЧТВ в крови был сниженным у 39 (53,4%), оставался нормальным у 15 (20,5%), а повышенным – у 19 (26,1%) обследованных. При минимальной активности процесса величина АЧТВ существенно не отличалась от данных лиц контрольной группы, тогда как повышение степени активности сопровождалось снижением данного показателя, достоверно отличаясь от контроля при средней и высокой активности РА ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). По мере нарастания стадии процесса отмечалось достоверное снижение уровня АЧТВ. Длительность заболевания более девяти лет характеризовалась выраженным снижением АЧТВ ($31,60 \pm 2,40$; $p < 0,05$), чем в дебюте артрита (рис). Получены обратные корреляционные связи между

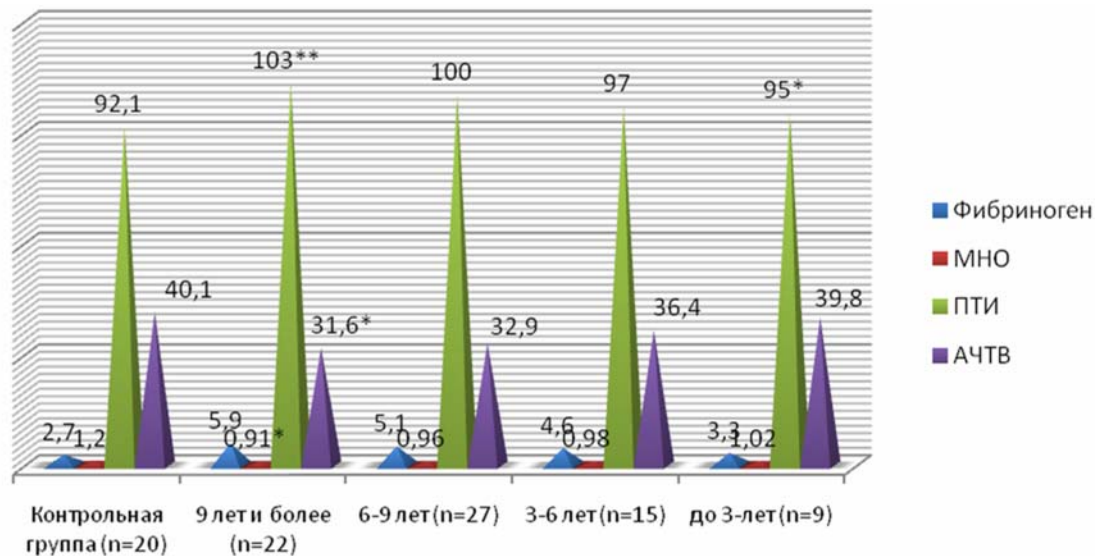


Рис. Показатели системы свертывания крови у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания

уровнем АЧТВ и СОЭ: $r = -0,32$, $p < 0,05$. Таким образом, у пациентов на ранней стадии РА, при минимальной степени активности процесса колебание АЧТВ имеет разнонаправленный характер, тогда как нарастание активности артрита, стадии и длительности заболевания, приводит к достоверному изменению уровня АЧТВ в крови больных РА в сторону гиперкоагуляции.

Выводы

1. Изучение показателей свертывающей системы крови у больных ревматоидным артритом выявило существенные изменения, зависящие от клинических проявлений заболевания.
2. У больных ревматоидным артритом обнаружено повышение показателей протромбинового индекса, уровня фибриногена крови, снижение величины международного нормализованного отношения, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени, что указывает на повышение активности системы свертывания крови.
3. Выявленные нарушения состояния свертывания крови при ревматоидном артрите, коррелируя со степенью активности, стадией артрита, длительностью заболевания, оказываются более выраженными при системных проявлениях патологического процесса.

Перспективы дальнейших исследований

Предполагается, что применение дезагрегантов в комплексном лечении больных РА может благоприятно влиять на результаты лечения, прогноз и качество жизни этой категории пациентов.

Литература. 1. Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. - М.: Медицина, 2001. - С. 61 - 67. 2. Насонов Е.Л. Ревматоид-

ный артрит как общемедицинская проблема. /Е.Л.Насонов // Терапевт. арх. – 2004.- №5.- С.3-7. 3. Артеменко Н.А. Клинико-иммунологические критерии активности различных вариантов течения ревматоидного артрита /Н.А. Артеменко, Л.П. Сизякина // Клин. лаб. диагност.- 1997.- № 9.- С. 46 -48. 4. Олюнин Ю.А. Определение активности РА в клинической практике /Ю.А. Олюнин, Р.М. Балабанова // Терапевт. арх.- 2005.- Т.77, № 5.- С.23-25. 5. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of arthritis /F.C. Arnett, S.Edworthy, D.A. Bloch [et al.] // Arthr. Rheum. - 1988. - Vol. 31, №3. - P. 315-324. 6. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease /J.K. Alkaabi, M. Ho, R. Levinson [et al.] // Rheumatology. - 2003.- Vol. 42. - P. 292 - 297.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

С. К. Нуритдинова

Резюме. Вивчені особливості показників згортальної системи крові у хворих на ревматоїдний артрит. Встановлено явища гіперкоагуляції крові, ступінь яких підвищувався залежно від активності процесу, стадії артриту, тривалості захворювання, системності ураження.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, згортальна система крові.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

S. K. Nuritdinova

Abstract. The specific characteristics of the blood coagulation system have been studied in patients with rheumatoid arthritis. The author has revealed blood hypercoagulation whose degree increased, depending on the activity of the process, the arthritic stage, disease duration.

Key words: rheumatoid arthritis, blood coagulation system.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation (Tashkent)
Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). -P.65-67.

Надійшла до редакції 25.10.2010
Рецензент – Проф. О. В. Пішак
© С. К. Нуритдинова, 2010

УДК 616.12-008.331.1-092:612.461]-085

І. В. ПаньківТернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ
РАННІХ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО
ШЛУНОЧКА З ВИКОРИСТАННЯМ
ПРЯМОГО ІНГІБІТОРУ РЕНІНУ У ХВОРИХ
НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ
І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертонія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, мікроальбумінурія, аліскірен, олмесартан.

Резюме. У 51 хворого на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та артеріальну гіпертонію здійснено корекцію ранніх порушень функції лівого шлуночка (ЛШ) з використанням аліскірену і олмесартану, а також встановлені чинники, які впливають на результати лікування. Визначено однакову ефективність впливу препаратів на параметри діастолічної функції ЛШ, а також залежність результату лікування від тривалості ЦД 2 типу і величини мікроальбумінурії (МАУ). Виявлено взаємозв'язок між поліпшенням показників діастолічної функції ЛШ і початковим значенням МАУ і маси міокарда ЛШ, а також з динамікою МАУ, артеріального тиску і маси міокарда ЛШ на тлі лікування.

Вступ

Порушення функції серця при розвитку діабетичної кардіоміопатії полягають у систолічній та діастолічній дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Найбільш раннім проявом діабетичної кардіоміопатії розглядається діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) без клінічних проявів недостатності кровообігу [1]. Порушенню діастолічної функції серця надають великого значення в розвитку серцевої недостатності (СН).

За даними літератури, ДДЛШ діагностується у 75% хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу [2]. Поєднання ЦД 2 типу та артеріальної гіпертонії (АГ) підвищує ризик розвитку мікро- і макросудинних ускладнень, збільшуючи частоту виявлення ознак ДДЛШ [3]. Відомо, що мікроальбумінурія (МАУ) також розглядається як незалежний фактор ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ) і маркер ДДЛШ [4].

Високий ризик розвитку СН та ускладнень ССЗ у хворих на ЦД 2 типу та АГ з наявністю безсимптомних порушень діастолічної функції ЛШ обґрунтовує необхідність корекції зазначених станів. Своєчасно призначена цим хворим терапія сприяє запобіганню або значно сповільнює розвиток серцевої декомпенсації [5]. З цієї метою найчастіше використовуються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА) [6, 7]. Однак на сьогодні не розроблені єдині алгоритми лікування хворих на ДДЛШ, а також не вивчені

можливості корекції ранніх порушень функції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу. Тому становить інтерес вивчення ефективності першого препарату з групи прямих інгібіторів реніну (аліскірену) у порівнянні з БРА на ранні порушення функції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу та АГ.

Мета дослідження

Оцінити і порівняти ефективність корекції ранніх порушень функції ЛШ з використанням аліскірену та олмесартану у хворих на ЦД 2 типу та АГ, а також визначити фактори, що впливають на результати лікування.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебував 51 хворий на ЦД 2 типу (22 чоловіки і 29 жінок) та АГ I-II ступеня (за класифікацією ESH-ESC, 2007 р.) з наявністю ознак ДДЛШ без клінічних проявів СН і збереженою систолічною функцією ЛШ. Критерії включення у дослідження: лікування пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП), рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) не перевищує 8%; відсутність попередньої постійної терапії препаратами з групи іАПФ або БРА. Пацієнти з наявністю ДДЛШ були рандомізовано розподілені в групу прийому аліскірену (Расілез, Новартіс) у добовій дозі 150 мг та групу прийому олмесартану (Кардосал, Берлін-Хемі) у добовій дозі 20 мг. Курс лікування завершили 50 хворих (один хворий з групи прийому аліскірену вибув

Клінічна характеристика хворих на ЦД 2 типу та АГ

Показник	Група аліскірену (n=25)	Група олмесартану (n=25)
Вік, роки	55,4±7,9	57,8±6,3
ІМТ, кг/м ²	34,7±8,2	33,9±4,6
Тривалість ЦД, роки	5,0±3,6	4,5±4,2
Тривалість АГ, роки	11,0±6,4	8,6±6,6
ЧСС, уд/хв.	77,4±9,4	74,8±8,6
Систолічний АТ, мм рт.ст.	150,8±11,4	155,5±11,7
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	93,5±6,1	95,2±4,9
Глікемія натще, ммоль/л	7,4±1,7	7,0±1,6
НbA1c, %	7,2±1,3	7,4±1,0
Загальний холестерин, ммоль/л	6,5±1,5	6,1±1,4
Тригліцериди, ммоль/л	2,7±2,0	2,7±1,6
Частота МАУ у підгрупі, %	58	55
Рівень МАУ, мг/л	28,6	34,2
КДР ЛШ, см	4,62±0,6	4,64±0,5
КСР ЛШ, см	2,69±0,5	2,93±0,6
КДО, мл	116,3±27,6	120,9±29,5
ІКДО	57,4±13,6	60,3±12,5
КСО, мл	45,1±9,2	51,3±13,4
ІКСО	22,3±5,0	24,7±5,5
УО, мл	67,7±25,6	73,8±19,9
ФВ, %	61,0±5,0	59,0±6,0
ЗСЛШ, см	1,19±0,1	1,21±0,2
МШП, см	1,18±0,1	1,26±0,2
ММЛШ, г	243,5±68,3	260,3±73,9
ІММЛШ	119,6±31,5	125,3±31,1
IVRT, мс	104,6±10,4	111,9±17,1
DT, мс	198,2±41,1	204,6±33,0
Е/А	1,07±0,3	0,99±0,4

Примітка. $p > 0,05$ для всіх показників

внаслідок алергічної реакції на препарат). Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці.

Перед початком дослідження всім пацієнтам проводили клінічний огляд, вимірювали зріст, масу тіла, рівень АТ і ЧСС, глікемії натще, НbA1c, МАУ, виконували біохімічний аналіз крові з визначенням загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, креатиніну, калію, проводили електрокардіографічне та ехокардіографічне дослідження з виконанням проби Вальсальви.

Початкова фаза тривала 2 тижні, впродовж якої пацієнти не приймали препарати з групи іАПФ та БРА. Всім хворим проведена корекція дози ПЦЗП, дано рекомендації стосовно дієти. Контрольні візити здійснювалися через 2, 4, 8, 12 і 16 тижнів, на яких проводилися клінічний огляд, вимірювання глікемії натще, фіксувалися небажані явища та гіпоглікемії. Тривалість спостереження становила 16 тижнів. Після завершення періоду спостереження всім пацієнтам було виконано ті ж обстеження, що й на початку.

Вміст глюкози у капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом натще. Рівень НbA1c

визначали на автоматичному аналізаторі D-10 (США). Для визначення МАУ використовували біохімічний аналізатор ВА-88 (КНР). Ехокардіографічне дослідження проводилося на апараті SONOACE-4800 («Medison», Корея) у стандартних ехографічних позиціях з визначенням кінцевого діастолічного та систолічного розмірів (КДР, КСР), об'ємів (КДО, КСО), індексів (ІКДО, ІКСО), оцінкою товщини задньої стінки та міжшлуночкової перетинки (ЗСЛШ, МШП), розрахунком фракції викиду (ФВ) та маси міокарда ЛШ (ММ ЛШ).

Для оцінки діастолічної функції вимірювали такі швидкісні і часові показники: максимальна швидкість кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е), максимальна швидкість кровотоку під час передсердної систоли (А), час сповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (DT), час ізвольоетричного розслаблення (IVRT) і співвідношення (Е/А). Діастолічну дисфункцію встановлювали при збільшенні IVRT понад 160 мс, збільшенні DT понад 220 мс, зменшенні співвідношення Е/А менше 1. Для диференціальної діагностики псевдонормал-

ізації трансмітрального кровотоку і нормальної діастолічної функції проводили пробу Вальсальви. Пробу вважали позитивною при зменшенні співвідношення Е/А більше, ніж на 40% і відновленні Е/А менше 1.

Для збільшення точності оцінки діастолічної функції застосовували доплерівську візуалізацію тканин. Оцінювали швидкість латеральної і перегородчастої стінок фіброзного кільця мітрального клапану (МК) на початку діастолі. Визначали пікову швидкість раннього діастолічного наповнення (е), пікову швидкість передсердного діастолічного наповнення (а) та їх співвідношення. Діастолічну дисфункцію діагностували при швидкості руху перегородчастої частини кільця мітрального клапану менше 8 см/с і швидкості руху латеральної частини кільця мітрального клапану менше 11 см/с.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася з допомогою пакету прикладних програм Statistika 6. Для оцінки вірогідності відмінностей використовували t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$. Залежність показників оцінювалася методом Спірмана з обчисленням коефіцієнта кореляції.

Обговорення результатів дослідження

Впродовж лікування в обох групах хворих відзначався виразний гіпотензивний ефект. Через 16 тижнів терапії на тлі прийому аліскірену відбулося зниження систолічного АТ на $22,3 \pm 3,2$ мм рт.ст. і діастолічного АТ – на $10,9 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). У групі прийому олмесартану також спостерігався подібний вплив препарату на зниження АТ: систолічний АТ зменшився на $18,25 \pm 2,6$ мм рт.ст. і діастолічний АТ – на $10,8 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Не відзначено різниці стосовно впливу препаратів на ЧСС, яка статистично значимо не змінювалася. Терапія як аліскіреном, так і олмесартаном, не володіла статистично значимим впливом на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки і структурно-функціональні параметри міокарда.

В обох групах спостерігався стабільний контроль глікемії впродовж всього курсу лікування з тенденцією до зниження рівня глікемії натще і показника HbA1c, не відзначалися також зміни з боку ліпідного спектра крові.

В результаті терапії олмесартаном відзначено зниження показника МАУ у 85% хворих, при цьому в 57% від числа хворих із наявністю МАУ на початок дослідження досягнуто нормалізації зазначеного показника. У групі прийому аліскірену зниження величини МАУ спостерігалася в

58% пацієнтів, у 33% хворих показники МАУ досягнули нормальних значень після закінчення курсу лікування. Загальне зниження величини МАУ в групі прийому аліскірену становило 12,5 мг/л, у групі олмесартану – 8,6 мг/л ($p < 0,01$ для всіх порівнянь).

Унаслідок 16 тижнів терапії аліскіреном або олмесартаном в обох групах досягнуто статистично значима оптимізація показників діастолічної функції ЛШ. Лікування аліскіреном або олмесартаном приблизно в однаковому відсотку випадків дозволило досягнути нормалізації показників діастолічної функції або виявило тенденцію до її поліпшення (збільшення швидкості руху перегородчастої частини кільця мітрального клапана не досягнуло порогового значення 8 см/с). У групі прийому аліскірену нормалізація досягнута у 40% обстежених порівняно з 25% хворих, що отримували олмесартан. Тенденція до поліпшення спостерігалася у 20% пацієнтів на тлі прийому аліскірену і в 33% хворих, що приймали олмесартан. У середньому по обох групах швидкість перегородчастої частини кільця мітрального клапана (пік е) збільшилася на 12% (для олмесартану цей показник становив $13,7\%$ – збільшення на $1,02 \pm 1,2$ см/с, для аліскірену – $10,5\%$, збільшення на $0,9 \pm 1,1$ см/с; $p < 0,05$ для всіх порівнянь). При порівнянні результатів терапії аліскіреном і олмесартаном не виявлено статистично значимої різниці.

Як бачимо, терапія аліскіреном, як і олмесартаном, сприяє поліпшенню діастолічної функції ЛШ, призводить до зниження рівня АТ і МАУ, а також не має негативного впливу на показники вуглеводного і ліпідного обмінів.

Із метою вивчення впливу патогенетичних факторів розвитку СН і факторів ризику ССЗ на ефективність корекції ДДЛШ нами проаналізовано значення тривалості ЦД 2 типу, ступеня компенсації вуглеводного обміну, рівня АТ, ступеня виразності МАУ і гіпертрофії ЛШ (ГЛШ).

Для оцінки ефективності терапії ДДЛШ залежно від тривалості ЦД всіх хворих було розподілено на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли хворі з тривалістю ЦД до 5 років, до другої – понад 5 років. В результаті 16-тижневої терапії в групі хворих з тривалістю ЦД до 5 років відзначається статистично значима позитивна динаміка показників діастолічної функції ЛШ. Швидкість перегородчастої частини кільця МК (пік е) збільшилася від $7,52 \pm 0,7$ до $8,69 \pm 1,2$ см/с ($p < 0,001$). У підгрупі хворих із тривалістю ЦД понад 5 років також спостерігалася статистично значиме поліпшення діастолічної функції ЛШ. Швидкість перегородчастої частини кільця МК (пік е) у цій підгрупі збільшилася від $7,25 \pm 1,1$ до

8,1±1,0 см/с ($p<0,01$). В обох підгрупах спостерігалось статистично значиме збільшення співвідношення e/a , виміряне від перегородчастої частини кільця МК. У підгрупі з тривалістю ЦД до 5 років співвідношення e/a збільшилося від 0,65±0,1 до 0,8±0,2 ($p<0,05$), у підгрупі з тривалістю ЦД понад 5 років – від 0,6±1,1 до 0,76±0,2 ($p<0,05$).

При порівнянні результатів лікування в групах хворих із різною тривалістю ЦД 2 типу виявлено, що серед хворих зі стажем ЦД 2 типу менше 5 років ефективність корекції ДДЛШ була статистично значимо кращою, ніж у групі хворих з більш тривалим перебігом діабету.

Нами здійснена оцінка впливу терапії аліскіреном або олмесартаном на показники діастолічної функції ЛШ залежно від стану початкової компенсації ЦД. Всі хворі були розподілені на підгрупи залежно від початкового рівня HbA1c: з досягненням цільового рівня нижче 7% і з показниками понад 7%.

У підгрупі хворих із початковою задовільною компенсацією вуглеводного обміну, як і в підгрупі хворих у стані субкомпенсації ЦД, спостерігалось поліпшення показників діастолічної функції. Швидкість перегородчастої частини кільця МК (пік e) збільшилася від 7,12±1,0 до 7,81±0,8 см/с ($p<0,05$) і від 7,77±0,7 до 8,93±1,3 см/с ($p<0,05$) у першій і другій підгрупах відповідно. У підгрупі хворих з початковою субкомпенсацією ЦД відзначалось також статистично значиме збільшення співвідношення e/a перегородчастої частини кільця МК: від 0,65±1,1 до 0,84±0,2 ($p<0,05$). Спостерігалось також збільшення швидкості латеральної частини кільця МК у хворих із субкомпенсацією ЦД, але ці зміни не досягнули рівня статистичної значимості.

При порівнянні результатів лікування в підгрупах із різним початковим рівнем HbA1c відзначена статистично значима різниця між показниками діастолічної функції. У групі хворих із початковим рівнем HbA1c<7% результат терапії порушень діастолічної функції був гіршим, ніж у хворих з більш високими показниками HbA1c. Виявлена різниця засвідчує, що стан субкомпенсації ЦД 2 типу на початку лікування не прогнозує неефективність корекції ДДЛШ.

Додатково було проведено порівняльний аналіз результатів терапії залежно від динаміки HbA1c на тлі лікування. При цьому результат лікування порушень діастолічної функції ЛШ статистично значимо не відрізняється у підгрупах хворих із позитивною динамікою HbA1c і без неї. Отже, ефективність корекції ДДЛШ не залежить від динаміки рівня HbA1c на тлі лікування препаратами аліскірен або олмесартан.

Крім того, здійснено оцінку ефективності корекції діастолічної функції ЛШ залежно від початкового рівня АТ. Хворі були розподілені на підгрупи: перша підгрупа включала пацієнтів з АТ до 160/100 мм рт.ст., друга – з АТ 160/100 мм рт.ст. і вище. У результаті 16 тижнів лікування в першій підгрупі хворих відзначалось статистично значиме збільшення співвідношення e/a , що вимірювалось від перегородчастої частини кільця МК від 0,62±0,01 до 0,77±0,1 ($p<0,01$) і співвідношення e/a , що вимірювалось від латеральної частини кільця МК від 0,68±0,2 до 0,82±0,1 ($p<0,01$), а також збільшення швидкості перегородчастої частини кільця МК (пік e) від 7,75±0,7 до 8,68±1,1 ($p<0,05$). У другій підгрупі спостерігалось статистично значиме збільшення швидкості перегородчастої частини кільця МК (пік e) від 7,22±0,9 до 8,4±1,2 ($p<0,01$) і співвідношення e/a , виміряного від перегородчастої частини кільця МК від 0,63±0,1 до 0,82±0,2 ($p<0,01$). При порівнянні результатів лікування діастолічної дисфункції ЛШ у хворих із різним початковим рівнем АТ статистично значимої різниці не виявлено. Отже, лікування було однаково ефективним стосовно впливу на діастолічну функцію ЛШ у хворих на ЦД 2 типу та АГ I-II ст.

Здійснена оцінка впливу лікування на показники діастолічної функції залежно від ступеня регресу ГЛШ. Хворі були розподілені на підгрупи залежно від наявності чи відсутності зменшення ІММЛШ після 16 тижнів терапії.

У групі пацієнтів з регресом ГЛШ на тлі терапії початкове значення ІММЛШ становило 136,9, у підгрупі з відсутністю регресу ГЛШ – 106,6, що відповідає нормі, початкова різниця між підгрупами за ІММЛШ була статистично значима ($p<0,05$).

У підгрупі хворих із регресом ГЛШ одночасно спостерігалась позитивна динаміка показників діастолічної функції. Спостерігається статистично значиме збільшення швидкості перегородчастої частини кільця МК (пік e) від 7,61±0,8 до 8,56±1,3 ($p<0,01$) і збільшення співвідношення e/a , виміряного від тієї ж сторони кільця МК від 0,64±0,1 до 0,76±0,2 ($p<0,05$). У підгрупі з відсутністю регресу ГЛШ також відзначалось поліпшення показників діастолічної функції. Швидкість перегородчастої частини кільця МК (пік e) збільшилася від 7,28±0,9 до 8,89±0,9 ($p<0,01$), співвідношення e/a , виміряне від тієї ж сторони кільця МК, збільшилося від 0,67±0,1 до 0,85±0,2 ($p<0,05$). При цьому також спостерігалось статистично значиме збільшення швидкості латеральної частини кільця МК (пік e). Порівняння результатів терапії не показало статистично значи-

му різницю в підгрупах хворих із наявністю або відсутністю регресу ГЛШ на тлі лікування. Слід відзначити, що в підгрупі хворих із відсутністю регресу ГЛШ початково ММЛШ була нормальною. Отже, на тлі лікування спостерігається позитивна динаміка параметрів діастолічної функції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу та АГ незалежно від наявності чи відсутності регресу ГЛШ.

Проаналізовано ефективність терапії ДДЛШ залежно від наявності чи відсутності в пацієнтів МАУ. У підгрупі хворих без МАУ відзначається виразна статистично значима позитивна динаміка показників діастолічної функції: швидкість перегородчастої частини кільця МК (пік е) збільшилася від $7,49 \pm 0,9$ до $8,33 \pm 0,9$ ($p < 0,001$), співвідношення е/а, виміряне від тієї ж сторони кільця МК, збільшилося від $0,6 \pm 0,1$ до $0,78 \pm 0,2$ ($p < 0,01$), а також збільшилася швидкість латеральної частини кільця МК (пік е) від $8,23 \pm 1,4$ до $9,18 \pm 2,0$ і співвідношення е/а від $0,74 \pm 0,2$ до $0,83 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) для всіх порівнянь. У підгрупі пацієнтів із МАУ також спостерігалася позитивна динаміка таких показників діастолічної функції, як швидкість перегородчастої частини кільця МК (пік е) і співвідношення е/а, виміряного з тієї ж сторони: відбулося збільшення зазначених показників від $7,23 \pm 0,8$ до $9,25 \pm 1,3$ ($p = 0,176$) і від $0,68 \pm 0,1$ до $0,85 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) відповідно. Загалом ефективність лікування вища в підгрупі хворих без МАУ. Крім того, при порівнянні результатів лікування підгруп хворих із наявністю або відсутністю МАУ виявлена статистично значима різниця за показниками швидкості латеральної і перегородчастої частини кільця МК внаслідок лікування, що свідчить про вплив на нього МАУ. У підгрупі хворих без МАУ початково результат терапії ДДЛШ був статистично значимо кращий, ніж серед хворих з МАУ. Отже, ефективність корекції ДДЛШ залежить від наявності МАУ у хворих на ЦД 2 типу та АГ.

Оцінювався вплив терапії на показники діастолічної функції залежно від ступеня її порушення. Хворі були розподілені на 2 підгрупи: до першої увійшли хворі з легшим ступенем порушення діастолічної функції – порушенням розслаблення, до другої – з тяжчим – псевдонормалізацією. В результаті 16 тижнів терапії в підгрупі хворих із порушенням розслаблення спостерігалася чітка статистично значима позитивна динаміка показників діастолічної функції. Швидкість перегородчастої частини кільця МК (пік е) збільшилася від $7,34 \pm 0,9$ до $8,31 \pm 1,2$ ($p < 0,001$), співвідношення е/а, виміряне від тієї ж сторони кільця МК, збільшилося від $0,64 \pm 0,1$ до $0,78 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Крім того, відзначалося збільшення

співвідношення е/а, виміряного від латеральної частини МК, від $0,72 \pm 0,2$ до $0,82 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). У підгрупі з псевдонормалізацією діастолічної функції також спостерігалася поліпшення деяких показників: відзначено зростання швидкості перегородчастої частини кільця МК (пік е) збільшилася від $7,81 \pm 0,5$ до $8,72 \pm 1,0$ ($p < 0,05$) і співвідношення е/а від $0,72 \pm 0,1$ до $0,82 \pm 0,1$ ($p < 0,068$). При порівнянні результатів лікування в підгрупах хворих із псевдонормалізацією і порушенням розслаблення ЛШ статистично значимих відмінностей не спостерігалася.

Зміни параметрів трансмітрального доплерівського спектру були наступними: у підгрупі з порушенням розслаблення відбулося зменшення часу ізоволюмометричного розслаблення від $111,0 \pm 15,7$ до $103,0 \pm 13,5$ ($p < 0,01$) і збільшення співвідношення Е/А від $0,92 \pm 0,3$ до $1,0 \pm 0,3$ ($p = 0,076$), що свідчить про нормалізацію діастолічної функції. У підгрупі хворих з псевдонормалізацією діастолічної функції спостерігалася збільшення часу ізоволюмометричного розслаблення від $103,0 \pm 9,5$ до $109,4 \pm 9,2$ ($p < 0,05$) і збільшення співвідношення E_v/A_v на тлі проби Вальсальви від $0,75 \pm 0,1$ до $0,93 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), що вказує на тенденцію до нормалізації діастолічної функції ЛШ і переходу до легшого ступеня порушення діастолічної функції – порушення розслаблення ЛШ. Отже, терапія аліскіреном або олмесартаном однаковою мірою ефективна незалежно від стадії порушення діастолічної функції.

Як бачимо, ефективність корекції ДДЛШ залежить від тривалості ЦД 2 типу, рівня АГ і МАУ і не залежить від динаміки $HbA1c$ і ступеня регресу ГЛШ на тлі лікування, а також стадії порушення діастолічної функції ЛШ.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено залежність змін швидкості руху кільця МК (пік е) від початкових значень ЗСЛШ ($r = -0,337$, $p = 0,046$), МШП ($r = -0,583$, $p = 0,007$), ММЛШ ($r = -0,425$, $p = 0,062$) і МАУ ($r = -0,703$, $p = 0,023$). Чим більша ММЛШ і вищий рівень МАУ, тим важче досягнути оптимізації діастолічної функції ЛШ. Динаміка швидкості перегородчастої частини кільця МК (пік е) на тлі лікування корелювала зі змінами ММЛШ ($r = -0,306$, $p = 0,071$), ІММЛШ ($r = -0,271$, $p = 0,015$), а також з динамікою глікемії натще ($r = -0,261$, $p = 0,130$), однак цей взаємозв'язок не досягнув рівня статистичної значимості. Спостерігався взаємозв'язок динаміки інших показників діастолічної функції ЛШ зі змінами метаболічних і структурно-функціональних параметрів міокарда: динаміка швидкості перегородчастої частини кільця МК (е/а) корелювала зі змінами ММЛШ ($r = -0,379$, $p = 0,068$) і динамікою

систоличного АТ ($r=-0,711$, $p=0,043$), динаміка швидкості латерального кільця МК (пiк e) корелювала зі зміною МАУ ($r=-0,341$, $p=0,035$) і НbA1c ($r=-0,325$, $p=0,185$), динаміка швидкості латеральної частини кільця МК (e/a) корелювала зі зміною НbA1c ($r=-0,448$, $p=0,143$). Слід зазначити, що кореляція з рівнем НbA1c не досягнула статистичної значимості.

Отже, встановлено зворотну залежність показників діастолічної функції ЛШ на тлі лікування від початкових значень ММЛШ і МАУ. Також відзначена виражена залежність змін параметрів діастолічної функції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу і АГ від динаміки ММЛШ, МАУ і систолічного АТ на тлі терапії.

Висновки

1. Продемонстрована можливість корекції ранніх порушень функції лівого шлуночка з допомогою аліскірену та олмесартану, а також встановлена однакова ефективність впливу зазначених препаратів на параметри діастолічної функції лівого шлуночка.

2. Встановлена залежність результату лікування від тривалості цукрового діабету 2 типу, величини мікроальбумінурії, а також відсутність впливу динаміки глікозильованого гемоглобіну, початкового рівня артеріального тиску і стадії порушення діастолічної функції лівого шлуночка на ефективність корекції діастолічної функції лівого шлуночка.

3. Виявлений взаємозв'язок між ступенем поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка та початковим значенням мікроальбумінурії і маси міокарда лівого шлуночка, а також із динамікою мікроальбумінурії, артеріального тиску і маси міокарда лівого шлуночка на тлі лікування.

4. Показана значимість зниження рівня ексресції альбуміну для оптимізації діастолічної функції лівого шлуночка. Засвідчено однакову ефективність впливу аліскірену та олмесартану на виразність мікроальбумінурії. Встановлено, що терапія аліскіреном та олмесартаном не впливає на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

Перспективи подальших досліджень

Встановлення нефро-кардіальних взаємозв'язків у хворих на ЦД 2 типу з нефропатією з вивченням віддалених наслідків лікування препаратами з групи прямих інгібіторів ренину.

Література. 1. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю.М.Сіренко // Прак. ангіол. . – 2005. – № 1. – С. 62-66. 2. Werner C., Pцсс J., Вічm M. Optimal antagonism of the renin-angiotensin-aldosterone system: do we need dual or triple therapy? / Werner C. et al. // Drugs. – 2010. – Vol.70, №10. – P.1215-1230. 3.

Маньковский Б.Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом.— К.: Морион, 2001.— 72 с. 4. Смирнов А.В., Смирнов К.А. Проренин и ренин – новые мишени для рено- и кардиопротективной терапии / А.В.Смирнов, К.А.Смирнов // Нефрология. – 2009. – Т.13, №1. – С.15-20. 5. Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J. et al. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy / F. Persson et al. // Diabetes Care. – 2010. – Vol.33, №8. – P.1850-1854. 6. De Silva L., Weir M.R. Renin inhibitor and microalbuminuria development: meaningful predictor of kidney disease progression / L. De Silva, M.R.Weir // Curr.Opin.Nephrol.Hypertens. – 2010. – Vol.19, №4. – P.505-511. 7. Ruddy M.C. Unmet needs in managing hypertension: potential role of direct renin inhibitor / M.C. Ruddy // Postgrad.Med. – 2010. – Vol.122, №3. – P.203-212.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ РАННИХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

И. В. Паньків

Резюме. У 51 больного сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией проведена коррекция ранних нарушений функции левого желудочка с использованием алискирена и олмесартана, а также определены факторы, которые влияют на результаты лечения. Установлены одинаковая эффективность влияния отмеченных препаратов на параметры диастолической функции левого желудочка, а также зависимость результата лечения от длительности сахарного диабета 2 типа и величины микроальбуминурии. Выявлена взаимосвязь между степенью улучшения диастолической функции левого желудочка и начальным значением микроальбуминурии и массы миокарда левого желудочка, а также с динамикой микроальбуминурии, артериального давления и массы миокарда левого желудочка на фоне лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка, микроальбуминурия, алискирен.

ESTIMATION OF CORRECTION OF EARLY ABNORMALITIES OF THE LEFT VENTRICLE USING DIRECT RENIN INHIBITOR IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

I. V. Pankiv

Abstract. The correction of early abnormalities of the left ventricular (LV) using Aliskiren and Olmesartan has been carried out in 51 patient with diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension and causes which influence on the results of treatment are also determined. The identical efficiency of preparations influence on the parameters of diastolic function of the left ventricle (LV) as well as dependence of the results of treatment duration of diabetes mellitus type 2 and presence of microalbuminuria have been stated. Interrelation between the improvement of diastolic function indices of the left ventricle (LV) and initial value of microalbuminuria and mass of myocardium of the left ventricle, as well as the dynamics of microalbuminuria, blood pressure and mass of myocardium of the LV against a background of the treatment has been revealed.

Key words: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, left ventricular diastolic dysfunction, microalbuminuria, aliskiren.

Ya. Gorbachevsky State Medical University (Ternopil')

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.68-73.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – Проф В. К. Таушук

© I. V. Pankiv, 2010

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-085.252.349.2:577.1

О. А. ПетриничБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ПІОГЛІТАЗОНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ
ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ
З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ****Ключові слова:** гіпертонічна
хвороба, цукровий діабет 2-го
типу, піоглітазон, метформін,
фактор некрозу пухлин- α .**Резюме.** Обстежено 30 хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу в динаміці лікування комбінацією антигіпертензивних засобів (S-амлодипін та лізиноприл) із метформіном або піоглітазоном. Вивчали показники інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну, вміст фактору некрозу пухлин- α , стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, сумарний рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену в крові. Встановлено, що лікування антигіпертензивними препаратами з метформіном або піоглітазоном вірогідно знижує глікемію, інсулінорезистентність, показники пероксидного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний захист. Застосування піоглітазону вірогідно зменшує в крові рівень фактору некрозу пухлин- α та підвищує вміст кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену, чого не встановлено при застосуванні метформіну.**Вступ**

Серед хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) поширеність цукрового діабету (ЦД) у 2-2,5 раза вища, ніж серед нормотензивних людей. АГ та ЦД – це взаємопов'язані патології, що володіють потужною взаємопосилюючою ушкоджувальною дією, спрямованою одразу проти декількох органів-мішеней. Співіснування цих двох захворювань подвоює ризик інсульту, нефропатії, діабетичної ретинопатії. Серед основних складових лікування пацієнтів із вказаною поєднаною патологією є застосування вискоєфективних антигіпертензивних препаратів, які не порушують вуглеводний та ліпідний обмін, а також цукрознижуючих препаратів, що впливатимуть на основний патогенетичний стержень ЦД 2-го типу – інсулінорезистентність (ІР). Тіазолідиндіони є відносно новим класом цукрознижуючих препаратів, в основі терапевтичної дії яких є покращання чутливості периферичних тканин до впливу ендогенного інсуліну шляхом стимуляції PPAR- γ рецепторів, які регулюють синтез білків, що беруть участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів, запальної відповіді організму тощо [10].

Мета дослідження

Вивчити вплив комбінації антигіпертензивних засобів (S-амлодипін та лізиноприл) з метформіном або піоглітазоном на показники ІР, вуглеводного та ліпідного обміну, вміст фактору некрозу

пухлин- α (ФНП- α), пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантний захист (АОЗ), рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (NO) в крові хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи

Для реалізації мети обстежено 30 хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу середньої тяжкості. Вуглеводний обмін у обстежених осіб знаходився в суб- або декомпенсованому стані. До моменту включення в дослідження пацієнти отримували цукрознижуючу терапію, проте остання не призвела до нормоглікемії та компенсації вуглеводного обміну, у зв'язку з чим виникла необхідність додаткового призначення цукрознижуючих засобів. Залежно від призначеного цукрознижуючого лікування пацієнти розподілені на дві підгрупи – А (15 осіб) та Б (15 осіб). Пацієнти підгрупи А додатково приймали метформін (Сіофор, „BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)”) у дозі 500-1700 мг на добу (або збільшували дозу раніше призначеного метформіну). У пацієнтів підгрупи Б додатково до раніше призначених цукрознижуючих засобів застосовували піоглітазон (Піоглар, „Ranbaxy Laboratories Limited”) у дозі 30 мг на добу. Як антигіпертензивну терапію всі хворі отримували комбінацію лівообертаючого ізомеру амлодипіну (2,5 мг/добу) з лізиноприлом (10 мг/добу). До лікування та через один місяць прийому препаратів усім пацієн-

там проводили клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Контрольну групу склали 24 практично здорові особи, репрезентативні за віком і статтю.

Не залучались у дослідження пацієнти з вторинними артеріальними гіпертензіями, серцевою недостатністю III-IV функціонального класу за класифікацією NYHA, перенесеними гострим інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, гострим порушенням мозкового кровообігу, ЦД 1-го типу, загостреннями хронічних та наявністю гострих запальних захворювань, декомпенсованими захворюваннями печінки (активність аланін- та аспартатамінотрансферази вище норми в три рази), нирковою недостатністю (рівень креатиніну крові ≥ 133 мкмоль/л для чоловіків і 124 мкмоль/л – для жінок), психічними розладами, онкологічними хворобами, вагітністю та лактацією.

У пацієнтів детально вивчали анамнез, проводили фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження. Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще. Концентрацію глюкози в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом натще. Рівень у крові інсуліну та С-пептиду натще досліджували з використанням стандартних радіоімунологічних наборів фірми DRG International Inc (США) методом імуноферментного аналізу. Для оцінки ступеня ІР визначали показник НОМА-ІР, який обчислювали за формулою: інсулін крові натще (мкОд/мл) \times глюкоза плазми крові натще (ммоль/л) / 22,5. Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну досліджували за допомогою стандартних наборів реактивів „Simko Ltd” (м. Львів) за методом В.А. Корольова [3].

Стан ліпідного обміну вивчали шляхом визначення загального холестеролу (ХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцеролів (ТГ) з використанням діагностичних стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м. Львів). Рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою W. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$.

Концентрацію цитокіну TNF- α визначали шляхом проведення імуноферментного дослідження з використанням набору реагентів фірми „Вектор Бест”, Новосибірськ (Росія), згідно з інструкціями щодо користування, які додавалися.

Вміст у крові продуктів ПОЛ – сполук з ізованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (КСТ) вивчали за методом І.А. Волчегорського і співавт. [9], малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів – за методами Ю.А. Владімірова,

А.І. Арчакова [2]. Активність глутатіону відновленого (ГВ) досліджували титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена [6], глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіон-S-трансферази (ГТ) – за методом І.Ф. Мещишена [5,6], каталази (КТ) – за методом М.А. Корольок та співавт [7]. Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) у плазмі крові.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакетів прикладних програм „Microsoft® Excel® 2000”, „STATISTICA® 6.0”, „BioStat®” на персональному комп'ютері AMD Athlon XP-1800. При описанні кількісних ознак використовували параметричні та непараметричні методи. Статистична обробка результатів дослідження проводилася шляхом визначення середніх арифметичних величин (M) та стандартної похибки (m).

Вірогідність змін у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Ст'юдента, в інших випадках застосовували парний T-критерій Уїлкоксона. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Показники ІР, вуглеводного, ліпідного обміну та вміст ФНП- α у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу під впливом лікування лівообертаючим ізомером амлодипіну та лізиноприлом із метформіном (підгрупа А) або піоглітазоном (підгрупа Б) упродовж одного місяця наведено в таблиці.

За вихідними даними підгрупа А вірогідно не різнилася з пацієнтами підгрупи Б. В обох підгрупах хворих у динаміці лікування спостерігалося вірогідне покращання вуглеводного обміну: рівень глюкози натще знизився на 2,04 ммоль/л (19,47 %) та 1,52 ммоль/л (12,39 %) відповідно, постпрандіальна глікемія – на 2,49 ммоль/л (19,42 %) та 2,23 ммоль/л (15,28 %), однак нормалізації вказаних показників не досягнуто. Упродовж 1-місячного застосування комбінації антигіпертензивних засобів як із метформіном, так і з піоглітазоном встановлено вірогідне зниження рівня ІР натще (на 35,30 % та 31,87 % відповідно).

Таблиця

Показники інсулінорезистентності, вуглеводного, ліпідного обміну та вміст ФНП- α у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування впродовж одного місяця (M \pm m)

Показник	Контрольна група, n=24	Підгрупа А, n=15		Підгрупа Б, n=15	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	4,78 \pm 0,07	10,48 \pm 0,81*	8,44 \pm 0,92**/**	12,27 \pm 1,16*	10,75 \pm 0,86**/**
Глюкоза постпрандіальна, ммоль/л	6,59 \pm 0,11	12,82 \pm 0,78*	10,33 \pm 0,68**/**	14,59 \pm 0,74*	12,36 \pm 0,78**/**
ІРІ натще, мкОд/мл	12,53 \pm 1,28	25,13 \pm 4,34*	16,26 \pm 3,14**	32,26 \pm 4,19*	21,98 \pm 3,28**/**
С-пептид, нг/мл	1,20 \pm 0,26	3,79 \pm 0,69*	2,30 \pm 0,79**	4,57 \pm 0,67*	2,90 \pm 0,59**/**
НОМА-ІР	2,67 \pm 0,27	11,92 \pm 2,94*	6,13 \pm 1,41**/**	16,57 \pm 3,33*	10,47 \pm 1,85**/**
ЗХС, ммоль/л	4,06 \pm 0,25	5,81 \pm 0,55*	4,78 \pm 0,64**	6,32 \pm 0,57*	5,24 \pm 0,45**/**
ТГ, ммоль/л	1,12 \pm 0,06	2,26 \pm 0,44*	1,62 \pm 0,20**/**	2,14 \pm 0,20*	1,50 \pm 0,12**/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,40 \pm 0,03	0,94 \pm 0,04*	1,08 \pm 0,05**/**	0,91 \pm 0,05*	1,10 \pm 0,04**/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31 \pm 0,05	4,63 \pm 0,08*	4,39 \pm 0,06**/**	4,81 \pm 0,06*	4,43 \pm 0,07**/**
ФНП- α , пг/мл	3,66 \pm 0,25	4,76 \pm 0,51*	4,47 \pm 0,48	4,92 \pm 0,53*	4,02 \pm 0,52**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); підгрупа А – хворі, які приймали метформін; підгрупа Б – хворі, які приймали піоглітазон; ІРІ – імунореактивний інсулін; НОМА-ІР – показник інсулінорезистентності; ЗХС – загальний холестерол; ТГ – триацилгліцероли; ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності; ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

но), С-пептиду (на 39,31 % та 36,54 %), показника НОМА-ІР (на 48,57 % та 36,81 %).

Основна дія метформіну спрямована на усунення ІР у печінці та меншою мірою – у периферичних тканинах. У печінці метформін пригнічує глюконеогенез та глікогеноліз, ліполіз та окиснення вільних жирних кислот (ВЖК). Стимуляція тирозинкіназної активності інсулінового рецептора й активація транспортера глюкози GLUT4 під впливом метформіну сприяє підвищенню поглинання, утилізації та окиснення глюкози, зростанню чутливості до інсуліну, пригнічення ліполізу та окиснення ВЖК як альтернативного енергосубстрату в жировій та м'язовій тканинах. Піоглітазон знижує ІР периферичних тканин більшою мірою на рівні м'язової та жирової тканин, ніж на рівні печінки, що відбувається за рахунок зв'язування препарату з PPAR- γ рецепторами [1, 10].

Поряд із покращанням показників вуглеводного обміну та ІР спостерігалось покращання ліпідного обміну в обох підгрупах хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу: вірогідно знижувалися рівень загального ХС (на 17,73 % і 17,09 % відповідно), ТГ (на 28,32 % і 29,91 %), ХС ЛПНЩ (на 5,18 % і 7,90 %), зростав вміст ХС ЛПВЩ (на 14,89 % і 20,88 %). Здатність піоглітазону та метформіну покращувати ліпідний спектр крові продемонстрована й іншими дослідниками [4, 11, 15]. Однак, поряд з цим існують дані про відсутність істотного впливу даних препаратів на показники ліпідного обміну [16, 20].

Суперечливими є дані і стосовно впливу метформіну на рівень ФНП- α . У ряді досліджень підтверджено протизапальну здатність метформіну щодо вмісту ФНП- α [17, 18], інші дослідники даний факт заперечують [13, 22]. Щодо властивості піоглітазону знижувати активність ФНП- α думка науковців збігається: піоглітазон інгібує експресію ФНП- α в жировій тканині та зменшує його рівень у крові [14, 21]. У нашому дослідженні вміст ФНП- α в периферичній крові вірогідно знижувався на 18,29 % лише в підгрупі Б (піоглітазон).

У проведеному раніше дослідженні [8] ми встановили нейтральний вплив комбінації S-амлодипіну з лізиноприлом на показники ІР, вуглеводного та ліпідного обміну, вміст ФНП- α у хворих на ГХ, тому позитивні ефекти на наведені параметри, виявлені в даному випадку, можна пояснити виключно впливом метформіну або піоглітазону.

У динаміці лікування в пацієнтів обох підгруп виявлено зниження процесів ПОЛ та покращання АОЗ за деякими показниками: вірогідно зменшувалися рівень ДК (на 11,42 % та 17,31 % відповідно), МА в плазмі (на 27,42 % та 23,46 %), підвищувався та нормалізувався вміст ГВ (на 9,6% та 19,7%). Вказані позитивні зміни могли бути зумовлені як антиоксидантними властивостями антигіпертензивної комбінації, так і здатністю метформіну та піоглітазону знижувати оксида-

тивний стрес, що виявлено й іншими дослідниками [12, 15].

Нами встановлено [8], що комбінація S-амлодипіну з лізіноприлом не впливає на рівень кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ, у той же час у гіпертензивних хворих на ЦД 2-го типу, які приймали вказану комбінацію та додатково піоглітазон, відбулося незначне зростання вмісту кінцевих метаболітів NO (на 3,88 %). Наші дані узгоджуються з результатами інших дослідників, які стверджують про наявність у агоністів PPAR- γ властивостей блокувати активність кальцієвих каналів і, відповідно, стимулювати вивільнення NO [19]. У підгрупі А змін сумарного рівня кінцевих метаболітів NO не відбулося.

Всі пацієнти відмінно переносили лікування, побічні ефекти не спостерігалися. Вірогідних змін маси тіла та обводу талії в обох підгрупах у динаміці лікування не було виявлено.

Висновки

1. Лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу комбінацією антигіпертензивних засобів (лівообертаючий ізомер амлодипіну та лізіноприл) із додаванням метформіну або піоглітазону впродовж одного місяця вірогідно знижує глікемію натще та постпрандіальну, інсулінорезистентність, показники пероксидного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний захист та відмінно переноситься.

2. Застосування піоглітазону впродовж одного місяця вірогідно зменшує рівень фактору некрозу пухлин- α (на 18,29%) та підвищує вміст кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (на 3,88%) у крові гіпертензивних хворих на цукровий діабет 2-го типу, чого не встановлено при застосуванні метформіну.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у вивченні впливу комбінації антигіпертензивних засобів (S-амлодипін та лізіноприл) з метформіном або піоглітазоном на показники гемостазу та протеолітичної активності крові у гіпертензивних хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Література. 1. Бутрова С.А. Современные аспекты терапии ожирения / С.А. Бутрова, М.А. Берковская // Consilium medicum Ukraina. – 2010. – Т.4, № 7. – С. 34-36. 2. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с. 3. Королев В.А. Стратегический подход к определению гликогемоглобина / В.А. Королев // Клини. лаб. диагност. – 2004. – № 1. – С. 18-22. 4. Маньковский Б.Н. Влияние пиоглиаза на показатели углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-

го типа / Б.Н. Маньковский, Н.Н. Жердева, Т.Ю. Юзвенко // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 61-63. 5. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф. Мещишен // В кн.: Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С. 135-136. 6. Мещишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: дис. ... докт. биол. наук: Мещишен Иван Федорович. – Черновцы, 1991. – 254 с. 7. Метод определения активности каталазы / М.А. Корольюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19. 8. Петринич О.А. Застосування S-амлодипіну та його комбінації з лізіноприлом у хворих на гіпертонічну хворобу: вплив на гемодинаміку та метаболічні показники / О.А. Петринич // Акт. пробл. сучасної мед.: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2010. – Т. 10, Вип. 3 (31). – С. 220-224. 9. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-131. 10. Терехова А.Л. Инсулиносенситайзеры – клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике / А.Л. Терехова, А.В. Зилов // Трудный пациент. – 2008. – № 4. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.t-patient.ru/archive/tp4-08/> (27.08.2010) 11. Comparative study of low-dose pioglitazone or metformin treatment in Japanese diabetic patients with metabolic syndrome / T.Kato, Y.Sawai, H.Kanayama [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2009. – Vol. 117, № 10. – P. 593-599. 12. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects / G. Formoso, E.A. De Filippis, N. Michetti [et al.] // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 231-237. 13. Differential regulation of insulin action and tumor necrosis factor α system activity by metformin / J. Biarnes, J.M. Fernandez-Real, M. Fernandez-Castaner [et al.] // Metabolism clinical and experimental. – 2005. – Vol. 54, Issue 2. – P. 235-239. 14. Effect of pioglitazone and rosiglitazone on mediators of endothelial dysfunction, markers of angiogenesis and inflammatory cytokines in type-2 diabetes / S.K. Vijay, M. Mishra, H. Kumar [et al.] // Acta Diabetol. – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 27-33. 15. Effects of pioglitazone vs glibenclamide on postprandial increases in glucose and triglyceride levels and on oxidative stress in Japanese patients with type 2 diabetes / Y. Mori, Y. Itoh, T. Obata [et al.] // Endocrine. – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 143-148. 16. Effects of rosiglitazone and pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with Type 2 diabetes and normal lipids / A.L. Brackenridge, N. Jackson, W. Jefferson [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 532-539. 17. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients / G. Derosa, P. Maffioli, S.A. Salvadeo [et al.] // Metabolism. – 2010. – Vol. 59, № 6. – P. 887-895. 18. How does blood glucose control with metformin influence intensive insulin protocols? Evidence for involvement of oxidative stress and inflammatory cytokines / G. Ansari, M. Mojtahedzadeh, F. Kajbaf [et al.] // Adv. Ther. – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 681-702. 19. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells / D.S. Calnek, L. Mazzella, S. Roser [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 52-57. 20. Pioglitazone decreases plasma cholesteryl ester transfer protein mass, associated with a decrease in hepatic triglyceride content, in patients with type 2 diabetes / J.T. Jonker, Y. Wang, W. de Haan [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 7. – P. 1625-1628. 21. Pioglitazone increases circulating adiponectin levels and subsequently reduces TNF-alpha levels in Type 2 diabetic patients: a randomized study / H. Shimizu, S. Oh-I, T. Tsuchiya [et al.] // Diabet Med. – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 253-257. 22. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial / A.E. Caballero, A. Delgado, C.A. Aguilar-Salinas [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3943-3948.

**ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА***О. А. Петринич*

Резюме. Обследовано 30 больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом второго типа в динамике лечения комбинацией антигипертензивных средств (S-амлодипин и лизиноприл) с метформин или пиоглитазоном. Изучали показатели инсулинорезистентности, углеводного и липидного обмена, содержание фактора некроза опухолей- α , состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, суммарный уровень конечных метаболитов монооксида азота в крови. Установлено, что лечение антигипертензивными препаратами с метформин или пиоглитазоном достоверно снижает гликемию, инсулинорезистентность, показатели перекисного окисления липидов, повышает антиоксидантную защиту. Применение пиоглитазона достоверно уменьшает в крови уровень фактора некроза опухолей- α и повышает содержание конечных метаболитов монооксида азота, что не установлено при использовании метформина.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, пиоглитазон, метформин, фактор некроза опухолей- α .

**EFFECT OF PIOGLITAZONE ON METABOLIC
PARAMETERS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL
HYPERTENSION COMBINED WITH DIABETES
MELLITUS OF TYPE 2***O. A. Petrynich*

Abstract. 30 patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus of type 2 have been examined under treatment with a combination of antihypertensive agents (S-amlopidine and lisinopril) with metformin or pioglitazone. Parameters of insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism, levels of tumor necrosis factor- α , the state of lipid peroxidation and antioxidant system, levels of nitric oxide metabolites have been studied. It has been found out that antihypertensive treatment with metformin or pioglitazone significantly reduced glycemia, insulin resistance, lipid peroxidation and increases antioxidant protection. The use of pioglitazone significantly reduced blood levels of tumor necrosis factor- α and increases the content of the nitric oxide metabolites, which is not found when using metformin.

Key words: essential hypertension, diabetes mellitus of type 2, pioglitazone, metformin, tumor necrosis factor- α .

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)*Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.74-78.**Надійшла до редакції 25.10.2010**Рецензент – проф. І. І. Заморський**© О. А. Петринич*

УДК 616.12-008.331.1:612.017.1:616.13

І. А. Пlesh
Л. П. Сидорчук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ АРТЕРІЙ, СМАКОВА ЧУТЛИВІСТЬ ДО КУХОННОЇ СОЛІ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ II СТ. ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ЦИРКАДІАННОЇ СТРУКТУРИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Ключові слова: артеріальна тиск,
пульсова хвиля, смакова чут-
ливість.

Резюме. У 58 хворих на есенціальну гіпертензію II стадії розподі-
лених на групи з нормальним (18), зниженим (28) та негативним
(12) циркадіанним ритмом артеріального тиску визначали
швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) на шляху від
серця до дистальних відділів верхніх та нижніх кінцівок. У цих
групах визначений поріг смакової чутливості до кухонної солі
(ПСЧКС). Встановлено обернену залежність ШРПХ до величини
добового індексу. Більш суттєву роль у зростанні ШРПХ відігра-
ють артерії переважно еластичного типу. Високий ПСЧКС
реєструється в більшості хворих із добовим ритмом АТ – ND та
NP, що, можливо, пов'язано з розвитком у них об'ємо-залежних
варіантів артеріальної гіпертензії.

Вступ

Основним завданням антигіпертензивного лікування у хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) II-III ст. є ефективний контроль артеріального тиску (АТ) упродовж тривалого часу. Цим досягається попередження різкого зростання АТ, виникнення кризів, і, що найважливіше, зниження ризику ураження органів "мішеней" - серця, головного мозку та нирок, попередження розвитку функціональної та органічної їх недостатності.

Відомо, що об'єктивізацією ефективності лікування є тривалий та частий контроль середнього рівня АТ, хоча б упродовж доби. Таким вимогам відповідає вивчення циркадіанного ритму АТ автоматизованими системами за вимогами загальноприйнятих режимів активного та пасивного періодів. Останніми роками працями вчених [5-7] встановлено несприятливі ритми АТ – з низьким та від'ємним добовим індексом – відповідно non dipper (ND) та night picker (NP). Підтверджено, що у цих групах частіше, ніж у хворих з ритмами dipper (D) та over dipper (OD) виникають ускладнення артеріальної гіпертензії. Останніми роками суттєва увага багатьох дослідників зосереджена на вивченні взаємозв'язків варіантів циркадіанного ритму АТ з пружно-еластичними властивостями судин, сольовим навантаженням, генетичними особливостями гормональної регуляції АТ.

Мета дослідження

Встановити залежність функціонального стану артеріальних судин, вивченої за швидкістю розповсюдження пульсової хвилі, та добового на-

вантаження кухонною сіллю з варіантами циркадіанного ритму АТ.

Матеріал і методи

Обстежені 58 хворих не ЕГ II ст. у позакризовому періоді переважно із II ступенем зростання АТ ($158,2 \pm 3,40$ і $102,1 \pm 1,63$ мм/рт. ст.). Середній вік обстежених становив – $48,3 \pm 2,36$ років. За даними проведеного добового моніторингу АТ на апаратному комплексі АВРЕ – 02 "Solvaig" виявлено 18 хворих із ритмом АТ – D; 28 – хворих – ND та 12 з ритмом NP, відповідно з добовим індексом (ДІ): $14,80 \pm 1,36\%$; $8,32 \pm 1,02\%$ та $-1,62 \pm 0,34\%$. Усім хворим проведена проба на смакову чутливість до кухонної солі (СЧКС) за методикою Henkin R.G. A. et al. [10] За середній рівень СЧКС згідно рекомендацій [2] визначено концентрацію 0,16% розчину NaCl у дистильованій воді. Відповідно нижче та вище зазначеного рівня встановлювали низьку та високу чутливість до кухонної солі (КС). За даними [2-3] добове сольове навантаження відповідає високому, середньому та низькому порогу смакової чутливості до КС. Швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) розраховували за даними фотоплетизмограми на ділянках артерій змішаного типу, відповідно на верхніх та нижніх кінцівках за відомою традиційною методикою. За "0" відмітку часу брали початок висхідної частини зубця R ЕКГ відтвореної на стрічкопротяжному механізмі синхронно до відповідних плетизмограм дистальних фаланг вказівного на долоні та великого пальця на ступні методикою, вдоско-

наленою нами (РП №98/08 та 100/08 від 18.12.2008 р., БДМУ). Віддаль визначали від яремної ямки на груднині за стандартною методикою до місць накладання фотоплетизмографічного датчика. [6,7]. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) та фракцію викиду (ФВ) крові визначали методом ультразвукової діагностики серця на апараті "Ультрамарк" за стандартними методиками у "М" та "В" режимах.

Обговорення результатів дослідження

Із представлених даних табл. у хворих на ЕГ II стадії швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) від серця до дистальної фаланги вказівного пальця (в.к.) наростала у зворотній залежності до величини добового індексу АТ; суттєво відмінна між групою D та ND ($p < 0,001$). Різниця між групою ND та NP менш суттєва ($p < 0,05$). Виявлені зміни властивостей стінки артерій в основному м'язового типу, можливо, пов'язані з підвищенням її ригідності, зумовленої тривалим навантаженням високим АТ впродовж доби, стабілізацією високого АТ в активний та пасивний періоди. Ймовірно таке зростання ШРПХ між групами хворих D та ND з II ступенем АГ пов'язане з різницею за середнім віком обстежених хворих. Відомо, що з віком втрачається пружно-еластичні властивості судин і артерії ущільнюються. Групи хворих на ЕГ II ст. з добовим ритмом АТ - ND та NP були дещо старші, відповідно: $52,6 \pm 1,68$ у порівнянні з D - $48,1 \pm 1,44$ років.

Аналізуючи дані ШРПХ по судинах від серця до дистальних відділів нижніх кінцівок (н.к.) в обстежених груп виявлено менш суттєву залежність цієї величини від циркадіанного ритму АТ. Вірогідно відмінною вона була у хворих групи NP у порівнянні з D. Співставляючи ШРПХ між серцем та верхніми кінцівками максимально відмінними були величини у хворих з добовим ритмом АТ - D від ND та NP. Це підтверджено швидкісним коефіцієнтом ($\text{ШК}_{\text{н.к./в.к.}}$) який у групі D становив $1,32 \pm 0,12$ у групах ND та NP він був близьким до 1,0.

Можливо, виявлені зміни ШРПХ мають пояснення в тому, що на шляху пульсової хвилі до дистальних відділів нижніх кінцівок суттєву частину шляху вона перебігає по аорті – судині переважно еластичного типу, інша по артеріях переважно м'язового типу.

Напрошується висновок, що зростання ШРПХ відбуваються саме в цій частині судинної системи, тобто від серця до початку стегнових артерій. Отже, у хворих на ЕГ II ст. із помірним, але стабільним зростанням АТ навіть із нормальним циркадіанним ритмом АТ відбувається порушення структури стінки аорти, що веде до ущільнення і порушення її пружно-еластичних властивостей.

Проведені у цих хворих синхронні дослідження порогу смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС) за методикою Henkin R.G. et al. вказує на середню та високу смакову чутливість до вживання кухонної солі. За середніми даними за усіма групами хворих встановлено високий ПСЧКС - $0,30 \pm 0,02\%$. На жаль, використана методика тестування ПСЧКС передбачає суттєве зростання концентрації тестованого розчину NaCl в арифметичній прогресії, що не надає змоги більш детально диференціювати порушення смакової чутливості до КС. Отже, дані таб. засвідчують вплив ще одного суттєвого фактора формування ущільнення стінки артерій – високого порогу СЧКС – сольового навантаження внутрішнього середовища організму в групах хворих із низьким та від'ємним ДІ. Слід зауважити, що хворі, особливо, групи ND та NP за добу з їжею отримували надмірне сольове навантаження. Можливо передбачити, що у них артеріальна гіпертензія має об'ємозалежний варіант перебігу.

У обстежуваних групах хворих гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) виявляється не тільки загальноприйнятими методами (ЕКГ), але і досконало підтверджується методом УЗД дослідження. Особливістю змін кардіогеометрії та кардіодинаміки в групах хворих із різним добовим індексом зростання ММЛШ та її інтегрального показни-

Таблиця

Динамічні властивості судинної стінки артерій і поріг смакової чутливості до кухонної солі та деякі показники серцевої геодинаміки у хворих на ЕГ залежно від хронобіологічної структури артеріального тиску

ДІ	ШРПХ в.к. м/сек	ШРПХ н.к. м/сек	ШК н.к./в.к.	ПСЧКС % р-ну NaCl	ІММЛШ г/м ²	ФВ %
D n = 18	$3,82 \pm 0,12$	$5,03 \pm 0,23$	$1,32 \pm 0,12$	$0,16 \pm 0,03$	$128,65 \pm 2,31$	$62,04 \pm 1,32$
ND n = 28	$4,76 \pm 0,24$ $p_{1-2} < 0,05$	$5,23 \pm 0,18$	$1,10 \pm 0,08$	$0,33 \pm 0,08$ $p_{1-2} < 0,05$	$132,33 \pm 2,18$	$57,31 \pm 0,98$
NP n = 12	$5,02 \pm 0,36$ $p_{1-3} < 0,001$	$5,62 \pm 0,21$ $p_{1-3} < 0,05$	$1,11 \pm 0,14$	$0,42 \pm 0,11$ $p_{1-3} < 0,001$	$136,02 \pm 1,98$ $p_{1-3} < 0,05$	$56,12 \pm 0,56$ $p_{1-3} < 0,05$
Всього n = 58	$4,53 \pm 0,27$	$5,29 \pm 0,22$		$0,30 \pm 0,09$		

ка - індексу ММЛШ (ІММЛШ) в оберненій залежності до величини ДІ, особливо у хворих на ЕГ II ст. з ДІ - NP ($p < 0,05$). Фракція викиду крові лівим шлуночком теж достовірно знижувалася від групи D до ND та NP ($p < 0,05$). Така структура гіпертрофії міокарда лівого шлуночка стала наслідком суттєвого зростання і стабілізації АТ впродовж доби, формування переважно діастолічної дисфункції ЛШ. При цьому суттєво зростає і стабілізується рівень загального периферичного опору судин, зумовлений переважно судинним тонусом артерій, змінами в структурі стінок артерій еластичного та м'язового типу. За даними багатьох провідних дослідників [1-4,9,10] у цій стадії ЕГ виявляють потовщення комплексу інтима-медіа, формування атеросклеротичних змін, зростання ригідності її стінки.

Хронічне перевантаження іонами натрію викликає функціональні зміни ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сприяє тонічним реакціям судинної стінки, ендотелію, дисциркуляторним змінам мікроциркуляторного русла [4,5,8,10].

Висновки

1. У хворих на есенціальну гіпертензію II стадії виявлено вагомі зміни функціональної структури судин залежно від циркадіанної структури АТ. Встановлено зворотню залежність швидкості розповсюдження пульсової хвилі до величини добового індексу.

2. Суттєвого зростання ШРПХ зазнають переважно артерії еластичного типу у хворих на ЕГ II ст. із низьким та від'ємним ДІ.

3. Стабілізація рівня АТ упродовж доби на високому рівні у хворих на ЕГ II ст. (групи ND та NP) супроводжується високим порогом смакової чутливості до кухонної солі (СЧКХ), що дає підстави прогнозувати в цих групах "об'ємо-залежний" варіант захворювання, а отже планувати їм патогенетично обгрунтоване медикаментозне лікування.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним слід вважати встановлення залежності структури циркадіанного ритму АТ від ПСЧКХ та ємності судинного русла у хворих на ЕГ II та III стадій.

Література. 1. *Бобришев К.А.* Вплив різних типів сольової реактивності артеріального тиску на структурно-функціональні особливості артерій великого калібру при есенціальній гіпертензії / *К.А.Бобришев* // Серце і судини, 2009. - №3. - С.42-48. 2. *Волков В.С.* Повышенное потребление поваренной соли – важный и независимый фактор риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца / *В.С.Волков, С.А.Нилова* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007, №6 (8). - С.34-38. 3. *Волков В.С.* Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией, потребляющих большое количество поваренной соли / *В.С.Волков, О.Б.Поселюжна, С.А.Нилова* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010, №9(4). - С.32-35. 4. Клиническое значение комплексного амбулаторного давления и показателей ригидности у больных артериальной гипертензией очень пожилого возраста / *М.А.-Маркова, Е.Е.Тюлькина, Ю.В.Котовская* [и др.] // Кардиовас-

кулярная терапия и профилактика, 2009, №8(4). - С.18-22. 5. Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией / *О.А.Назарова, Ф.Ю.Фомин, О.М.Масленникова* [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007, №6(2). - С.19-22. 6. РП № 98/08 від 18.12.2008 БДМУ. Спосіб визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі у артеріях змішаного типу / *І.А.Пlesh*. 7. РП № 100/08 від 18.12.2008 БДМУ. Спосіб визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі у артеріях переважно еластичного типу / *І.А.Пlesh, А.М.Троян*. 8. *Федорова О.В.* Эндогенные дигиталисподобные ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы в патогенезе солечувствительной артериальной гипертензии / *О.В.Федорова, А.Я.Багров* // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11. - № 2. – С.23-32. 9. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / *J.Blacher, R.Asmar S.Djane* [et al] // Hypertension 1999; 33: 1-7. 10. *Henkin R.G.* Studies on taste thresholds in normal man and patients with adrenal cortical insufficiency the role of adrenal cortical steroids and serum sodium concentration / *R.G.Henkin, J.R.Jill, F.C.Bartter* // Journal Clin. Investig. 1963;43:727-35. 11. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / *S.Laurent, P.Boutoufrie, R.Asmar* [et al] // Hypertension 2001; 37:1236-41.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ, ВКУСОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ У БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТ. С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЦИРКАДИАНОЙ СТРУКТУРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

И. А. Пlesh, Л. П. Сидорчук

Резюме: У 58 больных эссенциальной гипертензией II стадии распределенных на группы с нормальным (18), пониженным (28) и отрицательным (12) циркадианным ритмом артериального давления определяли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на пути от сердца к дистальным отделам верхних и нижних конечностей. У этих больных определен порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС). Выявлено обратную зависимость между СРПВ и величиной суточного индекса. Более существенная роль в увеличении СРПВ принадлежит артериям преимущественно эластического типа. Высокий ПВЧПС определен у большинства больных с суточным ритмом АД – ND и NP, что, возможно, связано с развитием у этих больных объемзависимых вариантов артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальное давление, пульсовая волна, вкусовая чувствительность.

FUNCTIONAL CHANGES OF THE ARTERIES, GUSTATORY SENSITIVITY TO COMMON SALT IN PATIENTS WITH ESSENENTIAL HYPERTENSION OF STAGE II WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE CIRCADIAN STRUCTURE OF ARTERIAL PRESSURE

I. A. Plesh, L. P. Sydorчук

Abstract. The rate of the spread of the pulse wave (RSPW) on the route from the heart to the distal segments of the upper and lower extremities was determined in 58 patients with essential hypertension of stage II subdivided into groups with the normal (18), reduced (28) and negative (12) circadian rhythm of the arterial pressure (AP). The threshold of gustatory sensitivity to table salt has been evaluated in these groups. An inverse relationship of RSPW to the value of the circadian index has been established. A more essential role in an augmentation of RSPW is played by the arteries, of the elastic type mainly. A high threshold of gustatory sensitivity is registered in the majority of patients with the diurnal rhythm of AP-ND and NP that is likely to be linked with the development in them of volume-dependent variants of arterial hypertension.

Key words: arterial pressure, pulse wave, gustatory sensitivity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.79-81.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© І. А. Пlesh, Л. П. Сидорчук, 2010

УДК 616.381-002:616-097-085

В. П. Польовий
Ю. М. СоловейБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ІМУНОРЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДІВ
ІМУНОФАЛУ ТА БЛАСТОМУНІЛУ НА
ПОКАЗНИКИ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ, СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ
ТА ЕНДОТОКСИКОЗУ ПЛАЗМИ ЩУРІВ З
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ****Ключові слова:** перитоніт,
фібриноліз, протеоліз, ендогенна
інтоксикація, імунофан, бласто-
муніл.**Резюме.** На 84 щурах з експериментальним перитонітом досліджено показники системи фібринолізу, протеолітичної активності та ендогенної інтоксикації плазми крові при перитоніті та їх динаміку під впливом імунорегуляторних пептидів бластомунілу та імунофану.**Вступ**

Гострий розповсюджений перитоніт (ГРП) займає одне з провідних місць за тяжкістю перебігу, частоті ускладнень та показником летальності серед гострих хірургічних захворювань і травм живота. У 15-25% хворих перебіг гострих хірургічних захворювань ускладнюється перитонітом. Значна частина пацієнтів на дану патологію, серед якої вагому частину складають особи працездатного віку, потребують тривалого дороговартісного лікування в спеціалізованих стаціонарах. Проте, летальність при перитоніті, за даними різних авторів [2,3,4], залежно від форми та розповсюдження перитоніту, коливається від 4 до 60%, сягаючи показника, за умов післяопераційного перитоніту 90%. У наслідок перитоніту виникають виражені порушення основних захисних систем організму: імунної та неспецифічної резистентності, від ефективної корекції яких залежать результати лікування [3,8].

Відомо, що підвищення активності протеолітичних ферментів має велике значення у розвитку типових патологічних процесів, зокрема запалення, що безпосередньо стосується перебігу перитоніту. Тому успіхи в лікуванні багатьох гострих захворювань пов'язаний із застосуванням імунорегуляторних препаратів [6,7,9]. Визначення динаміки рівнів протеолітичної активності плазми крові хворих дозволяє з високою ймовірністю оцінити механізми розвитку альтеративних прозапальних процесів, а також оцінити ефективність протизапальної дії імунорегуляторних пептидів імунофану та бластомунілу [4].

Оскільки ферментні системи, що володіють протеолітичною активністю інтимно пов'язані з системою фібринолізу, ми вважали за доцільне

дослідити систему фібринолізу плазми крові та її зміни під впливом імунорегуляторних пептидів [2].

Мета дослідження

Дослідити зміни показників системи фібринолізу та протеолізу плазми крові під впливом імунорегуляторних пептидів бластомунілу та імунофану за умов експериментального перитоніту.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 84 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г. Перитоніт моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення щойно приготовленого розчину автокалу (попередньо процідженого через 2 шари марлі) з розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тіла.

Експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводились з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. (Страсбург, 1985).

В експерименті застосовували імуномодулюючі препарати: Бластомуніл («Ензимфарм», Україна) [5] - виділений із клітин молочнокислих бактерій та Імунофан («Біонокс», Росія) [1] - синтетичний регуляторний гексапептид структурної формули аргініл-а-аспартил-лізил-валін-тирозин-аргінін, який є імуноактивним похідним фрагментом молекули тимопоетину. Тварин рандомізовано (використання генератора випадкових чисел) шляхом поділу на 4 групи: контрольну та три (№1, №2, №3) дослідні. У контрольній групі, починаючи з 1-ї по 4-ту доби перебігу перитоніту внутрішньом'язово (в/м) вводили тваринам по 1 мл 0,9 %-го розчину NaCl. Тваринам дослідної

УДК 616.381-002:616-097-085

В. П. Польовий
Ю. М. СоловейБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ІМУНОРЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДІВ
ІМУНОФАЛУ ТА БЛАСТОМУНІЛУ НА
ПОКАЗНИКИ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ, СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ
ТА ЕНДОТОКСИКОЗУ ПЛАЗМИ ЩУРІВ З
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ****Ключові слова:** перитоніт,
фібриноліз, протеоліз, ендогенна
інтоксикація, імунофан, бласто-
муніл.**Резюме.** На 84 щурах з експериментальним перитонітом досліджено показники системи фібринолізу, протеолітичної активності та ендогенної інтоксикації плазми крові при перитоніті та їх динаміку під впливом імунорегуляторних пептидів бластомунілу та імунофану.**Вступ**

Гострий розповсюджений перитоніт (ГРП) займає одне з провідних місць за тяжкістю перебігу, частоті ускладнень та показником летальності серед гострих хірургічних захворювань і травм живота. У 15-25% хворих перебіг гострих хірургічних захворювань ускладнюється перитонітом. Значна частина пацієнтів на дану патологію, серед якої вагому частину складають особи працездатного віку, потребують тривалого дороговартісного лікування в спеціалізованих стаціонарах. Проте, летальність при перитоніті, за даними різних авторів [2,3,4], залежно від форми та розповсюдження перитоніту, коливається від 4 до 60%, сягаючи показника, за умов післяопераційного перитоніту 90%. У наслідок перитоніту виникають виражені порушення основних захисних систем організму: імунної та неспецифічної резистентності, від ефективної корекції яких залежать результати лікування [3,8].

Відомо, що підвищення активності протеолітичних ферментів має велике значення у розвитку типових патологічних процесів, зокрема запалення, що безпосередньо стосується перебігу перитоніту. Тому успіхи в лікуванні багатьох гострих захворювань пов'язаний із застосуванням імунорегуляторних препаратів [6,7,9]. Визначення динаміки рівнів протеолітичної активності плазми крові хворих дозволяє з високою ймовірністю оцінити механізми розвитку альтеративних прозапальних процесів, а також оцінити ефективність протизапальної дії імунорегуляторних пептидів імунофану та бластомунілу [4].

Оскільки ферментні системи, що володіють протеолітичною активністю інтимно пов'язані з системою фібринолізу, ми вважали за доцільне

дослідити систему фібринолізу плазми крові та її зміни під впливом імунорегуляторних пептидів [2].

Мета дослідження

Дослідити зміни показників системи фібринолізу та протеолізу плазми крові під впливом імунорегуляторних пептидів бластомунілу та імунофану за умов експериментального перитоніту.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 84 нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г. Перитоніт моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення щойно приготовленого розчину автокалу (попередньо процідженого через 2 шари марлі) з розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тіла.

Експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводились з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. (Страсбург, 1985).

В експерименті застосовували імуномодулюючі препарати: Бластомуніл («Ензимфарм», Україна) [5] - виділений із клітин молочнокислих бактерій та Імунофан («Біонокс», Росія) [1] - синтетичний регуляторний гексапептид структурної формули аргініл-а-аспартил-лізил-валін-тирозин-аргінін, який є імуноактивним похідним фрагментом молекули тимопоетину. Тварин рандомізовано (використання генератора випадкових чисел) шляхом поділу на 4 групи: контрольну та три (№1, №2, №3) дослідні. У контрольній групі, починаючи з 1-ї по 4-ту доби перебігу перитоніту внутрішньом'язово (в/м) вводили тваринам по 1 мл 0,9 %-го розчину NaCl. Тваринам дослідної

групи №1 в/м вводили імуномодулятори бластомуніл в дозі 0,0006 мг/кг та імунофан в дозі 1мкг/кг кратністю один раз на добу. У дослідній групі №2 застосовували імунофан у тій самій дозі, а тваринам дослідної групи №3 вводили бластомуніл з розрахунку 0,0006 мг/кг один раз на добу. Через 24, 48, 72, 96 год перебігу експерименту проводили під кетаміновим наркозом евтаназію щурів та забирали кров для дослідження з черевної аорти. Ферментативний та неферментативний фібриноліз у плазмі крові визначали за допомогою реактивів фірми «SimkoLtd» за методикою О.Л. Кухарчука (1996). Стан протеолітичної активності (ПА) відносно різних білкових фракцій оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоколагену та азоказеїном. Рівень молекул середньої маси (МСМ) оцінювали за методикою Н.И. Габриелян (1988).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 8.0 for Windows 7 («Statsoft», USA). За критеріями Колмогорова-Смирнова, Лілієфорса, Шапіро-Уїлка визначили, що розподіл ознак, не відрізнялись від параметрів норми. Статистичний аналіз значних відмінностей проводили в підмодулі T-testsforindependentgroups (Т-тест для незалежних груп).

Обговорення результатів дослідження

Як свідчать дані таблиці, починаючи з 24 год перебігу перитоніту відмічено зростання протеолітичної активності (ПА) низькомолекулярних (альбуміну), високомолекулярних (казеїну) білків у 6,3 та в 1,2 раз, відповідно. Протеолітична активність за середньомолекулярних (колагену) білків була в 2 рази нижчою відносно інтактних тварин.

У подальшому на 48 год перебігу експерименту ПА за азоальбуміном у контрольній та в дослідних №2 та №3 групах залишалася статистично значно вищою, ПА за азоколагеном у контрольній та в дослідній №2 групах була на рівні попереднього терміну перебігу перитоніту, а в дослідних групах №1 та №3 дані показники у 2 рази зростали в порівнянні з такими на 1-шу добу спостереження. ПА за азоказеїном у контрольній групі зростала в 1,07 раз, тоді як у дослідних №1, №2 та №3 групах вірогідно знижувалася в порівнянні з контрольною, досягаючи вихідних значень. На 72 год перебігу експерименту ПА за азоальбуміном у контрольній групі та в дослідній №3 продовжувала зростати (в 2,6 та 2,8 рази, відповідно) в порівнянні з попереднім терміном спостереження, а в дослідних №1 та №2 групах знижувалася, порівняно з тваринами контрольної групи. ПА за азоколагеном в тварин контрольної групи перма-

нентно знижувалася, тоді як у дослідній групі №1 залишалася на попередньому рівні. У тварин дослідної групи №2 та №3 вона зростала та була вірогідно вищою, в порівнянні з контрольною групою. ПА за високомолекулярним азоказеїном в усіх групах знижувалася, в порівнянні з попереднім терміном перебігу експериментального перитоніту, але значним вона була в дослідній №1. На 96 год перебігу перитоніту спостерігалися наступні значення показників ПА: за азоальбуміном у контрольній групі вірогідно підвищувались, а в дослідних №1, №2 та №3 групах із тенденцією до їх зниження. ПА за азоколагеном у контрольній та дослідній №2 групі продовжувала зростати відносно 1 доби дослідження. Показники тварин дослідної групи №1 залишались на попередньому рівні, а в дослідній групі №3 динамічно знижувалася на 72 год перебігу експериментального перитоніту. У контрольній групі ПА за азоказеїном змінювалася перманентно, починаючи з 3 доби зростала у 2 рази, в порівнянні з нормою. Відмічено вірогідне зниження даного показника в дослідних групах №1 та №3, в порівнянні з контрольною групою на 48 год перебігу перитоніту.

Показники системи фібринолізу сумарної фібринолітичної активності (СФА) та неферментативної активності (НФА) змінювалися наступним чином: на 1 добу перебігу перитоніту не відмічали змін, в порівнянні з інтактними тваринами. СФА, починаючи з 2-ї доби розвитку перитоніту в контрольній групі зростала у 2 рази, в порівнянні з попереднім терміном дослідження. У дослідній групі тварин №1 відмічалася зростання показників, проте не таке суттєве як в контрольній групі. Зниження даного показника відмічалася в дослідних групах №2 та №3, у порівнянні з інтактними тваринами. НФА в контрольній та усіх дослідних групах незначно відрізнялися між собою та в порівнянні з інтактними тваринами на 48 год спостереження. На 3 добу перебігу експерименту в контрольній групі відмічалася зростання СФА, в порівнянні з 24 та 48 год проведення дослідження. У дослідній групі №1 даний показник знижувався в 4,5 рази, в порівнянні з попереднім терміном спостереження, тоді як в дослідній групі №3 - у 2 рази. Показник НФА в контрольній групі знижувався у 2 рази, а в тварин дослідних груп №1 та №3 підвищувався відносно тварин контрольної групи на третю добу проведення дослідження.

На 4 добу перебігу експериментального перитоніту СФА в контрольній групі зростала відносно попередніх термінів обстеження, проте не відрізнялася відносно показників інтактних тва-

Таблиця

Вплив імунорегуляторних пептидів на показники системи фібринолізу, протеолітичної активності та ендотоксикозу при експериментальному перитоніті

Показник	ІНТАКТНІ	Тривалість перитоніту, діб																										
		1 доба					2 доба					3 доба					4 доба											
		К	Д1	Д2	Д3	Д4	К	Д1	Д2	Д3	Д4	К	Д1	Д2	Д3	Д4	К	Д1	Д2	Д3	Д4							
Лізіс Азальбуміну, мкг/мл х год	0,01±0,01	0,063±0,066	0,06±0,02	0,08±0,08	0,075±0,06	0,16±0,02	0,03±0,01	0,04±0,01	0,23±0,23	0,23±0,04	0,09±0,002	0,01±0,003	0,03±0,01	0,07±0,04	0,04±0,03	0,01±0,002	0,01±0,002	0,05±0,003	0,05±0,004	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,03	0,04±0,03	0,07±0,04	0,04±0,03	0,01±0,002		
	0,01		P ₁₋₆ **	P ₁₋₈ ***	P ₁₋₉ *	P ₁₋₁₀ ***	P ₆₋₁₁ *	P ₆₋₁₂ **	P ₁₋₁₃ **	P ₁₋₁₄ **	P ₁₋₁₄ **	P ₂₋₁₅ ***	P ₁₋₁₅ ***	P ₁₋₁₆ **	P ₁₋₁₆ **	P ₁₋₁₆ **	P ₂₋₁₇ ***	P ₆₋₁₇ **	P ₁₋₁₇ *	P ₆₋₁₇ **	P ₁₀₋₁₇ ***	P ₁₋₁₇ *	P ₁₀₋₁₇ ***	P ₁₋₁₇ *	P ₁₀₋₁₇ ***	P ₁₄₋₁₇ ***	P ₁₀₋₁₇ ***	
Лізіс Азоколагену мкг/г х год	0,01±0,003	0,005±0,0001	0,01±0,003	0,003±0,003	0,01±0,003	0,006±0,002	0,01±0,001	0,005±0,001	0,01±0,003	0,006±0,002	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	
	0,003		P ₁₋₆ ***	P ₂₋₇ **	P ₆₋₉ **	P ₁₋₁₀ **	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *
Лізіс азоказену мкг/г х год	0,06±0,01	0,07±0,04	0,075±0,04	0,04±0,01	0,06±0,03	0,067±0,027	0,01±0,001	0,067±0,027	0,06±0,03	0,067±0,027	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001	
	0,01		P ₁₋₆ **	P ₆₋₇ **	P ₆₋₉ **	P ₁₋₁₀ **	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *
Сумарна фібринолітична активність мкг/г х год	0,05±0,009	0,05±0,009	0,1±0,0001	0,09±0,002	0,06±0,01	0,021±0,003	0,02±0,01	0,02±0,01	0,06±0,01	0,021±0,003	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	
	0,009		P ₁₋₆ **	P ₁₋₇ ***	P ₆₋₉ **	P ₁₋₁₀ ***	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *
Неферментативна фібринолітична активність мкг/г х год	0,03±0,007	0,02±0,01	0,02±0,004	0,03±0,01	0,05±0,07	0,01±0,005	0,03±0,01	0,01±0,005	0,05±0,07	0,01±0,005	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	
	0,007		P ₁₋₆ **	P ₁₋₈ **	P ₆₋₉ **	P ₁₋₁₀ ***	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *	P ₁₋₁₁ *
Молекули середньої маси ум.од.	0,26±0,039	0,2±0,007	0,16±0,03	0,14±0,08	0,24±0,07	0,27±0,006	0,18±0,01	0,27±0,006	0,24±0,07	0,27±0,006	0,18±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,24±0,02	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01	0,21±0,01
	0,039		P ₁₋₆ ***	P ₁₋₇ **	P ₆₋₉ **	P ₂₋₁₀ ***	P ₁₋₁₁ **	P ₂₋₁₀ ***	P ₁₋₁₂ *	P ₆₋₁₃ **	P ₂₋₁₀ ***	P ₁₋₁₁ **	P ₁₋₁₂ *	P ₁₋₁₂ *	P ₂₋₁₃ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **	P ₁₋₁₅ **

Примітка. І: коефіцієнт вірогідності Р між вказаними групами; * - < 0,05; ** - < 0,01; *** - < 0,001; - (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

рин, що свідчить про виснаження ферментних систем фібринолізу організму тварин. При цьому показник НФА зростав у 8 разів у порівнянні з попереднім терміном спостереження. У дослідних групах тварин №2 та №3 відмічалось незначне зростання СФА, проте значення в порівнянні з нормою статистично не різнились. Показник НФА знижувався в усіх дослідних групах до контрольних величин і був статистично значно нижчим.

Молекули середньої маси (МСМ), як універсальний маркер ендотоксикозу плазми крові, динамічно змінювалися в контрольній групі, із зниженням на 2-гу добу перебігу перитоніту. У подальшому їх показники на 3 добу зростали в 1,7 раза, в порівнянні з 48 год проведення дослідження та зростали 1,3 раз на 4 добу, відповідно.

У дослідних групах показник ендотоксикозу, починаючи з 3 доби знижувався. У групах дослідних тварин №2 та №3, з 4 доби експерименту не відрізнялися від ідентичних показників інтактних тварин.

Таким чином, розвиток та перебіг гострого експериментального перитоніту характеризується суттєвими змінами протеолітичної активності плазми крові всіх білкових фракцій (низькомолекулярних альбумінів, середньомолекулярного колагену, та високомолекулярного казеїну), що призводить до утворення великої кількості молекул середньої маси та зростання токсичності плазми крові. Показники системи фібринолізу найбільш вірогідно зростали на 48 год перебігу перитоніту, з подальшою тенденцією до зниження СФА, зростання НФА, що можна трактувати підсиленою утилізацією факторів фібринолізу, з подальшим переважанням некерованого фібринолізу та декомпенсацією його факторів.

Висновки

1. Розвиток та перебіг експериментального перитоніту супроводжується активацією протеолізу з переважанням низькомолекулярних фракцій (альбуміну), зростанням фібринолітичної активності до 48 год перебігу перитоніту з подальшим виснаженням факторів фібринолізу, зростанням ендотоксикозу.

2. Регуляторні пептиди імунофан та бластомуніл, на 3 добу перебігу експериментального перитоніту вірогідно знижують показники ПА, НФА та ендотоксикозу.

3. В експерименті найбільш ефективними імунорегуляторними пептидами при перитоніті є комбінація препаратів імунофан+бластомуніл.

Перспективи подальших досліджень

Ефективність застосування імунорегуляторних пептидів імунофану та бластомунілу при гострому експериментальному перитоніті, дає підґрунтя для клінічного застосування даних препаратів у хворих на гнійний перитоніт.

Література. 1. *Лебедев В.В.* Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней/ В.В.Лебедев, Т.М. Шелепова, О.Г. Степанов. – Москва.-1998.-199 с. 2. *Польовий В.П.* Характеристика особенностей змін тканного фібринолізу встарих щурів з пораненням тонкої кишки /В.П.Польовий //Одеський медичний журнал.-2005.-№3.-с.47-50. 3. *Савельев В.С.* Перитонит: Практическое руководство/Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, М.И.Филимонова.-М.: Литтерра, 2006.-208с. 4. *Сидорчук Р.І.* Абдоминальний сепсис/Р.І. Сидорчук. –Чернівці: Вид-во при БДМУ, 2006.-482с. 5. *Сніженко Ю.* Місце імуномодулювальної терапії в комплексному лікуванні пухлинної хвороби та інших захворювань /Ю.Сніженко, В.Мосієнко, М. Мосієнко //Ліки України.-2005.-№3.-С. 40-85. 6. *Feistritzer C.* Effects of anticoagulant strategies on activation of inflammation and coagulation / C. Feistritzer, C.J. Wiedermann, Expert Opin Biol Ther 2007;7:855–70. 7. *Finfer S.* Design, conduct, analysis and reporting of a multi-national placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock/ S. Finfer, V.M. Ranieri, B.T. Thompson, P.S. Barie, J.F. Dhainaut, I.S. Douglas//Intensive Care Med 2008; 8. *Marshall J.C.* Sepsis: Rethinking the approach to clinical research/ J.C. Marshall//J Leukoc Biol 2008;83:471–82. 9. *Pugin J.* Immunostimulation is a rational therapeutic strategy in sepsis/J.Pugin// Sepsis – new insights, new therapies.-Wiley, Chichester, 2007. - P21-36.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ИММУНОРЕГУЛЯТОРЫХ ПЕПТИДОВ ИМУНОФАНА И БЛАСТОМУНИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА, ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТА ЭНДОТОКСИКОЗА ПЛАЗМЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

В. П. Полевой, Ю. Н. Соловей

Резюме. В условиях острого эксперимента исследованы показатели системы фибринолиза, протеолитической активности и эндогенной интоксикации крови при перитоните и их изменения под воздействием иммунорегуляторных пептидов бластомунила и имунофана.

Ключевые слова: перитонит, фибринолиз, протеолиз, эндогенная интоксикация, имунофан, бластомунил.

INFLUENCE OF IMMUREGULATORY PEPTIDES OF IMUNOFAN AND BLASTOMUNIL ON INDICES OF THE SYSTEM OF FIBRINOLYSIS, PROTEOLYTIC ACTIVITY AND ENDOTOXYCOSIS OF RATS' PLASMA WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS

V. P. Polevoy, Yu. M. Solovei

Abstract. The indices of the system of fibrinolysis, proteolytic activity and endogenous blood intoxication in case of peritonitis and their changes under the influence of immunoregulatory peptides of blastomunil and imunofan have been investigated under the condition of acute experiment.

Key words: peritonitis, fibrinolysis, proteolysis, endogenous intoxication, imunofan, blastomunil.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.82-85.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. І. Ю. Полянський

© В. П. Полевой, Ю. М. Соловей, 2010

УДК 616.13:616.831-005.1:616-005.4(477.87)

О. Р. ПуликУжгородський національний
університет, м. Ужгород**МОНІТОРИНГ КЛІНІЧНОГО СТАНУ
ХВОРИХ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ****Ключові слова:** мозковий інсульт,
когнітивні порушення, чинники
ризиків.**Резюме.** Проаналізовано 2725 анкет хворих, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу. Середній вік хворих становив $64,8 \pm 8,3$ років. Переважна кількість мозкових інсультів була зафіксована у чоловічої статі – 58%. 97% хворих були госпіталізовані в першу добу. Мозковий інсульт частіше реєструється у хворих непрацездатного віку. Важливим чинником ризику виникнення МІ в Закарпатській області є артеріальна гіпертензія, яка зареєстрована у 74,7% випадків. На 7 добу (початок раннього відновлюваного періоду ішемічного інсульту) у 68% хворих реєструвалися когнітивні порушення.**Вступ**

Проблема судинно-мозкових захворювань є однією з найбільш актуальних в сучасній клінічній медицині, в зв'язку із значною частотою їх розвитку, високим процентом інвалідності і смертності [2,8]. В більшості розвинутих країн світу мозковий інсульт (МІ) в структурі загальної смертності займає друге місце після кардіоваскулярної патології і перше місце як причина втрати працездатності [3,11-13]. Щорічно в Україні реєструється біля 110-125 тисяч інсультів. Збільшується частота ішемічних інсультів, транзиторних ішемічних атак, а також повільно прогресуючих форм судинно-мозкової патології. За даними МОЗ України в 2009 р. в Україні зареєстровано понад 3 млн. осіб із різними формами судинно-мозкових захворювань. За останні 10 років кількість хворих на судинно-мозкові захворювання в нашій країні зросла в 1,8 раза. Рівень смертності від інсульту в Україні в 2,5 раза перевищує відповідні показники Західноєвропейських країн і має тенденцію до подальшого зростання [8]. Саме тому боротьба з судинно-мозковими захворюваннями на сучасному етапі є проблемою першочергового значення. Важливим чинником постінсультної інвалідизації та зниження якості життя хворих після перенесеного МІ є судинна деменція [4-7,9]. Своєчасне використання діагностичних шкал для виявлення когнітивних порушень у хворих, що перенесли МІ є важливим елементом діагностики та попередження цього важкого ускладнення [10].

Мета дослідження

Підвищення ефективності діагностики, лікування та ранньої реабілітації хворих з МІ в Закарпатській області.

Для досягнення поставленої мети було намічено кілька завдань, а саме: опрацювати анкети для

проведення моніторингу клінічного стану хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), провести аналіз чинників ризику, що призвели до мозкового інсульту, дослідити когнітивні функції у хворих, що перенесли мозковий інсульт.

Матеріал і методи

Об'єктом нашого дослідження були хворі з ГПМК у популяції Закарпатської області. Для дослідження було обрано порайонне анкетування всіх випадків ГПМК, клініко – лабораторне обстеження хворих з МІ та нейропсихологічне обстеження всіх хворих з МІ. Всі розрахунки проводили з використанням пакету статистичних програм «Статистика» на персональному комп'ютері з програмним забезпеченням Майкрософт ХР.

Для проведення оцінки ефективності лікування хворих на МІ нашою клінікою розроблена анкета хворого, що переніс ГПМК, яка складається з кількох розділів – А, В, С, D та Е. Розділ А включає в себе - паспортні дані, які містять інформацію про вік, повну дату народження, місце проживання (що дає можливість оцінити віддаленість від лікарні), стать, рівень освіти, професію, антропометричні дані, дату та годину захворювання, а також дату та годину госпіталізації, що дає можливість визначити ефективність роботи першого етапу надання медичної допомоги, а саме: лікарів сімейної амбулаторії та лікарів швидкої медичної допомоги. В розділі В вказуються діагноз при поступленні та дані клінічного обстеження: відмічаються мовні розлади (наявність афазій), чинники ризику розвитку інсульту (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, серцеві аритмії, перенесені транзиторні ішемічні атаки, перенесені інсульти, паління, нічне апное, надмірне вживання алкоголю, кави, значні фі-

зичні та емоційні навантаження), зона ураження головного мозку, присутність статико - координаторних порушень, бульбарного синдрому, менінгеального симптомокомплексу та дані додаткових методів обстеження: дані комп'ютерної томографії головного мозку та електрокардіографії; лабораторні дані - коагулограма, показники біохімічного аналізу крові, а саме: електроліти та холестерину, показники загального аналізу спинномозкової рідини, загального аналізу крові та сечі, величини цукру в крові, дані артеріального тиску та пульсу. Вказані обстеження дають змогу оцінити реальні можливості наступної ланки надання медичної допомоги. Оцінка загального стану хворого за наведеною схемою проводилася при поступленні, на 7 добу після поступлення (розділ С) та при виписці (розділ D). Моніторинг артеріального тиску проводився протягом перших 7 діб 2 рази на добу. Розділ Е - дані лікування, включає лікарські препарати, які отримував хворий, з вказуванням дози та тривалості терапії. Для об'єктивізації стану хворого використовувалась Скандинавська шкала клінічного стану, шкала Ганта-Гесса, шкала оцінки психічного стану MMSE (Mini Mental State Examination).

Обговорення результатів дослідження

Нами проаналізовано 2725 анкет хворих, що перенесли ГПМК, з них для подальшого аналізу були відібрані 2620 анкет хворих, що перенесли мозковий інсульт. Не аналізувались анкети хворих, що перенесли гостре порушення по типу транзиторної ішемічної атаки та такі, що були невірно чи нечітко заповнені. Середній вік хворих становив $64,8 \pm 8,3$ років. Мозковий інсульт у працездатному віці виник у 26,4% хворих. У віковій групі до 40 років мозковий інсульт було зареєстровано у 2,7% хворих, 41-50 років - 5,9%, 51-60 років - 17,8%. 73,6% мозкових інсультів було зареєстровано у віковій групі старше 60 років: 61-70 років - 34,8%, 70 років та старше - 38,8% хворих.

Переважає кількість мозкових інсультів була зафіксована у чоловічої статі - 58%. 97% хворих були госпіталізовані в першу добу.

За індексом Кетле ($IK = \text{вага тіла в кг} / \text{зріст в м}^2$), який було використано при вивченні впливу маси тіла на частоту виникнення мозкових інсультів, хворі розподілилися наступним чином: 20-25 балів 32,4% хворих, 26-30 балів - 48,1%, більше 30 балів - 19,5% хворих. Це дослідження показало, що у переважній більшості пацієнтів, що перенесли мозковий інсульт мало місце значне підвищення маси тіла (26 балів та вище за ІК було зареєстровано у 68% хворих). Ішемічний інсульт

було верифіковано у 78,3% випадків, геморагічний у 21,7%. Найчастішими факторами ризику МІ є артеріальна гіпертензія 74,7%, ішемічна хвороба серця - 67,3%, серцеві аритмії - 31,7%, перенесені транзиторні ішемічні атаки - 18,1%, перенесені мозкові інсульти - 16%, цукровий діабет - 13,6%, що узгоджується з дослідженнями інших науковців[10].

Ураження лівої півкулі було зафіксовано в 35,2% випадків, правої у 46,5% випадків, стовбурових структур 18,3%. За Скандинавською шкалою виражений неврологічний дефіцит в першу добу спостерігався у 20,7% хворих, помірний - у 46,2% хворих, легкий - у 33,1%, на 7 день - виражений у 11,5%, помірний - у 57,3, легкий - 31,2%. При виписці виявлено виражений неврологічний дефіцит у 9,4%, помірний - у 26,1%, легкий - у 64,5%.

Когнітивні порушення оцінювались у хворих з ішемічним інсультом, у яких ураження стосувалося півкуль головного мозку, що було підтверджено даними комп'ютерної томографії, хворі перебували в ясній свідомості, не мали афатичних розладів. Було проаналізовано 320 анкет. Серед них було 56% чоловіків та 44% жінок. Вищу освіту у вибраних для дослідження мало 19,6% хворих, середньо-спеціальну - 20,8%, середню - 45,2%, незакінчена середня - 14,4% пацієнтів. Ураження лівої півкулі було зафіксовано в 39% випадків, правої у 43 % випадків, стовбурових структур 18 %.

Когнітивні порушення різного рівня вираженості спостерігалися в 81% випадків. З них при поступленні хворих виражені когнітивні порушення (менше 10 балів) спостерігались у 34% пацієнтів, помірні (10-17 балів) - у 27%, м'які (18-23 бали) - у 21%, сумнівні (24-26 балів) у 6%, когнітивні порушення не спостерігались у 18%, що відповідає 27-30 балам по шкалі MMSE. Подібні результати спостерігалися і іншими дослідниками[1]. На фоні лікування це співвідношення змінювалось і на сьому добу когнітивні порушення спостерігались у 68%, з них виражені когнітивні порушення спостерігались у 20%, помірні - у 16%, м'які - у 32%, сумнівні в 11%, норма 21%. При виписці когнітивні порушення спостерігалися в 56% хворих, з них виражені спостерігались у 13%, помірні - у 11%, м'які - у 32%.

Висновки

1. Мозковий інсульт частіше реєструється у хворих непрацездатного віку.

2. В більшості випадків мозкового інсульту ураження стосується правої півкулі головного мозку.

3. Важливим чинником ризику виникнення мозкового інсульту в Закарпатській області є артеріальна гіпертензія, яка зареєстрована у 74,7% випадків.

4. Серед корегованих чинників ризику важливу роль відіграє надлишкова вага тіла, індекс Кетле вище 25 балів зареєстровано у 68% хворих.

5. В неврологічному статусі хворих, що перенесли мозкового інсульту домінує помірний неврологічний дефіцит.

6. На 7 добу (початок раннього відновлюваного періоду ішемічного інсульту) у 68% хворих реєструвалися когнітивні порушення.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи отримані нами результати про наявність когнітивних порушень у значній кількості хворих, що перенесли мозковий інсульт, в подальшому заплановано провести ретроспективний аналіз когнітивних порушень, а також аналіз якості життя хворих, після перенесеного мозкового інсульту, з вивченням чинників ризику виникнення когнітивних порушень, серед жителів міста Ужгороду

Література. 1. Боброва В. І. Особливості когнітивних порушень у хворих в гострий період інфаркту мозку / В.І.Боброва, І.С.Зозуля, Н.С.Сич // Укр. мед. часопис.-2010.- №3(77).- С.111-113. 2. Виничук С.М. Внутримозгове кровоизлияние: факторы, определяющие тяжесть состояния и исход заболевания / С.М.Виничук, О.А. Пустовая, М.М. Прокопів и др. // Укр. мед. часопис.-2007.-№5(61)-С.1-7. 3. Головченко Ю.І. Трирічна виживаність після ішемічного інсульту: вплив підтипу, статі та віку/ Ю.І.Головченко, О.Л. Маркулан та ін. // Укр.невр.ж.-2009.- №2.- С.33-38. 4. Дамулін І. В. Сосудистая деменция /И. В. Дамулін// Неврол. ж.– 1999. – № 3. – С. 4–10. 5. Козелкин А.А. Этапная реабилитация постинсультных больных с когнитивными расстройствами / А.А.Козелкин, С.А.Медведкова и др. // Укр. неврол. ж.-2008. - №2.- С.4-12. 6. Маньковский М.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment) у лиц старшего возраста/ М.Б.Маньковский, Н.Ю.Бачинская та ін.// Укр.невр.ж.-2006.-№1.- С.47-53. 7. Мельник В.С. Когнітивні розлади після гострого інфаркту мозку / В.С.Мельник, К.В.Куц, П.В.Потапович // Укр.невр.ж.-2009.-№3.- С.16-20. 8. Міщенко Т.С. Состояние неврологической службы в Украине. Проблемные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний /Т.С.Міщенко//Доповідь на міжнародній науково – практичній конференції «Актуальні питання захворювань периферичної нервової системи». – Харків. - 12 березня

2009р. 9. Пашковский В.М. Динаміка когнітивних функцій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію при застосуванні корведилолу та Краталу/ В.М.Пашковский, О.П.Іванюк та ін. // Укр.невр.ж.-2007.-№3.- С.49-52 10. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации/ А.Н.Белова, О.Н. Щелетова - М.: Антидор, 2002.-440с. 11. Brainin M. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging stroke units and rehabilitation / M. Brainin, T. S. Olsen, A. Chamorro et al. // Cerebrovasc. Dis.-2004.-Vol.17(suppl.2).-P.1-14. 12. Feigin V.L. Stroke epidemiology a review of population – based studies of incidence, prevalence and case- fatality in the late 20th century/ V.L. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennett, C.S. Anderson // The Lancet Neurol.-2003.-Vol.2.-P.43-53. 13. Norrving B. The 2006 Helsinki Consensus Conference on European Stroke Strategies / B. Norrving // Int J. stroke.-2007.-Vol. 2(2). - P.139 - 143.

МОНИТОРИНГ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ

А. Р. Пулык

Резюме. Проанализировано 2725 анкет больных, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Средний возраст больных составил 64,8±8,3 лет. Преимущественное количество мозговых инсультов было зафиксировано у мужчин – 58%. 97% больных были госпитализированы в первые сутки. Мозговой инсульт чаще регистрируется у больных нетрудоспособного возраста. Важным фактором риска возникновения МИ в Закарпатской области является артериальная гипертензия, которая зарегистрирована у 74,7% случаев. На 7 сутки (начало раннего восстановительного периода мозгового инсульта) у 68% больных были зарегистрированы когнитивные нарушения.

Ключевые слова: мозговой инсульт, когнитивные нарушения, факторы риска.

MONITORING OF THE CLINICAL STATE OF PATIENTS WITH CEREBRAL STROKE

A. R. Pulyk

Abstract. 2725 questionnaires of patients with acute disturbances of stroke were analyzed. The average age of the patients was 64±8,3 years old. The stroke incidence was mainly stated in men – 58%. 97% of patients were hospitalized during the first twenty-four hours. The stroke is registered more often in disabled patients. The significant risk factor of the stroke origin in the Transcarpathian region is arterial hypertension, registered in 74,7% of cases. On the 7th day (the onset of early recovery period of stroke) the cognitive disturbances were stated in 68% of patients.

Key words: stroke, cognitive impairment, risk factors

Uzhgorod National University (Uzhgorod)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.86-88.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. М. Пашковський

© О. Р. Пулык, 2010

УДК 618.3-06:616-022.7

В. Є. Ринжук***Л. В. Ринжук****А. Г. Данчук***

Буковинський державний медичний
університет, м.Чернівці
КМУ «Міський клінічний пологовий
будинок №1», м.Чернівці*

МІКРОБНИЙ ПЕЙЗАЖ СЕЧІ ВАГІТНИХ З БЕЗСИМПТОМНОЮ БАКТЕРІУРІЄЮ: ПЕРЕВАЖНІ ЗБУДНИКИ, ЇХ ВИДОВИЙ СКЛАД ТА ПОПУЛЯЦІЙНИЙ РІВЕНЬ

Ключові слова: вагітність,
безсимптомна бактеріурія.

Резюме. Безсимптомна бактеріурія належить до патологічних станів, що спричинені інфекційним ураженням сечового тракту і набуває особливого значення у вагітних, оскільки у випадках пізньої діагностики чи неадекватного лікування в 40% випадків реалізується в гестаційний пієлонефрит та є одним із чинників виникнення внутрішньоутробного інфікування плода. Нами проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз 7599 історій пологів, що були прийняті в КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1» за період 2007-2009 років. Виявлений переважний спектр збудників вказує на превалювання серед них представників кишкової флори.

Вступ

Відповідно з сучасними уявленнями, визначення бактерій у сечових шляхах вагітних у більшості випадків ототожнюється з їх мікробно-запальним ураженням з огляду на те, що бактеріальний фактор загально визнаний як етіологічний ініціатор такого характеру захворювань. Разом із тим ще в 1956 році Е.Касс звернув увагу дослідників на те, що є лише ключем в реалізації процесу запалення у сечових шляхах людини. На його думку, механізми, що призводять до бактеріурії, можуть принципово відрізнятися від тих, які забезпечують інвазію нирок [5]. Таким чином, більше 50 років тому була висловлена думка про існування безсимптомної бактеріурії і поставлене питання про правомірність визнання бактеріального чинника як етіологічного в патогенезі запальних захворювань органів сечової системи.

Безсимптомна бактеріурія – це такий стан, коли, при відсутності симптомів інфекції сечових шляхів, із сечі, взятої у жінки без катетера, висівають 10^5 або більше колоній мікроорганізмів у 1 мл [6]. Особливого значення ця проблема набуває у вагітних жінок, оскільки створює серйозну загрозу для здоров'я матері і плода. Переконливими є факти, які свідчать, що під час вагітності безсимптомна бактеріурія у випадках пізньої діагностики чи неадекватного лікування у 40% випадків реалізується в гестаційний пієлонефрит [4]. Також, безсимптомна бактеріурія належить до категорії патологічних форм, які є чинниками виник-

нення такого серйозного та навіть загрозового для плода стану, як внутрішньоутробне його інфікування – одна із основних причин перинатальної захворюваності і смертності. За даними Макарова О.В. та співав. (2004), найбільше значення у розвитку внутрішньоутробного інфікування плода відіграють інфекції сечостатевого тракту [2].

На сьогодні відсутній єдиний погляд на переважний мікробний спектр ураження, характер якого принципово залежить від механізмів виникнення безсимптомної бактеріурії під час вагітності. За даними Туманової Л.С. (2002), основною причиною її виникнення у вагітних є міхурно-сечоводний рефлюкс, як результат дії прогестерону на гладком'язовий компонент різних органів та систем [3]. З іншого боку, Бердичевський Б.А. та співав. (2003) мають підстави стверджувати той факт, що безсимптомна бактеріурія – це прояв автоагресії власних мікробних середовищ, яскравим прикладом яких є кишківник [1].

Отож, єдиного погляду ні на механізми виникнення, ні на переважних збудників, ні на можливості реалізації впливу даного патологічного стану на плід у вигляді його внутрішньоутробного інфікування немає. Велика кількість досліджень, присвячених вивченню даної проблеми, не відображає системного підходу, а лише містить окремі наукові елементи, які переважно торкаються вивчення та апробації антимікробних препаратів, призначених для лікування даного ускладнення вагітності.

Мета дослідження

Вивчити частоту безсимптомної бактеріурії, основний спектр збудників, їх видовий склад та популяційний рівень колоніального навантаження.

Матеріал і методи

Нами проведений ретроспективний клініко-статистичний аналіз 7599 історій пологів КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1» за період 2007-2009 років.

Обговорення результатів дослідження

Із загального числа обстежених (показник охоплення дослідженням становив 96,7%) позитивні культуральні проби, що свідчать про наявність безсимптомної бактеріурії, виявлені у 576 вагітних, що становило 7,58% і дає нам підстави встановлення саме такого рівня розповсюдження даного ускладнення в нашому регіоні. Оцінка видового складу мікрофлори сечі виявила наступне: частота виявлення *E.coli* (найбільш яскравого представника родини Enterobacteriaceae, який є компонентом нормальної мікрофлори кишечника) у бактеріологічному матеріалі сечі становила 59,90% (345 випадків у абсолютних числах), причому з найбільшим показником колоніального навантаження (до 10^9 КУО/мл). Показники популяційного рівня інших виявлених збудників знаходились у межах 10^5 - 10^6 КУО/мл. Крім того, родина Enterobacteriaceae, середовищем існування представників якої є фекалії людини, а за медичним значенням переважна більшість збудників належить до категорії опортуністичних інфекцій, у позитивних культуральних пробах сечі вагітних із безсимптомною бактеріурією була представлена наступними видами мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae* – у 9,02% позитивних бактеріологічних проб (52 випадки в абсолютних числах), *Enterobacter aerogenes* – у 2,78% (16 випадків), *Proteus mirabilis* – у 3,30% (19 випадків), *Enterobacter cloacae* – у 1,56% (9 випадків), *Citrobacter freundii* – у 0,87% (5 випадків). По одному випадку в абсолютних числах (0,17%) були виявлені *Hafnia alvei*, *Providencia alcalifaciens*, *Morganella morganii*. Крім того, мікробний пейзаж сечі також був представлений представниками родини Micrococcaceae (середовище існування – слизові оболонки, за медичним значенням – опортуністичні інфекції): *Enterococcus faecalis* – у 4,69% культуральних проб (27 випадків у абсолютних числах), *S.haemolyticus* – у 3,47% (20 випадків), *Str.viridens* – у 4,34% (25 випадків), *S.aureus* – у 2,43% (14 випадків), *S.epidermidis* – у 0,69% (4

випадків). У позитивних результатах означених бактеріологічних досліджень знайшли своє відображення також родини Pseudomonadaceae (*Pseudomonas aeruginosa* – у 1,04% проб (6 випадків), *Pseudomonas putida* – у 0,52% (3 випадки)) та Neisseriaceae (*Alcaligenes faecalis* – у 1,23% (7 випадків), *Acinetobacter lwoffii* – у 0,17% (1 випадок). У 2,60% позитивних результатів був виявлений представник грибків – *Candida albicans* (15 випадків в абсолютних числах).

Таким чином, питома вага представників кишкової групи інфекцій у культуральних пробах сечі вагітних групи обстеження становила 77,60%. Представники кокової групи охоплюють 15,62% позитивних результатів бактеріологічного дослідження. Представники інших родин мікроорганізмів зустрічаються рідко, у вигляді окремих позитивних проб, складаючи загалом питому вагу серед обстежених до 7%.

Висновки

1. Частота розповсюдження безсимптомної бактеріурії, за даними проведеного дослідження, становить 7,58% при показнику охоплення дослідженням 96,7%.

2. Серед переважних збудників, виявлених у позитивних культуральних пробах сечі даної категорії обстежених, переважають представники кишкової флори з високим показником колоніального навантаження.

Перспективи подальших досліджень

Беручи до уваги висновки, сформульовані в результаті проведеного дослідження, очевидним є факт, що найбільшу етіологічну роль у виникненні безсимптомної бактеріурії під час вагітності відіграє кишкова флора, а вивчення механізмів її міграції та ураження сечового тракту у вагітних є перспективним напрямком подальших наукових досліджень.

Література. 1. Бердичевский Б.А. Бессимптомная бактериурия как проявление синдрома активации и персистенции эндогенной микрофлоры в динамике адаптации человека к стрессу / Б.А.Бердичевский, В.Е.Цветных, Г.Я.Лернер // Урология. – 2006. - №2. – С.12-16. 2. Макаров О.В. Современные представления о внутриутробной инфекции / О.В.Макаров, И.В.Бахарева, А.Н.Таранец // Акушерство и гинекология. – 2004. - №1. – С.10-13. 3. Туманова Л.Е. Применение препарата Монурал у беременных с бессимптомной бактериурией / Л.Е.Туманова, А.И.Ищенко // Здоровье женщины. – 2002. – №.1(9). – С.94-95. 4. Яковлева Э.Б., Гребельная Н.В. Бессимптомная бактериурия: современные взгляды на проблему лечения / Э.Б.Яковлева, Н.В.Гребельная // Здоровье женщины. – 2005. – №.4(24). – С.34-37. 5. Kass E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine / E.H. Kass // Ann. Int. Med. – 1956. – Vol.56. - P.46-53. 6. Наказ МОЗ України №906 від 27.12.2006р. «Перинатальні інфекції».

**МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ МОЧИ БЕРЕМЕННЫХ
С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ:
ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ, ИХ ВИДОВОЙ
СОСТАВ И ПОПУЛЯЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ**

В. Е. Рынжук, Л. В. Рынжук, А. Г. Данчук

Резюме. Бессимптомная бактериурия относится к категории патологических состояний, которые вызваны инфекционным поражением мочевого тракта и приобретает особое значение у беременных женщин, поскольку в случаях поздней диагностики или неадекватного лечения в 40% случаев реализуется в гестационный пиелонефрит и является одним из факторов возникновения внутриутробного инфицирования плода. Нами проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 7599 историй родов КГУ «Городской клинический родильный дом №1» за период 2007-2009 годов. Выявлен основной спектр возбудителей, характеристика которого указывает на превалирование среди них представителей кишечной группы.

Ключевые слова: беременность, бессимптомная бактериурия.

**MICROBIAL SPECTRUM OF THE URINE OF
PREGNANT WITH ASYMPTOMATIC
BACTERIURIA: PREVAILING AGENTS, THEIR
SPECIES AND POPULATION LEVEL**

V. Ye. Rynzhuk, L. V. Rynzhuk, A. G. Danchuk

Abstract. Asymptomatic bacteriuria is a pathological condition caused by infectious lesion of the urinary tract and is of a special importance for the pregnant because in case of late diagnostics or unadequate treatment 40% of cases results in gestational pyelonephritis and it becomes one of the factors inducing intrauterine infection of the fetus. We have conducted retrospective clinico-statistical analysis of 7599 case histories of labour at the Municipal Establishment "Municipal Clinical Maternity Home №1" for the period from 2007 to 2009. Revealed spectrum of agents is indicative of prevailing species of the intestinal flora.

Key words: pregnant, asymptomatic bacteriuria.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Municipal Clinical Maternity Home №1 (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.89-91.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. С. Є. Дейнека

© В. Є. Рынжук, Л. В. Рынжук, А. Г. Данчук, 2010

УДК 612.46 : 612.826.33 : 577.152.1

С. Б. Семененко

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціХРОНОРИТМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК
ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАДИ МОНООКСИДУ
НІТРОГЕНУ**Ключові слова:** *хроноритми,
нирки, монооксид нітрогену.***Резюме.** *У роботі відображено зміни хроноритмічної організації ниркового транспорту іонів натрію під впливом блокади монооксиду нітрогену (NO) у білих щурів. Доведено, що блокада синтезу NO спричинила циркадіанні перебудови іонорегулювальної функції нирок з порушенням фазової структури ритмів досліджуваних параметрів щодо показників контрольної групи тварин.***Вступ**

Упродовж останніх десятиліть все більшої актуальності набуває вивчення біологічних ритмів, як обов'язкових компонентів живих систем [1,2]. Вважають, що синхронізація біологічних ритмів в організмі досягається шляхом комплексної взаємодії шишкоподібної залози, а також супрахізматичних ядер переднього гіпоталамуса, які розглядаються як основний генератор біоритмів більшості функцій організму [8,6]. Нирки, займаючи вагомe місце в забезпеченні динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму, також характеризуються чіткою часовою організацією функцій [3,4]. Велике значення в клінічній і експериментальній патофізіології нирок відіграє NO, у зв'язку з тим, що він регулює розширення кровеносних судин, гломерулярний кровообіг та знімає напруження з нижніх сечових шляхів [5,7].

Мета дослідження

З'ясувати особливості хроноритмічної організації іонорегулювальної функції нирок під впливом блокади NO в щурів у циркадіанному аспекті.

Матеріал і методи

Досліди проведено на 72 статевозрілих нелінійних самців білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Інтактну групу склали тварини (n=36), які перебували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) упродовж семи діб. Дослідну групу склали тварини (n=36), що перебували за умов 12.00С:12.00Т і яким вводили Nw-нітро-L-аргінін (L-NNA) у дозі 20,0 мг/кг упродовж семи діб. На восьму добу тваринам проводили 5% водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і досл-

іджували параметри екскреторної функції нирок за умов форсованого діурезу.

Експерименти проводили з 4-годинним інтервалом упродовж доби. Вивчали концентрацію та екскрецію іонів калію, креатиніну, білка, швидкість клубочкової фільтрації, відносну реабсорбцію води та концентраційний індекс ендogenous креатиніну. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики. Діагностика функціональних особливостей ґрунтувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини ґрупували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом косинор-аналізу пересічні для кожної групи хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою).

Дослідження в інтактних та дослідних тварин у нічний період доби проводили при слабкому (2 лк) червоному світлі, яке практично не впливає на біосинтез мелатоніну ШЗ. Всі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин.

Отримані експериментальні дані обробляли на персональних комп'ютерах пакетом програм Excel-2003 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (\bar{x}), її дисперсії і похибки середньої (S_x). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів у дослідних й інтактних групах тварин вираховували коефіцієнт Стьюдента (t), після чого визначали вірогідність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стьюдента. Вірогідними вважали значення, для яких $p < 0,05$.

Вплив блокади монооксиду нітрогену на хроноритми діурезу
ніркового транспорту іонів натрію у тварин ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник		Година					
		08.00	12.00	16.00	20.00	24.00	04.00
		(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
1	2	3	4	5	6	7	8
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	I	4,50±1,083	3,75±0,292	3,17±0,167	2,75±0,125	3,42±0,306	5,92±0,875
	II	1,46±0,119 p=0,019	1,38±0,119 p<0,001	1,57±0,067 p<0,001	1,83±0,067 p<0,001	1,63±0,144 p<0,001	1,48±0,075 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	I	15,66±3,145	10,77±0,576	11,79±1,437	9,52±1,029	7,46±0,761	18,12±2,750
	II	3,46±0,233 p=0,003	3,63±0,420 p<0,001	3,20±0,347 p<0,001	5,35±0,225 p=0,008	5,05±0,709 p=0,048	4,10±2,462 p=0,008
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	2,54±0,535	2,60±0,362	2,51±0,255	1,87±0,287	1,14±0,250	2,61±0,397
	II	1,42±0,136 p=0,926	1,01±0,081 p=0,008	1,64±0,149 p=0,015	1,60±0,088 p=0,390	1,62±0,097 p=0,104	1,21±0,067 p=0,006
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	I	121,67±2,511	127,92±2,292	126,25±3,751	125,42±5,208	112,08±4,375	128,75±4,792
	II	130±2,511 p=0,040	125,00±1,671 p=0,327	127,51±1,251 p=0,758	126,25±2,501 p=0,889	129,58±1,528 p=0,004	124,17±1,667 p=0,366
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	I	78,58±7,871	57,64±7,631	61,41±8,701	81,81±19,211	90,01±17,311	93,16±8,391
	II	33,33±3,452 p<0,001	46,16±5,081 p=0,239	25,26±2,961 p=0,003	43,02±3,371 p=0,075	40,47±4,721 p=0,020	42,65±5,021 p<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	78,45±7,871	57,55±7,621	61,31±8,701	81,73±19,201	89,94±17,301	93,01±8,381
	II	33,30±3,451 p<0,001	46,13±5,081 p=0,241	25,23±2,951 p<0,001	42,98±3,371 p=0,003	40,42±4,721 p=0,020	42,62±5,011 p<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	I	99,82±0,040	99,83±0,023	99,83±0,021	99,87±0,022	99,91±0,019	99,84±0,018
	II	99,91±0,010 p=0,054	99,93±0,005 p=0,002	99,89±0,009 p=0,025	99,89±0,005 p<0,001	99,90±0,006 p=0,627	99,92±0,004 p=0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од	I	0,04±0,009	0,03±0,003	0,03±0,001	0,02±0,002	0,03±0,004	0,045±0,005
	II	0,01±0,001 p=0,008	0,01±0,001 p<0,001	0,01±0,001 p<0,001	0,02±0,001 p=1,000	0,01±0,001 p=0,001	0,01±0,001 p<0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт	I	0,51±0,136	0,27±0,035	0,15±0,027	0,40±0,068	0,22±0,044	0,38±0,089
	II	0,13±0,009 p=0,019	0,10±0,010 p=0,140	0,13±0,011 p=0,508	0,12±0,008 p=0,002	0,11±0,006 p=0,033	0,12±0,009 p=0,024
Кліренс іонів натрію, мл/2 год	I	0,13±0,028	0,09±0,006	0,09±0,011	0,08±0,009	0,07±0,008	0,14±0,017
	II	0,03±0,002 p=0,193	0,03±0,003 p<0,001	0,03±0,003 p<0,001	0,04±0,002 p=0,001	0,04±0,005 p=0,010	0,03±0,004 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/ 2год	I	3,72±0,431	2,83±0,151	3,55±0,312	3,41±0,341	2,14±0,242	2,95±0,211
	II	2,41±0,211 p=0,021	2,66±0,301 p=0,623	2,01±0,191 p=0,002	2,88±0,101 p=0,166	3,03±0,272 p=0,033	2,78±0,301 p=0,652
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/ 2 год	I	8,96±0,891	6,54±0,911	6,91±1,021	9,38±2,271	10,55±2,052	10,78±0,991
	II	3,68±0,391 p<0,001	5,20±0,571 p=0,240	2,77±0,331 p=0,003	4,79±0,401 p=0,074	4,46±0,532 p=0,016	4,77±0,571 p<0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год	I	453,82± 54,92	361,75± 20,44	448,07± 45,83	432,77± 48,50	238,86± 31,42	377,28± 19,67
	II	314,16± 28,82 p=0,048	333,62± 39,572 p=0,542	256,61± 25,87 p=0,005	363,33± 16,61 p=0,805	392,80± 33,41 p=0,009	346,95± 39,35 p=0,504
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	I	11,55±0,262	12,04±0,212	11,81±0,432	11,85±0,522	10,92±0,461	12,40±0,462
	II	11,96±0,261 p=0,291	11,74±0,165 p=0,266	11,64±0,081 p=0,706	11,70±0,242 p=0,799	11,88±0,181 p=0,081	11,56±0,122 p=0,100
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	I	0,60±0,041	0,73±0,112	0,80±0,051	0,68±0,103	0,28±0,041	0,46±0,051
	II	1,03±0,021 p<0,001	0,76±0,031 p=0,796	1,10±0,081 p=0,010	0,91±0,073 p=0,069	1,07±0,061 p<0,001	0,85±0,051 p<0,000

Примітка. n – кількість тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, яким проводили блокаду монооксиду нітрогену; p – вірогідність різниці показниками інтактних тварин у межах часового інтервалу

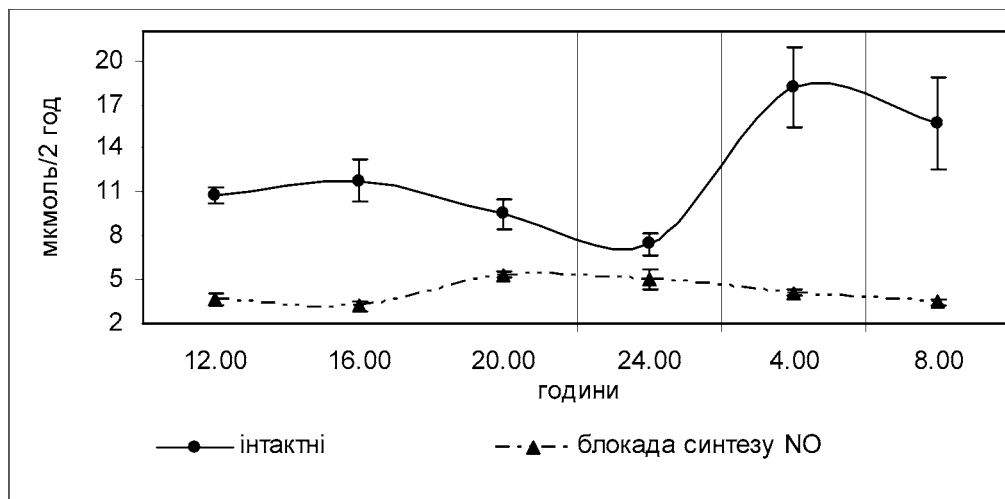


Рис. 1. Вплив блокади монооксиду нітрогену на хроноритми екскреції іонів натрію (мкмоль/2 год)

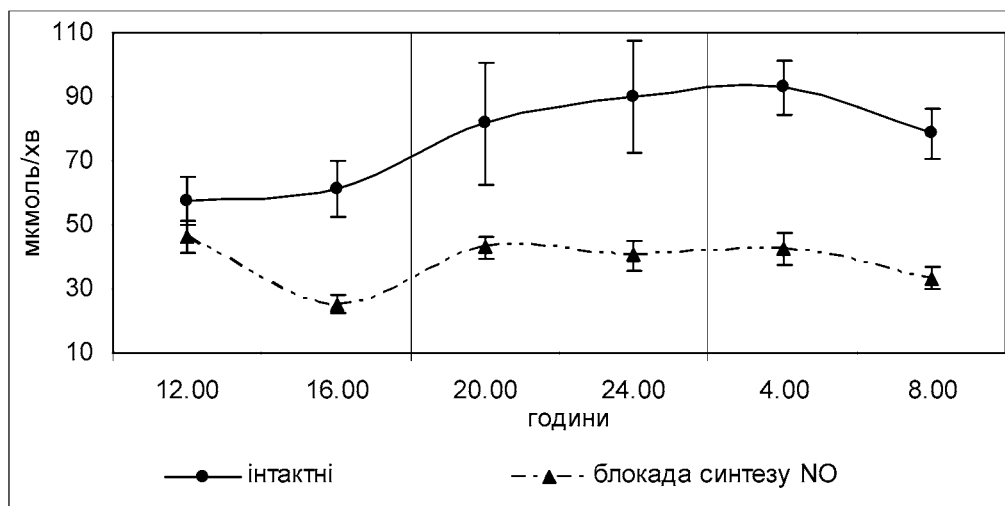


Рис. 2. Зміни хроноритмів абсолютної реабсорбції іонів натрію при уведенні Nw-нітро-L-аргінін (L-NNA) у дозі 20,0 мг/кг (мкмоль/хв)

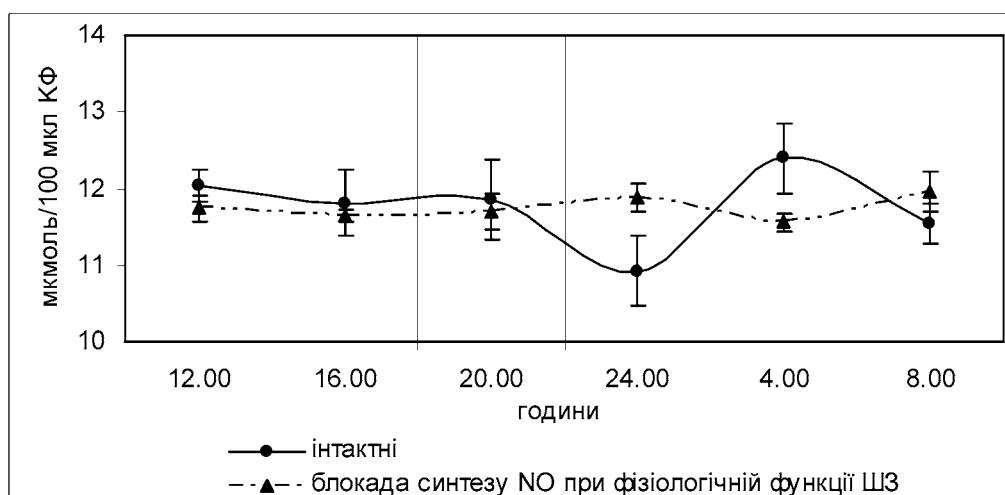


Рис. 3. Циркадіанні перебудови хроноритму проксимального транспорту іонів натрію за умов блокади монооксиду нітрогену (мкмоль/ 100 мкл КФ)

Обговорення результатів дослідження

Циркадіанні перебудови ниркового транспорту іонів натрію супроводжувались істотним зни-

женням натрійурезу. Добовий ритм екскреції іонів натрію мав інверсійний характер відносно контрольних хронограм, а мезор утричі був нижчим

щодо показників інтактних тварин. Акрофаза ритму реєстрували о 20.00 год (рис. 1).

Незважаючи на низьке фільтраційне завантаження нефронів іонами натрію, абсолютна реабсорбція катіона залишалася зниженою в усі досліджувані періоди (рис. 2), зазнавала змін і фаза структура ритму щодо хронограм інтактних щурів. Середньодобовий рівень цього показника був значно нижчим порівняно з таким у групі контролю. Як наслідок, концентрація іонів натрію в сечі вірогідно знижувалася, а у плазмі крові вірогідно не змінювалася (табл.).

Зворотніх змін зазнала відносна реабсорбція іонів натрію. Зростання показника визначали майже у всіх часових інтервалах. Максимальні величини припадали на 12.00 та 04.00 год., водночас батиразу реєстрували з 16.00 до 20.00 год. (табл.).

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату середньодобовий рівень проксимального транспорту іонів натрію істотно не відрізнявся від величини контролю, в той час як амплітуда ритму втричі знижувалася відносно такої у контролі (табл.). Архітектоніка ритму мала інверсний характер щодо такої в інтактних щурів. Акрофаза ритму припадала на 24.00 год, а батифаза зміщувалася з 24.00 на 16.00 год (рис. 3).

Вірогідно підвищувався середньодобовий рівень дистального транспорту катіона на тлі зниженої амплітуди циркадіанних коливань щодо показника контрольної групи щурів. Фаза структура ритму була подібною до хронограм інтактних щурів за винятком 24.00 год. (табл.).

Висновки

Блокада монооксиду нітрогену шляхом введення N^w-нітро-L-аргініну (L-NNA) у дозі 20,0 мг/кг, призводила до істотних порушень хроноритмічної організації іонорегулювальної функції нирок, основними проявами яких є:

1. Добовий ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер відносно контрольних хронограм зі зниженням мезору втричі щодо показників інтактних тварин.

2. Незважаючи на низьке фільтраційне завантаження нефронів іонами натрію, абсолютна реабсорбція іонів залишалася зниженою в усі досліджувані періоди.

3. Амплітуда ритму проксимального транспорту іонів натрію істотно знижувалася на фоні зміненої архітектоніки ритму.

Перспективи подальших досліджень

Розробка шляхів корекції виявленого ренально-го десинхронозу введенням екзогенного мелатоніну.

Література. 1. *Анисимов В. Н.* Возрастные изменения функции эпифиза / Анисимов В. Н. - (В кн.: Мелатонин в норме и патологии). - [Под редакцией Ф. И. Комарова и др.]. - М.: - 2000. - С. 183 // М.: Мед. практика. - 2004. - С. 20-33. 2. *Арушанян Э. Б.* Временная организация деятельности иммунной системы и участие в ней эпифиза / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиол. наук. - 2006. - Т. 37, N 2. - С. 3-10. 3. *Гоженко А. І.* Функціональний стан нирок при хронічній блокаді синтезу оксиду азоту в щурів / А. І. Гоженко, Н. І. Кукуць, І. В. Погоріла // Мед. хім. - 2002. - Т. 4, N 4. - С. 65-66. 4. *Горбач Т. В.* Динамика содержания метаболита оксида азота и адениловых нуклеотидов в почках при экспериментальном гломерулонефрите / Т. В. Горбач, В. И Жуков // Клини. и эксперим. мед. - 2004. - Т. 13, N 1-2. - С. 97-99. 5. *Карасев И. В.* Адаптационные реакции почек при различной реактивности организма / И. В. Карасев // Укр. мед. альманах. - 2004. - Т. 7, N 3. - С. 48-51. 6. *Коркушко Х. В.* Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции / Х. В. Коркушко, В. Б. Шатило // Мед. всевіт. - 2003. - N 2. - С. 84-93. 7. *NO-transcription translation feedback in circadian rhythm of Kail phosphorylation* / [Tomita J., Nakatani M., Kondo T., Iwasaki H.] // Science. - 2005. - Vol. 307. - P. 251-254. 8. *Prata Lima M. F.* Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome / Prata-Lima M. F., Bacarat E. C., Simoness M. J. // Brazil J. Med. Biol. Res. - 2004. - Vol. 37. - P. 987-995.

ХРОНОРИТМОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ БЛОКАДЫ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА

С. Б. Семененко

Резюме. В работе рассмотрены изменения хроноритмологической организации почечного транспорта ионов натрия под влиянием блокады монооксида азота (NO) у белых крыс. Установлено, что блокада синтеза NO привела к циркадианным перестройкам ионорегулирующей функции почек с нарушением фазовой структуры ритмов исследуемых параметров в отношении показателей контрольной группы животных.

Ключевые слова: хроноритмы, почки, монооксид азота.

CHRONORHYTHMOLOGIC CHARACTERISTIC OF THE ION-REGULATING FUNCTION OF THE KIDNEYS UNDER THE INFLUENCE OF MONOXIDE NITROGEN BLOCKADE

S. B. Semenenko

Abstract. The paper deals with the changes of chronorhythmological organisation of the ion-regulating function of the kidneys under the influence of monoxide nitrogen blockade (NO) in white rats. It has been stated that NO synthesis blockade caused circadian changes of the renal transport of sodium ions. The obtained findings indicate an-essential reduction of natriuresis as to the indices of intact animals.

Key words: chronorhythms, kidneys, monoxide nitrogen.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34).-P.92-95.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. Ю. С. Роговий

© С. Б. Семененко, 2010

УДК 616.858-009: 616.89-008.19-008.46/.47.-073.8

Т. Н. СлободинНациональная медицинская академия
последипломного образования
им. П. Л. Шупика, м. Київ**НАРУШЕНИЕ ХОДЬБЫ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ
КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ
С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И
ПОДКОРКОВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ****Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, подкорковая энцефалопатия, исполнительные функции префронтальной коры.**Резюме.** На основе обследования больных с болезнью Паркинсона, подкорковой энцефалопатией и их сочетанием с использованием нейропсихологического тестирования и определения степени расстройств ходьбы, была выявлена зависимость нарушения равновесия от когнитивных и мотивационных нарушений.**Вступление**

В последние годы большое внимание со стороны исследователей уделяется взаимоотношениям между высшими когнитивными функциями и нарушением ходьбы. Ходьба уже не рассматривается как простой автоматический двигательный акт, минимально задействующий высокоорганизованные когнитивные функции. Особый интерес к изучению формирования акта ходьбы и его нарушений вызван высокой частотой падений людей пожилого возраста, связанными с ними переломами и последующими ортопедическими осложнениями, а следовательно - дальнейшей обездвиженностью, являющейся бременем как для пациента, так и для его родственников.

Если обратиться к клиническим критериям хронической цереброваскулярной недостаточности, или, как ее принято называть в западной литературе, подкорковой энцефалопатии (ПЭ), наряду с наличием цереброваскулярного заболевания, к ним относятся: когнитивные нарушения, неустойчивость при ходьбе, головокружение, депрессия, нарушение мочеиспускания (1). Два первых проявления – когнитивные нарушения и расстройство ходьбы – устойчиво занимают первые позиции в критериях. Существует также общеизвестный, не подвергающийся сомнениям, факт связи нарушений ходьбы и равновесия с риском деменции у больных с болезнью Паркинсона и прогрессирующим надъядерным параличом (2).

Основной акцент в исследованиях последних лет направлен на изучение значимости самых высокоорганизованных когнитивных функций дорсолатеральной префронтальной коры – исполнительных функций (ИФ) – в формировании акта ходьбы как в норме, с учетом возрастного аспекта, так и при патологических состояниях (4).

Ключевыми составляющими исполнительных функций являются: **рабочая память, подавление**

ние (угнетение), мониторингирование и инициация действия (3). Остальные исполнительные функции (распознавание и регуляция эмоций, соответствующее ситуации поведение, сопротивление препятствиям, планирование, организация, смена линии поведения) являются производными от четырех основных.

Нарушение одного из компонентов ИФ может влиять на способность осуществлять рациональную и безопасную ходьбу. В результате нарушения инициации действия (самогенерирования поведения и мыслительной деятельности) возникает потеря мобильности из-за снижения мотивации, внутреннего стимула к действию. Нарушение мониторингирования (способности сравнивать текущие действия с намеченным планом и выявлять ошибки) приводит к слишком быстрой и невнимательной ходьбе, приводящей к риску падений. Снижение ингибиторных функций дорсолатеральной префронтальной коры, заключающихся в игнорировании несущественных сигналов, отвлекающих внимание, вызывает нарушение фокусировки внимания на походке и игнорирование ее предпочтением в пользу других отвлекающих факторов. Нарушение функций рабочей памяти (системы для временного хранения и манипулирования информацией, связанной с контролированием совершенного действия) влияет на способность «помещать себя» в реальную окружающую среду и текущие ситуации, что может приводить к неадекватной оценке собственных ограничений и потенциальных опасностей (4).

Связь походки и ИФ наиболее ярко проявляется в заданиях на усложненную ходьбу (с препятствиями или при выполнении двойных заданий). В этом случае участие ИФ в акте ходьбы становится более заметным.

Нарушения равновесия и ходьбы, приводящие к падениям, являются одним из самых неблагоп-

риятных проявлений болезни Паркинсона (БП), влияющих на качество жизни. Падения вызывают страх будущих падений, что является причиной снижения двигательной активности и приближения деменции. Именно нарушения равновесия, положенные в основу шкалы Хена и Яра, определяют степень тяжести БП. Так же, как и когнитивные расстройства, нарушения равновесия появляются при прогрессировании БП, в то время, как раннее их появление ставит БП под сомнение. Однако в случае быстрого прогрессирования болезни, нарушения равновесия могут возникать вскоре после установления диагноза. Хроническая цереброваскулярная недостаточность, или подкорковая энцефалопатия, с множественными очагами в подкорке и областями лейкоареоза, приводящая к разобщению лобной коры с подкорковыми образованиями, также является причиной нарушений походки и равновесия и повышенным риском падений. В то же время, нередко ситуации, когда у больного наблюдается два заболевания – БП и ПЭ. Кроме того, у больного с БП могут формироваться множественные очаги в подкорковых образованиях в результате гипергомоцистеинемии, развивающейся на фоне приема препаратов леводопы. Причиной появления подобных изменений в мозге может быть и ортостатическая гипотензия, часто сопровождающая БП и приводящая к гипоперфузии мозгового вещества.

Цель исследования

Оценить нарушения равновесия и ходьбы у больных болезнью Паркинсона в зависимости от наличия когнитивных и эмоциональных расстройств, а также влияния сочетанной подкорковой энцефалопатии у больных БП на высшие когнитивные функции и равновесие, а также выделение наиболее простых и значимых когнитивных тестов для определения риска падений.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 28 больных с БП, у которых в анамнезе отмечались падения, 10 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью и синдромом паркинсонизма, что обозначается понятием сосудистый паркинсонизм (СП), 15 больных с БП и сочетанной ПЭ. Для сравнения мы обследовали 12 больных с мультисистемной атрофией (МСА), при которой нарушение равновесия является неотъемлемым критерием болезни. У 8 из 12 больных с МСА также были обнаружены подкорковые очаги, очевидно, как результат ортостатической гипотензии. Учитывая значительные трудности в дифференциальной диагностике БП и СП с МСА,

когда она сочетается с подкорковыми очагами, для уточнения диагноза МСА мы учитывали следующие патогномоничные для МСА проявления: выраженные признаки дизавтономии в виде ортостатической гипотензии (разница систолического АД в положении лежа и стоя – более 20 мм рт.ст., диастолического – более 10 мм рт.ст.), мозжечковые симптомы, диспропорциональный антероколлиз, рано появляющаяся дизартрия и дисфагия, респираторный стридор, оромандибулярная дистония в ответ на препараты леводопы. Объединяющим проявлением БП, СП и МСА является нарушение ходьбы и равновесия, оцениваемое нами с помощью теста мобильности Тинетти, имеющим составляющую равновесия с максимальной суммой баллов – 16 и составляющую ходьбы с максимальной суммой баллов – 12 (наилучший суммарный результат – 28 баллов). Гипокинезия оценивалась по III части Унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП). Когнитивные нарушения оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), батарея лобных тестов (БТЛ), зрительная память – тестом на запоминание 8 слов. Нарушение мотивации определяли с помощью Шкалы апатии Старкштейн, где количество баллов выше 14 свидетельствовало о наличии апатии. Депрессия оценивалась шкалой депрессии Бека (ШДБ), наличие тревоги – госпитальной шкалой оценки тревоги (ГШОТ).

Обсуждение результатов исследования

Частые падения отмечались у 8 больных СП (80%) и лишь у 12% больных с БП ($p < 0,001$). Выраженные нарушения ходьбы отмечены у всех больных СП и 50% больных БП ($p < 0,001$). Нарушения ходьбы при СП были многообразными. В четырех случаях походка напоминала изменения ходьбы при БП (микробазия с уменьшением длины шага, неширокой площадью опоры и параллельным расположением стоп, шарканьем, затруднениями при инициации ходьбы и поворотах, преимущественным «подтаскиванием» одной из ног). У 4 (40%) больных нарушения ходьбы имели признаки лобной дисбазии, у 1-го больного (10%) – лобной астазии, у 1 больного (10%) – подкорковой астазии. При лобной дисбазии отмечались выраженные нарушения инициации ходьбы с феноменом топтания, шарканье, значительные затруднения и застывания при поворотах и изменении программы ходьбы на фоне умеренной постуральной неустойчивости. При ходьбе площадь опоры была широкой, а стопы больные располагали под углом. У части больных, после того как они сдвигались с места, походка становилась более уверенной, ширина шага увеличивалась,

Таблиця

Степень нарушения равновесия, ходьбы и когнитивных функций у обследованных больных

	БП n=28	БП+ПЭ n=15	СП n=10	МСА n=12
III часть УШОБП	34,2±9,2	44,6±5,8	33,5±7,2	32,3±8,2
Тест Тинетти	12,2±3,8/	10,3±3,4/	9,6±1,4/	7,4±1,13/
Равновесие/ходьба	9,1±2,4	8,2±1,9	6,6±2,6	5,23±1,6
Мозжечковая атаксия	-	-	3 (30%)	8 (66%)
КШОПС	27,2±2,5	25,6±3,2	26,3±3,5	28,1±0,5
БЛТ	15,0±2,7	13,5±4,2	16,0±2,4	16,2±1,3
Концептуализация	2,3±0,87	1,9±0,92	2,0±0,67	2,8±0,42
Беглость речи (семант)/ к-во слов	8,3±4,2	6,2±4,5	5,6±3,4	9,1±4,3
Динамический праксис	1,97±0,87	1,44±0,72	1,34±0,56	1,94±0,89
простая р-ция выбора	2,74±0,26	2,62±0,31	2,68±0,29	2,86±0,12
усложн. р-ция выбора	2,49±0,51	2,34±0,61	2,32±0,68	2,86±0,14
Хватательн. рефлекс	2,95±0,05	1,9±0,27	1,9±0,34	3,00±0,00
Запоминание 8 слов	4,92±1,41	4,12±1,33	4,14±1,1	5,5±1,17
Шкала апатии Старкштейн	13,6±6,03	14,07±4,09	12,86±4,81	9,73±3,84
Шкала депрессии Бека	12,13±5,3	14,33±4,8	13,6±4,9	12,53±4,4
ГШОТ	8,21±1,7	9,6±2,2	11,4±3,2	15,3±2,1

однако при поворотах и преодолении препятствий ходьба вновь затруднялась. Движения рук при ходьбе были несколько более размашистыми, чем обычно бывает при БП. При лобной астазии вследствие неадекватных постуральных и локомоторных синергий были нарушены координированные движения туловища и конечностей, в результате при попытке ходьбы ноги перекрещивались или слишком широко расставлялись и не могли удержать вес тела. При этом не было четких мозжечковых симптомов, парезов или чувствительных расстройств, но выявлялись асимметричное оживление сухожильных рефлексов, выраженный псевдобульбарный синдром, паратония, двусторонний хватательный рефлекс, выраженный когнитивный дефект подкорково-лобного типа, достигавший степени деменции.

При подкорковой астазии отмечалось выраженное нарушение равновесия с тенденцией к падению кзади в результате резкого нарушения защитных и выпрямляющих постуральных рефлексов, в то время как первичные механизмы ходьбы (ритм ходьбы и общий рисунок движений) были относительно сохранены, и при поддержке больные успешно имитировали ходьбу. У 2 больных СП нарушения ходьбы объяснялись сочетанием паркинсонизма с мозжечковой атаксией, отсутствовавшей при БП. В этих случаях также отмечалось увеличение площади опоры при ходьбе, как и при лобной дисбазии, однако не было столь выраженного нарушения инициации ходьбы и шарканья. В то же время у больных была резко нарушена тандемная ходьба, длина шагов была явно неравномерной, отмечались нистагм, скандированность речи, дисметрия при выполнении пяточно-коленной пробы.

В группе больных с БП и ПЭ отмечалось сочетание различных вариантов нарушения ходьбы. Степень нарушения равновесия и ходьбы преобладали по шкале Тинетти по сравнению с больными БП, однако в клинической картине сохранялся типичный асимметричный паркинсонический вариант гипокинезии, а у 60% (9 больных) наряду с типичной паркинсонической походкой, описанной выше, присоединялись элементы лобной и подкорковой астазии.

Как видно из таблицы, отмечена статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между показателями теста Тинетти в группах больных с БП и БП+ПЭ, а также БП и СП, отражающая более выраженные нарушения равновесия у больных с БП+ПЭ и СП по сравнению с больными БП. Наиболее выраженные нарушения равновесия и ходьбы наблюдались у больных с МСА, причем трое из них передвигались с посторонней помощью, а трое – на коляске. При этом степень нарушения когнитивных функций у больных с МСА не была столь выраженной, как у больных БП+ПЭ. Отмечается корреляционная связь между показателями теста Тинетти, когнитивными нарушениями по показателям БЛТ и наличием апатии ($r = 0,56$, $p < 0,05$ и $r = 0,62$, $p < 0,05$) у больных с БП, СП и БП в сочетании с ПЭ. У больных СП и БП+ПЭ обнаружена корреляционная связь между интегральными показателями интеллекта по шкале КШОПС и показателями нарушения памяти со степенью расстройств равновесия по тесту Тинетти ($r = 0,92$, $p < 0,05$; $r = 0,72$, $p < 0,05$), в то время, как показатели тестов на лобную дисфункцию (БЛТ) коррелировали с результатами теста Тинетти во всех группах. Причем, беглость речи была снижена практически у всех больных с падения-

ми в анамнезе. Нарушение мотивации (апатия) достигало наибольшей статистически значимой выраженности ($p < 0,05$) в группе больных с БП+ПЭ, что позитивно коррелировало со степенью депрессии по шкале Бека ($r = 0,66$, $p < 0,05$) у этих пациентов. В меньшей степени апатия была выражена у больных с БП, затем – СП и практически отсутствовала у больных с МСА. Вместе с тем, в группе больных с МСА отмечалась статистически значимая тревожность по шкале ГШОТ, на втором месте по уровню тревожности находились пациенты с СП. В двух других группах этот показатель находился в подпороговых значениях.

Выводы

1. Показатели лобной дисфункции, особенно беглость речи, отражающая сохранность рабочей памяти, являются наиболее ранними и обязательными маркерами нарушения ходьбы и равновесия.
2. Чем более выражены когнитивные расстройства, охватывающие помимо исполнительных – другие когнитивные функции (например, память, зрительно-пространственные), тем более значимы расстройства ходьбы и равновесия.
3. Выраженная степень нарушения равновесия и практически потеря самостоятельности в передвижении при МСА при сохранности мнестических и зрительно-пространственных функций с заинтересованностью только показателей беглости речи (в минимальной степени), можно объяснить иными патогенетическими механизмами нарушения равновесия с участием стволовых структур и мозжечка, и меньшей заинтересованностью функций дорсолатеральной коры.
4. Наличие апатии и депрессии можно рассматривать как дополнительные факторы, ухудшающие функции ходьбы, но нельзя исключить параллельное развитие эмоционально-мотивационных нарушений и расстройств равновесия и ходьбы, имеющих единые патогенетические механизмы вовлечения исполнительных функций дорсолатеральной префронтальной коры.

Перспективы дальнейших исследований

Основываясь на клинической и патогенетической связи нарушения ходьбы и равновесия с дефицитом ИФ у больных с БП, подкорковой энцефалопатией и их сочетанием, в перспективе возможно использование антихолинэстеразных препаратов (донепезила) и блокаторов NMDA рецепторов (мемантина) для улучшения ходьбы и уменьшения риска падений у этих пациентов.

Литература. 1. Lerner A. Diagnostic criteria in neurology/ A. Lerner // American Standards institute. - 2006. - 227 p. 2. Emre M. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease / M. Emre // Oxford University Press. - 2001. - 272 p. 3. Daffner K.R., Searl M.M. The dysexecutive syndromes/ in the book: Neuropsychology and behavioral neurology, edited by G. Goldenberg, B.L. Miller. - 2008. - P.249-269. 4. Yogev-Seligmann G. The role of executive function and attention in gait / Yogev- G. Seligmann, M. Hausdorff, N. Giladi // Mov. Disord. - 2008. - Vol.23(3). - p. 329-342.

ПОРУШЕННЯ ХОДИ ЯК ПРОЯВ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА ТА ПІДКІРКОВОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Т. М. Слободін

Резюме. На основі обстеження хворих із хворобою Паркінсона, підкірковою енцефалопатією та їх поєднанням із використанням нейропсихологічного тестування та визначення ступеню розладів ходи та рівноваги, була виявлена залежність порушень рівноваги від когнітивних та мотиваційних порушень.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, підкоркова енцефалопатія, виконавчі функції префронтальної кори.

GAIT DISTURBANCES AS A MARKER OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE AND SUBCORTICAL ENCEPHALOPATHY

T. N. Slobodin

Abstract. The examination of the Parkinson's disease patients, patients with subcortical encephalopathy and their combination, using neuropsychological testing's and definitions of the gait and balance disturbance degree, the dependence of balance impairment from cognitive and motivational deficit has been revealed.

Key words: Parkinson's disease, subcortical encephalopathy, executive function of prefrontal cortex.

P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-graduate education (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.96-99.

*Надійшла до редакції 25.10.2010
Рецензент – проф. В. М. Пашковський
© Т. Н. Слободін, 2010*

УДК 616.64/.69.+618.1]-053.1-036.22

Т. В. Сорокман
І. В. Ластівка
М. О. Ризничук
О. В. Макарова

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УРОДЖЕНИХ ВАД СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: діти, уроджені
вади статевих органів.

Резюме. Вивчено поширеність, частоту та структуру уроджених вад статевих органів серед дитячої популяції Чернівецької області. Встановлено, що частота уроджених вад статевих органів серед дітей становить 6,67 %, питома вага від загальної кількості вад розвитку - 10 %. Найбільш часто реєструється крипторхізм (4,04 %).

Вступ

Відомо, що структура захворюваності і смертності в технічно розвинутій частині світу змінилася від превалювання інфекційних хвороб у бік неінфекційної патології [2], і саме за нею доцільно проводити епідеміологічне спостереження. Завданнями будь-якої системи епідеміологічного спостереження є: виявлення протягом часу змін у тенденціях захворюваності та смертності, визначення факторів ризику й оцінка заходів контролю [6].

При організації тривалих спостережень у галузі епідеміології генетичних розладів вживають два різновиди методичних підходів [1]. При вивченні поширеності одного або декількох патологічних станів в окремому регіоні можна отримати якісну і кількісну характеристику хвороби на території, що обстежується, але за умови застосування адекватного методу реєстрації хворих, що не залежить від клінічного поліморфізму захворювання або різниці як медичної допомоги. Результати, отримані таким чином, мають практичне значення і дозволяють при використанні разом із демографічними даними з'ясувати деякі механізми розповсюдження патології [5].

Другий підхід передбачає вивчення поширеності усіх відомих форм спадкової патології. Оптимальним є варіант, коли для обліку генетичних розладів створюється система обов'язкової реєстрації патології і реєстри генетичних хвороб.

Етіологія уроджених вад розвитку є мультифакторною і залежить від генетичної обтяженості та впливу багатьох чинників [2]. Найчастіше вони є наслідком впливу тератогенних факторів під час вагітності [1]. Медична допомога дітям із уродженою та спадковою патологією, організація відповідних інтернатів, догляд за хворими дітьми впродовж їх життя вимагає значних витрат, не враховуючи соціальної обтяженості батьків, чії діти залишились у сім'ях [3, 5]. Тому досліджен-

ня факторів ризику щодо виникнення уроджених вад розвитку, вивчення поширеності та захворюваності цієї патології, розробка діагностичних алгоритмів є актуальним завданням сьогодення [4, 6].

Мета дослідження

Вивчити поширеність, частоту та структуру уроджених вад статевих органів у дітей Чернівецької області.

Матеріал і методи

У роботі використовувалися дані офіційної медичної статистики за 10 років (щорічні статистичні збірники 2000–2009 рр.). Проаналізовано протоколи секційних розтинів та інших архівних матеріалів. Проспективне клінічно-епідеміологічне дослідження уроджених вад статевих органів у дітей методом випадок-контроль за період 2008–2009 рр. На кожний виявлений випадок вади розвитку заповнювалося екстренне сповіщення, яке подавалося в медико-генетичний відділ обласного медико-генетичного центру. Були проанкетовані сім'ї, які мають дітей із уродженими вадами статевої системи. Для диференціації множинних вад розвитку не хромосомної етіології використовували атлас візуальної діагностики [6].

Використані загальноприйняті в медикобіологічних дослідженнях статистичні методи. Для твердження про вірогідність різниці враховувалася величина рівня ймовірності (p) < 0,05.

Обговорення результатів дослідження

За досліджуваний період народилося 646 дітей із уродженими вадами статевої системи. Показник загальної частоти вад розвитку в Чернівецькій області за 2000–2009 рр. не виходить за межі показників Міжнародного реєстру [6] і становив 6,77 на 1000 новонароджених. Питома вага вад статевої системи становила 10% від загальної кількості вад розвитку (табл. 1).

Таблиця 1

Частота уроджених вад статевих органів

Роки	Загальна кількість вад	Вади статевих органів		Частота	
		Абс.	%	На 1000 новонароджених	Популяційна частота
2000	496	53	10,69	5,90	1:168,92
2001	422	42	9,95	4,70	1:213,19
2002	593	76	12,82	11,72	1:85,32
2003	605	67	11,07	7,31	1:136,09
2004	657	59	8,98	6,11	1:164,51
2005	588	59	10,0	5,91	1:169,02
2006	819	75	9,16	7,38	1:135,49
2007	833	75	9,00	7,48	1:133,72
2008	817	72	8,81	6,57	1:152,32
2009	651	68	10,4	6,15	1:162,5
Всього	6481	646	9,97	6,77	1:147,67

Таблиця 2

Частота уроджених вад статевих органів залежно від району проживання

Райони області	Загальна кількість уроджених вад	Вади статевих органів		Частота	
		Число	%	На 1000 новонароджених	Популяційна частота
Вижницький	408	67	16,41	9,61	1:104,7
Герцаївський	254	26	10,20	6,41	1:155,19
Глибоцький	452	39	8,63	4,65	1:215,18
Заставнянський	316	23	7,28	4,02	1:248,57
Кіцманський	376	54	14,41	7,54	1:132,59
Кельменцький	273	45	16,48	12,51	1:80,27
Новоселицький	451	49	10,91	6,60	1:151,53
Путильський	231	42	18,2	10,91	1:91,83
Сокирянський	338	46	13,61	8,45	1:121,02
Сторожинецький	556	56	10,07	4,35	1:229,9
Хотинський	445	62	13,91	9,25	1:108,08
Сільська місцевість	4090	509	12,40	6,92	1:144,44
м.Чернівці	2391	137	5,73	5,92	1:169,05
Всього	6481	646	9,97	6,77	1:147,67

Розподіл частоти уроджених вад статевих органів залежно від району проживання представлений у таблиці 2.

Частота вад статевих органів серед дитячої популяції сільської місцевості складає 6,92 %, по м. Чернівці – 5,92 %. Спостерігається нерівномірний розподіл вад статевих органів серед районів Чернівецької області. Доволі висока частота патології спостерігається в Кельменецькому (12,51 %) та Путильському (10,92 %) районах, вірогідно нижча у Заставнянському (4,02 %), Сторожинецькому (4,35 %) та Глибоцькому (4,65 %) районах.

Структура уроджених вад статевих органів висвітлена в таблиці 3. Найбільш поширеною вадою розвитку статевих органів є крипторхізм (4,04 %). Нами проаналізовані деякі ймовірні медико-соціальні чинники розвитку уроджених

аномалій. Середній вік матерів становив 25,9 років, середній вік батьків – 28,1 років. Вищу освіту мали 99 матерів (15,3 %) та 77 батьків (11,9%). 342 (53,1 %) дітей народжені від першої вагітності, 221 (34,2 %) – від другої, 83 (12,8 %) – від третьої та більше вагітностей. У 66 жінок (10,2 %) вагітність перебігала на фоні психологічного стресу, у 102 (15,7%) спостерігався гестоз першої та другої половини вагітності.

Від непліддя до теперішньої вагітності лікувалося 31 пара (4,7 %). Медичний аборт в анамнезі зареєстровано в 106 (16,4 %) жінок, які в наступному народили немовлят із вадами статевої сфери. Два медичних аборти мали 45 (6,9 %), три та більше медичних аборти – у 14 (2,1 %) жінок. Самовільними викиднями закінчилося 12 (1,8 %) вагітностей. Випадків мертвонародження в гру-

пах спостереження не зареєстровано. Наявність самовільних викиднів та медичних абортів свідчить про значну генетичну обтяженість сімей, що досліджувалися та про більш високий ступінь ризику для нащадків.

Екстрагенітальна патологія спостерігалася в 130 (20,1 %) матерів та 118 (18,2 %) чоловіків. Зокрема, в 15 (11,5 %) зареєстрована залізодефіцитна анемія, у 6 (4,6 %) – хронічний пієлонефрит, у 8 (6,1 %) – дифузний нетоксичний зоб, у 12 (9,2 %) – ожиріння аліментарного генезу.

Професійні шкідливості відзначали 18 матерів (2,7%) та 25 чоловіків (3,8 %). 106 матерів (16,4 %) та 342 батьків курили (53,6 %), вживали алкоголь 39 (6,1 %) матерів та 148 (22,9 %) батьків. 12 (1,8 %) батьків під час вагітності піддавалися рентгенобстеженню, 66 (10,2 %) осіб працювали з комп'ютером. Лікарські засоби вживали 40 осіб (16,1 %).

Патологічний акушерський анамнез встановлено 141 (21,9) жінки: у 39 (27,4 %) гестоз I половини вагітності, у 63 (9,7 %) гестоз II половини, у 6 (4,2 %) фетоплацентарна недостатність, у 21 (14,8 %) загроза переривання вагітності, 12 (8,5 %) страждали на ГРВІ в ранньому триместрі вагітності.

Таким чином, впродовж 10 років частота вад статевих органів серед дітей Чернівецької області носила хвилеподібний характер. Вищеприведені фактори підвищення ризику репродуктивних невдач відносяться до керованих чинників, їх вплив може бути суттєво зменшений відповідними профілактичними заходами. У той же час необхідно нагадати, що для остаточних висновків щодо розміру впливу зовнішніх чинників на виникнення уроджених вад необхідно відокремити сегрегаційний вантаж.

Висновок

Частота вад статевих органів серед дітей Чернівецької області становить 6,67 ‰ та носить хвилеподібний характер. Встановлена популяційна частота не виходить за межі Міжнародного реєстру уроджених вад. У структурі уроджених вад статевих органів найбільш часто реєструється крипторхізм та гіпоспадія.

Перспективи подальших досліджень

З метою визначення чинників розвитку уроджених аномалій статевих органів необхідно удосконалювати моніторинг уроджених вад та проводити епідеміологічний аналіз.

Література. 1. *Барашнев Ю. И.* Дифференциальный диагноз врожденных и наследственных заболеваний у детей // Ю. И. Барашнев, Г. С. Руссу, Л. З. Казанцева // Кишинев: Штиница, 2004. - 145 с. 2. *Бариляк І. Р.* Навколишнє середовище і генетика / І. Р. Бариляк, Ю. Й. Гаврилук // Довкілля та здоров'я. - 2006. - №1. - С.30-31. 3. *Сорокман Т.В.* Генетичний моніторинг частина I: Проблеми епідеміології уроджених вад розвитку / Т. В. Сорокман, Л. В. Швиґар // Здоров'я ребенка - 2008. - №3(6). - С.109-111. 4. *Сорокман Т.В.* Клініко-епідеміологічне дослідження уроджених вад серця та судин у дітей / Т. В. Сорокман, І. В. Ластівка, Н. І. Підвисоцька // Бук. мед. вісник - 2010 - Т. 14., №2 (54). - С.90-92. 5. *Beaglehole R.* Basic epidemiology / R. Beaglehole, R. Bonita, T. Kjellstrom // WHO. Geneva, 2009. - 175 p. 6. Health for all Statistical Database. WHO Copenhagen, 1999. - 8 p.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

*Т. В. Сорокман, И. В. Ластивка,
М. А. Ризничук, А. В. Макарова*

Резюме. Изучены распространенность, частота и структура врожденных пороков половых органов среди детской популяции Черновицкой области. Установлено, что частота врожденных пороков половых органов среди детей составляет 6,67 ‰, удельный вес от общего количества пороков развития - 10%. Наиболее часто регистрируется криптохизм (4,04%).

Ключевые слова: дети, врожденные пороки половых органов.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF GENITAL ORGANS

*T. V. Sorokman, I. V. Lastivka,
M.O. Ryznychuk, O. V. Makarova*

Abstract. The prevalence, frequency and structure of congenital malformations of genitals among children population of the Chernivtsi region have been studied. It has been stated that frequency of congenital malformations of genitals among children is 6,67 ‰, the share of the total number of defects - 10%. Cryptohizism is mostly recorded (4.04%).

Key words: children, congenital malformations of genitals.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.100-102.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. Л. О. Безруков

© Т. В. Сорокман, І. В. Ластівка, М. О. Ризничук, О. В. Макарова, 2010

УДК 616.1 – 053.31: 575- 07- 084

Т. В. Сорокман
Н. І. Підвисоцька
Л. В. Швигар
О. В. Макарова

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ СТАНОМ ЗДОРОВ'Я БАТЬКІВ, ОКРЕМИМИ СПАДКОВИМИ ФАКТОРАМИ ТА УРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ В ДІТЕЙ

Ключові слова: діти, уроджені
 вади серця, фактори ризику.

Резюме. Проаналізовані взаємозв'язки між станом здоров'я батьків та частотою уроджених вад серця в дітей. Встановлено, що в жодній групі факторів не визначається одного або двох домінуючих, їх більше 4-5, за величиною вони різні. Це свідчить про поліетіологічність уроджених вад серця.

Вступ

До уроджених вад серця (УВС) відносяться природжені зміни будови клапанного апарату, перегородок або стінок серця та магістральних судин, що відходять від нього, які змінюють умови внутрішньосерцевої гемодинаміки та часто призводять до розвитку недостатності кровообігу [3].

З генетичної точки зору УВС - гетерогенна група аномалій серця. Вади зустрічаються як ізольовано, так і в асоціації з хромосомними аномаліями та часто є частиною синдрому полісистемних вад розвитку [1, 2].

Здоров'я дитини формується під комплексним впливом спадкової схильності та зовнішніх факторів, що постійно діють як фактори ризику і фактори захисту [4, 5]. Під впливом комплексу факторів навколишнього середовища відбуваються патологічні зміни в різних органах і системах, функціональні, морфологічні і генетичні зсуви в організмі [7]. За даними ВООЗ до 50% природженої патології є наслідком тератогенезу [6]. Хронічне надходження ксенобіотиків веде до їх депонування в біологічних середовищах вагітної жінки [8]. Плацентарний бар'єр володіє досить високою проникністю для цих речовин, що створює умови для накопичення їх і в тканинах плоду. У результаті цього можуть виникати уроджені вади і малі аномалії розвитку [4].

Мета дослідження

Оцінити взаємозв'язки між окремими спадковими факторами та уродженими вадами серця у дітей.

Матеріал та методи дослідження.

Ретроспективно в роботі використані дані офіційної медичної статистики за 5 років (щорічні статистичні збірники 2003 – 2008 рр.). Проаналізовано протоколи секційних розтинів та інших

архівних матеріалів (всього 2350). Проведено проспективне клінічно-епідеміологічне дослідження уроджених вад серця та судин (УВС) у дітей методом випадок-контроль за період 2008 – 2009 рр. Реєстрація УВС проводилася в перші години або добу після народження на підставі клінічних даних лікарем акушер-гінекологом та/або неонатологом. Окрім цього, на кожний виявлений випадок УВС (основна група) та на здорову новонароджену дитину (група контролю) заповнювалося екстрене сповіщення, яке подавалося в медико-генетичний центр (всього 226 випадків).

Обчислення асоціативних зв'язків між чинниками та УВС проводилося за допомогою критеріїв абсолютного (AR) та відносного (RR) ризику. Як міри зв'язку досліджуваних чинників та ефектів експозиції нами використовувалося відношення шансів (OR) (Р. Флетчер, 1998). Для твердження про вірогідність різниці враховувалося загальноприйнята в медико-біологічних дослідженнях величина рівня ймовірності (p) < 0,05.

Обговорення результатів дослідження

У групі родинних антенатальних факторів вірогідне значення мають вік матері та батька, причому УВС більше залежить від віку матері на момент народження дитини ($r=+0,82$, $p<0,05$), ніж від віку батька ($r=+0,80$, $p<0,05$). Також у генезі УВС вірогідне значення мають стресові ситуації в анамнезі у матері ($r=+0,67$, $p<0,05$), куріння матері під час вагітності ($r=+0,90$, $p<0,05$), вживання матер'ю кави ($r=+0,55$, $p<0,05$), вживання матер'ю спиртних напоїв ($r=+0,62$, $p<0,05$), хронічні захворювання та перенесені матер'ю впродовж вагітності інфекційними захворюваннями ($r=+0,68$ і $r=+0,68$ відповідно, $p<0,05$), екстрагенітальна патологія у матері ($r=+0,55$, $p<0,05$) та професійні шкідливості в анамнезі у матері ($r=+0,62$, $p<0,05$).

Таблиця 1

Взаємозв'язки між окремими спадковими факторами та уродженими вадами серця у дітей

Показник	Фактор 1	Фактор 2
Уроджені вади розвитку у батька	0,43*	0,45
Уроджені вади розвитку у матері	0,66*	0,55*
Уроджені вади розвитку в інших дітей	0,34	0,74*
Уроджені вади розвитку в іншій дитини та одного з батьків	0,78*	0,48
Уроджені вади розвитку родичів II-III покоління	0,45	0,42*
Стигми дизембріогенезу у дитини	0,76*	0,37

Примітка. * - $p < 0,001$

Таблиця 2

Взаємозв'язок деяких тератогенних факторів та уроджених вад серця

Фактор	Частота УВС, (%)	УВС, які зустрічаються частіше
Вживання матір'ю алкоголю	45,67	ДМШП, ДМПП, ВОО
Вживання батьком алкоголю	34,56	ДМШП, ДМПП, ВОО
Куріння матері	45,28	ДМШП, ДМПП, ВОО
Куріння батька	78,90	ДМШП, ДМПП, ВОО
Куріння батьків під час вагітності	67,89	ДМШП, ВОО
Приєм лікарських засобів жінкою під час вагітності	12,15	ДМШП, ДМПП
Інфекційні захворювання у жінки під час вагітності	34,67	ТФ, ДМШП

Примітка. УВС – уроджена вада серця; ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки; ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки; ВОО – відкритий овальний отвір, ТФ – тетрада Фалло

Від першої вагітності в основній групі народилося 21,5±3,4% дітей, у контрольній - 48,5±6,2%, $p < 0,05$, від другої – 45,1±4,1% і 22,7±5,2%, відповідно ($p < 0,01$), від третьої – 11,8±2,7% і 18,2±4,7% при $p > 0,1$, від четвертої і більше – 21,5±3,4% і 10,6±3,8%, $p < 0,01$.

При вивченні акушерського анамнезу виявлено, що 34,0±3,9% жінок, що народили дітей із УВС, мали штучне переривання попередніх вагітностей: одне - 23,6±3,5% жінок, два – 8,3±2,3%, три та більше – 5,6±1,9% жінок. У групі порівняння - 16,7±4,6, $p < 0,05$. Перша вагітність закінчилася абортom у 10,4±2,5% жінок-матерів дітей із УВС, що вірогідно вище, ніж у жінок контрольної групи (1,5±1,5%, $p < 0,05$).

Диференціація можливих виходів попередніх вагітностей (аборт, невиношування і т.д.) свідчить, що медичні втручання є більш вираженим фактором ризику, ніж невиношування, і підвищують ризик виникнення УВС у 2,6 рази.

У 1,4±0,9% жінок теперішній вагітності передувало народження дітей із тією або іншою уродженою патологією (у групі порівняння дітей із аномаліями розвитку не було). Дитяча смертність/мертвонародження в анамнезі жінок основної та контрольної груп спостерігалися відповідно у 4,2±1,7% і 1,5±1,5% випадків ($p > 0,05$).

Випадки невиношування попередніх вагітностей в анамнезі жінок основної та контрольної груп спостерігалися відповідно у 6,9±2,1% і 1,5±1,5% ($p > 0,05$).

При аналізі перебігу даної вагітності виявлено, що гестоз першої половини вагітності в ос-

новній групі відзначався у 52,8±4,2% жінок, у контрольній групі – у 27,3±5,5%, $p < 0,05$. Загроза переривання в II триместрі спостерігалася у 61,1±4,1% жінок основної та 15,1±4,4% контрольної групи ($p < 0,05$), хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН) була у 43,1±4,1% жінок, які народили дітей з УВС, у групі контролю – у 12,1±4,0%, $p < 0,05$. Практично у всіх жінок під час вагітності була анемія різного ступеня (91,7±2,3% в основній та 87,9±4,0% у контрольній групах).

У групі факторів, що визначають стан здоров'я батьків та особливості акушерського анамнезу, вірогідними є такі фактори, як кількість попередніх вагітностей та пологів ($r = +0,83$ та $r = +0,86$ відповідно, $p < 0,05$), наявність попередніх абортів ($r = +0,76$, $p < 0,05$), штучне переривання першої вагітності ($r = +0,81$, $p < 0,05$), великий проміжок між вагітностями ($r = +0,55$, $p < 0,05$), наявність попередніх викиднів та померлих дітей ($r = +0,72$ та $r = +0,62$ відповідно, $p < 0,05$), стресів під час вагітності ($r = +0,89$, $p < 0,05$), ХФПН ($r = +0,84$, $p < 0,05$), загрози переривання вагітності ($r = +0,48$, $p < 0,05$), прийом гормональних контрацептивів до зачаття ($r = +0,67$, $p < 0,05$) та діагностоване порушення репродуктивної функції у матері ($r = +0,65$, $p < 0,05$).

При аналізі взаємозв'язків між спадковими чинниками (табл. 1) визначається, що УВС дитини більшою мірою асоціює із наявністю УВС в іншій дитини та одного з ($r = +0,78$, $p < 0,05$) батьків, на другому місці – наявність УВС у матері та стигми дизембріогенезу у дитини (відповідно, $r = +0,66$ і $r = +0,76$, $p < 0,05$) і на третьому місці – УВС у батька ($r = +0,43$, $p < 0,05$).

При іншій комбінації факторів вірогідними є тільки 2 фактори з цієї групи – УВС в інших дітей та УВС в родичів ($r=+0,74$ та $r=+0,42$ відповідно, $p<0,05$).

Провідними в структурі УВС, які зустрічалися в родині дітей основної групи були септальні вади (дефект міжпередсердної перегородки, дефект міжшлуночкової перегородки або їх комбінація).

Таким чином, за результатами багатофакторного кореляційного аналізу визначено, що найбільше значення мають наступні фактори: вік батьків, наявність у них шкідливих звичок, професійних шкідливостей, екстрагенітальної патології та порушення репродуктивної функції, УВР у родині та стигми дизембріогенезу у дитини, обтяжений акушерський анамнез матері. Ці фактори можна вважати факторами ризику у дітей щодо виникнення УВС.

Більш детальний аналіз встановив взаємозв'язок між деякими тератогенними факторами у батьків та типами УВС у дітей (табл.2).

Висновок

У жодній групі факторів не визначається одного або двох домінуючих факторів, їх більше 4-5, за величиною вони різні. Це свідчить про поліетіологічність уроджених вад серця.

Перспективи подальших досліджень

Важливим та перспективним дослідженням є визначення ймовірних керованих факторів ризику появи в дитини вади серця та розробка методів прекоцепційної профілактики.

Література. 1. *Генетический мониторинг множественных врожденных пороков развития* / Е.Я. Гречанина, З.А. Песочина, Е.Н. Антипенко и соавт. Методические рекомендации. - Харьков, 1992. - 19 с. 2. *Здоровье-21. Основы политики достижения здоровья в Европейском регионе ВОЗ. Европейская серия здоровья для всех. ВОЗ, Копенгаген.* — №6. 2008. — 303с. 3. *Здоровье детей и окружающая среда* // EUR/ICP/ ENCO 02 02 05/16.—15с. 4. *Руководство*

по изучению генетических эффектов в популяциях. -Женева: ВОЗ, 1989. -121с. 5. *Сорокман Т. В.* Моніторинг уроджених вад розвитку в дітей Чернівецької області /Т. В. Сорокман, І.В. Ластівка, Н.І. Підвисоцька //БМВ.-2005.-№4.- С.98-103. 6. *Crow J. F.* The mutation component of genetic damage / J. F. Crow, C. Denniston // Science. - 1981. - V. 212. -P. 888-893. 7. *Fertility.* Reproduction and Genetic Disease: Studies on the Mutagenic Effects on Environmental agents on Mutagenic Effects / M.D. Shelby, I.B. Bishop, I.M. Mason, K. R. Tindall // Environ. Health Persp. - 2003. -V. 100, April. - P. 283-291. 8. *Murrey C. J. I.* Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability — adjusted life years / C. J. I. Murrey // Bull of the WHO — 2007. — 72, № 3. — P. 429-445.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ РОДИТЕЛЕЙ, НЕКОТОРЫМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФАКТОРАМИ И ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРЦА В ДЕТЕЙ

Т.В. Сорокман, Н.И. Подвысоцкая, Л.В. Швыгар, Е.В. Макарова

Резюме. Проанализирована взаимосвязь между состоянием здоровья родителей и частотой развития порока сердца. Установлено, что ни в одной группе факторов не выявлено одного или более доминирующих, их больше 4-5, за величиной они разные. Это свидетельствует об полиетиологичности врожденных пороков сердца.

Ключевые слова: дети врожденные пороки сердца, факторы риска.

INTERRELATION BETWEEN A STATE OF HEALTH OF THE PARENTS, SOME HEREDITARY FACTORS AND CONGENITAL HEART DISEASES IN CHILDREN

T. V. Sorokman, N. I. Pidvysotska, L. V. Shvygar, O. V. Makarova

Abstract. The interrelation between a state of health of parents and frequency of the development of a heart disease is analysed. It has been established that neither one or more dominating factors were in any group of factors, they are more than 4-5 as far as they value is concerned. It testifies about polyetiologic of congenital heart diseases.

Key words: children congenital heart diseases, risk factors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.103-105.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© Т. В. Сорокман, Н. І. Підвисоцька, Л. В. Швыгар, О. В. Макарова, 2010

УДК 616.37/Д48

О. В. Ткачук
І. Й. СидорчукБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МІКРОБНА ЕКОЛОГІЯ ЗАГАЛЬНОГО
ПРЕПАРАТУ (ПОРОЖНИННОЇ ТА МУКОЗНОЇ
МІКРОФЛОРИ) ТОНКОЇ КИШКИ В ЩУРІВ ЗІ
СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНИМ
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ****Ключові слова:** цукровий діабет,
тонка кишка, порожнинна та
мукозна мікрофлора, дизбактеріоз.**Резюме.** Досліджено вплив стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету на мікробну екологію загального препарату тонкої кишки. Встановлено, що в щурів із чотиримісячним цукровим діабетом мають місце зміни автохтонних облигатних і факультативних анаеробних та аеробних бактерій мікробіоти загального препарату тонкої кишки, які характеризуються формуванням дефіциту автохтонних облигатних біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій, бактероїдів; елімінацією із загального препарату тонкої кишки ентерококів, грампозитивних аеробних стрептобактил та пептострептококів; контамінацією загального препарату тонкої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протейми) ентеробактеріями та пептококом, що свідчить про формування дизбактеріозу тонкої кишки.**Вступ**

Нормальна мікрофлора кожного біотопу, у тому числі й тонкої кишки, забезпечується якісним і кількісним співвідношенням популяцій мікроорганізмів, необхідних для підтримання біохімічного, метаболічного та імунологічного гомеостазу організму [2]. Кишкова мікрофлора є дуже важливим фактором, який стимулює формування, розвиток та постійне функціонування імунної реакції (імунної відповіді) [3, 7]. Тому слід очікувати, що цукровий діабет з його численними метаболічними та імунологічними порушеннями [3,4] може супроводжуватися змінами мікробіоти в такому біотопі, як тонка кишка.

Існують літературні дані, які підтверджують, що довготривалий цукровий діабет суттєво впливає на фенотип мікробіоценозу порожнини товстої кишки, порушуючи видовий склад автохтонної облигатної анаеробної і факультативної мікрофлори та її популяційний рівень [1, 5, 9]. Однак, із відомих причин, у людини неможливо визначити мікробіоценоз тонкої кишки, а тим більше, дослідити мікрофлору її загального препарату. Відомо, що порожнинна (просвітна) мікрофлора є транзиторною, а мукозна мікрофлора, наявна в малих кількостях, може повністю змитися стерильною водою протягом 7 хв. Тому ми вважали, що дослідження у тварин із цукровим діабетом мікрофлори загального препарату тонкої кишки,

де одночасно мікробіота персистує на слизовій оболонці (приєпітеліальній плівці) та в епітелії, є більш інформативним.

Тонка кишка, порівняно з іншими відділами кишечника, характеризується щільною васкуляризацією й поверхнею з надзвичайно високою здатністю до резорбції, внаслідок чого вона особливо схильна до реакції на появу патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Усі типи імунокомпетентних клітин, включаючи CD4⁺, CD8⁺, гама-, дельта- Т-лімфоцити, В-лімфоцити, антигенпрезентуючі клітини, присутні в індуктивній ділянці імунної системи слизової оболонки тонкої кишки й забезпечують розвиток імунної відповіді на початкових її етапах [2, 11]. Тому зрозуміло, що будь-які системні порушення імунітету не можуть не відобразитися на якісному та кількісному складі мікробіоти загального препарату тонкої кишки.

Мета дослідження

Дослідити мікрофлору загального препарату тонкої кишки в щурів із чотиримісячним цукровим діабетом.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на білих нелінійних самцях щурів. Цукровий діабет моделювали шляхом однократного внутрішньочеревинного уве-

дення шурам двомісячного віку стрептозоточину (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла) [4,10]. Тварин виводили з експерименту декапітацією під наркозом через чотири місяці від початку моделювання діабету. У дослід брали шурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л.

Показники мікрофлори (якісні та кількісні) визначали шляхом бактеріологічного та мікологічного дослідження з подальшим розрахунком індексу постійності, частоти зустрічання, коефіцієнта кількісного домінування та значущості кожного виду (родини) мікроорганізму в мікробіоценозі загального препарату тонкої кишки [5,8].

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Першим етапом роботи було встановлення видового складу мікробіоти загального препарату тонкої кишки в експериментальних тварин (білих шурів) із цукровим діабетом. Результати цих досліджень наведені в таблиці 1.

Константними бактеріями, що персистують в інтактних тварин, є бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bacillus* та *Esherichia*; часто зустрічаються в загальному препараті тонкої кишки інтактних тварин бактерії роду *Peptostreptococcus*; рідко - *Eubacterium* та *Staphylococcus*.

В експериментальних тварин із цукровим діабетом константними мікроорганізмами залишаються біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди, кишкова паличка, а також стають константними умовно патогенні ентеробактерії (протеї) та пептокок; часто зустрічаються стафілококи, бактерії роду *Clostridium* та *Eubacterium*.

Враховуючи перелічене, слід зауважити, що формування та розвиток цукрового діабету в експериментальних тварин супроводжується елімінацією із тонкої кишки пептострептококів, ентерококів та аеробних транзиторних стрептобацил. На цьому фоні настає контамінація загального препарату тонкої (клубової) кишки пептококом, бактеріями роду *Clostridium*, патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протейями) ентеробактеріями.

Результати вивчення кількісного складу мікробіоти загального препарату тонкої кишки в експериментальних тварин із цукровим діабетом наведені в таблиці 2.

За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості в інтактних тварин (білі шурі) домінуючими мікроорганізмами в загальному препараті тонкої

(клубової) кишки є лактобактерії, біфідобактерії, бактероїди, аеробні грампозитивні стрептобацили та ентерококи. Помірне значення в мікробіоті загального препарату тонкої кишки мають кишкові палички та пептострептококи. Інші (пептокок, бактерії роду *Clostridium*), патогенні та умовно патогенні ентеробактерії відсутні або відіграють, як стафілококи, мінімальну роль.

Формування та розвиток цукрового діабету в експериментальних тварин призводить до виникнення кількісних змін мікробіоти загального препарату тонкої кишки. При цукровому діабеті в експериментальних тварин домінуючими бактеріями залишаються лактобактерії, бактероїди, кишкова паличка та біфідобактерії. На відміну від тварин контрольної групи при діабеті набувають домінуючого положення в ієрархії мікробіоти загального препарату тонкої кишки протеї та пептококи. Помірне значення в мікробіоценозі тонкої кишки мають еубактерії та стафілококи.

Розглядаючи популяційний рівень представників мікробіоти слід зазначити дефіцит (на 2-3 порядки) біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій (на один порядок), бактероїдів (на 2 порядки). Разом із тим, значно ($p < 0,001$) зростає популяційний рівень стафілококів, протеїв, клостридій.

Висновки

1. Чотиримісячний цукровий діабет у шурів супроводжується змінами автохтонних анаеробних облигатних і факультативних бактерій мікробіоти загального препарату тонкої кишки з формуванням дефіциту автохтонних облигатних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*; елімінацією із загального препарату тонкої кишки ентерококів, транзиторних грампозитивних аеробних стрептобацил та пептострептококів; контамінацією загального препарату тонкої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протейями) ентеробактеріями та пептококом, які досягають у цьому біотопі високого та помірного популяційного рівня, що свідчить про формування дисбактеріозу тонкої кишки.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення загального препарату тонкої кишки у тварин із поєднанням цукрового діабету та іншої автоімунної патології.

Література. 1. *Боцюрко В.І.* Стан мікрофлори кишечника у хворих на цукровий діабет: розробка нових лікарських засобів для її нормалізації / В.І.Боцюрко, О.М.Сухолипка, І.Г.Бабенко // Актуальні питання сучасної експерим. та клін. ендокринології. – Львів, 2003. – С.17-18. 2. *Дисбіоз кишечнику в діабетології* / [Сидорчук І.Й., Ляшук Р.П., Пашковський]

Таблиця 1

Видовий склад мікрофлори загального препарату тонкої кишки в експериментальних тварин із цукровим діабетом

Мікроорганізми	Основна група (n=5)			Контроль (n=10)			p
	Виді- лено штамів	Індекс постій- ності	Частота зустрі- чання	Виді- лено штамів	Індекс постій- ності	Частота зустрі- чання	
1. Облігатні анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	4	80,0	0,12	10	100,0	0,18	>0,05
Лактобактерії	5	100,0	0,15	10	100,0	0,18	>0,05
Еубактерії	2	40,0	0,06	2	20,0	0,04	>0,05
Бактероїди	5	100,0	0,15	10	100,0	0,18	>0,05
Пептокок	3	60,0	0,09	0	-	-	-
Пептострептококи	0	-	-	4	40,0	0,07	-
Бактерії роду Clostridium	2	40,0	0,06	0	-	-	-
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії							
Кишкова паличка	5	100,0	0,15	7	70,0	0,13	>0,05
E. coli Nly ⁺	1	20,0	0,03	0	-	-	-
Протеї	5	100,0	0,15	0	-	-	-
Стрептобацили	0	-	-	7	70,0	0,13	-
Ентерококи	0	-	-	8	80,0	0,14	-
Стафілококи	2	40,0	0,06	2	20,0	0,04	>0,05

Таблиця 2

Популяційний рівень (в Іq КУО/г) мікрофлори загального препарату тонкої кишки експериментальних тварин із цукровим діабетом (M±m)

Мікроорганізми	Основна група (n=5)			Контроль (n=10)			P
	Популя- ційний рівень	ККД	КЗ	Популя- ційний рівень	ККД	КЗ	
1. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	4,81±0,12	91,0	0,14	7,97±0,12	134,2	0,24	>0,05
Лактобактерії	5,17±0,19	122	0,18	8,11±0,17	136,5	0,25	>0,05
Еубактерії	4,03±0,11	38,1	0,06	5,07±0,22	17,1	0,03	>0,05
Бактероїди	4,41±0,02	104	0,16	6,29±0,17	105,9	0,19	>0,05
Пептокок	3,77±0,07	53,5	0,08	0	-	-	-
Пептострептококи	0	-	-	6,37±0,18	42,9	0,08	-
Бактерії роду Clostridium	4,17±0,06	39,4	0,06	0	-	-	-
2. Факультативні анаеробні та аеробні бактерії							
Кишкова паличка	4,36±0,21	103	0,15	4,88±0,27	57,5	0,11	20,1
E. coli Nly ⁺	3,60	17,0	0,03	0	-	-	-
Протеї	4,20±0,20	99,3	0,15	0	-	-	-
Ентерококи	0	-	-	6,58±0,27	77,5	0,14	-
Стрептобацили	0	-	-	6,57±0,23	88,5	0,15	-
Стафілококи	3,81±0,08	36,0	0,05	1,65±0,08	5,6	0,01	<0,001

Примітка. ККД – коефіцієнт кількісного домінування; КЗ – коефіцієнт значущості

ка Н.В. та ін.] ; –Чернівці : Мед університет, 2006. –120 с.
3. *Імунний статус* хворих на цукровий діабет, що страждають на дисбактеріоз кишечника / [Сидорчук І.Й., Маслянко В.А., Паньків В.І. та ін.] ; //Актуальні питання клініко-лабораторної діагностики захворювань людини. –Чернівці, 2001. – С. 22-23. 4. *Камышный А.М.* Влияние экспериментального сахарного диабета на процессы дифференцировки лимфоцитов в тимусе у крыс со спонтанной гипертензией / А.М.Камышный // Вісник морфології. – 2007. – №13(1). – С. 48-52. 5. *Лабораторные тесты.* Микробиологическая и вирусологическая диагностика / под. Ред. Турь-

янова М.Х. – Ч.І. – М.: Каппа, 1995. - 144 с. 6. *Ляшук Р.П.* Стан мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від тривалості захворювання / Р.П.Ляшук // Буковинський мед. вісник. – 2002. – Т.6, №4. – С. 99-102. 7. *Митрохин С.Д.* Дисбактеріоз: сучасні представлення. Діагностика. Возможности и лечение / С.Д.Митрохин // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – №7. – С. 22-23. 8. *Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии /* Руководство ВОЗ.- Женева, 1994. – 132 с. 9. *Циммерман Я.С.* Дисбиоз (дисбактеріоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста / Я.С.Циммерман //Клин. мед. –

2005. - №4. - С.14-22. 10. *Impaired wound healing after cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic mouse* / R.Kumari, L.B.Willing, J.K.Krady [et al.] // *J.Cereb.Blood Flow.Metabol.* - 2007. - Vol.27, №4. - P. 710-718. 11. *Importance of a thymus dysfunction in the pathophysiology of type 1 diabetes* / V.Geenen, F.Brilot, C.Louis [et al.] // *Rev. Med. Liege.* - 2005. - Vol. 60, N 5-6. - P. 291-295.

**МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ ОБЩЕГО ПРЕПАРАТА
(ПОЛОСТНОЙ И МУКОЗНОЙ МИКРОФЛОРЫ)
ТОНКОЙ КИШКИ У КРЫС СО
СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

А. В. Ткачук, И. И. Сидорчук

Резюме. Исследовано влияние стрептозоточин-индуцированного сахарного диабета на микробную экологию общего препарата тонкой кишки. Показано, что у крыс с четырехмесячным сахарным диабетом имеют место изменения аутохтонных облигатных и факультативных анаэробных и аэробных бактерий микробиоты общего препарата тонкой кишки, которые характеризуются формированием дефицита аутохтонных облигатных бифидобактерий, лактобактерий, эубактерий, бактериоидов; элиминацией из общего препарата тонкой кишки энтерококков, грампозитивных аэробных стрептобацилл и пептострептококков; контаминацией общего препарата тонкой кишки патогенными (энтеротоксигенными эшерихиями) и условно патогенными (протейями) энтеробактериями и пептококком, що свідечує про формування дисбактеріозу тонкої кишки.

Ключевые слова: сахарный диабет, тонкая кишка, полостная и мукозная микрофлора, дисбактериоз.

**MICROBE ECOLOGY OF THE GENERAL
SPECIMEN (CAVITARY AND MUCOSE
MICROFLORA) OF THE SMALL INTESTINE IN
RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED
DIABETES MELLITUS**

O.V. Tkachuk, I. Jo. Sydorчук

Abstract. The influence of streptozotocin-induced diabetes mellitus upon a microbial ecology of a general specimen of the small intestine has been investigated. It has been stated that rats with diabetes mellitus of a four-month duration have a place of change of autochthonic obligate and elective anaerobe and aerobic bacteria of microbiota of the general specimen of the small intestine which are characterized by the deficiency formation of autochthonic obligate Bifidobacteria, Lactobacteria, Eubacteria, Bacteroids; elimination of enterococci, gram-positive aerobic streptobacilli and peptostreptococci from the general specimen of the small intestine; contamination of the general specimen of the small intestine with pathogenic (enterotoxigenic escherichiae and conditionally pathogenic (protozoa) enterobacteria and peptococci that is the evidence of dysbacteriosis formation of the small intestine.

Key words: diabetes mellitus, small intestine, cavitary and mucous microflora, dysbacteriosis.

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.106-109.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© О. В. Ткачук, І. Й. Сидорчук, 2010

УДК 616.831-06:616-005.1]-053-08

С. С. Ткачук
Т. І. Бойчук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ- РЕПЕРФУЗІЇ НА СТАН ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У СТРУКТУРАХ МОЗКУ ДОРΟΣЛИХ ТА СТАРИХ ЩУРІВ

Ключові слова: мозок, ішемія-реперфузія, окиснювальна модифікація білків, старіння.

Резюме. Досліджено вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у структурах нової кори і полях гіпокампа дорослих і старих щурів. Встановлено, що старіння супроводжується накопиченням продуктів окиснювальної модифікації білків у досліджених відділах нової кори й полі гіпокампа СА1 і зниженням їх вмісту – у полях гіпокампа СА2 і СА3. У дорослих щурів за станом окиснювальної модифікації білків чутливими до ішемії-реперфузії головного мозку є кора лобової та потиличної часток, а в старих – усі досліджені ділянки мозку, за винятком поля гіпокампа СА3.

Вступ

Старіння супроводжується прогресуючими змінами ефективності фізіологічних функцій та підвищенням сприйнятливості до дії несприятливих чинників [1,5]. Серед найбільш поширених теорій механізмів старіння важливе місце належить «вільнорадикальній теорії», яка постулює, що старіння і пов'язані з ним хвороби є наслідком пошкоджень макромолекул вільними радикалами і неможливістю збалансувати ці зміни відповідною реакцією ендogenous антиоксидантного захисту [4,8,9]. Однією з найвразливіших мішеней дії вільних радикалів у процесі старіння є білки [5,6,9]. Вважають, що саме окисдація протеїнів може лежати в основі неспинного зниження фізіологічних функцій, якими супроводжується старіння. Існують дослідження, які демонструють підвищення рівня протеїнових карбонільних груп у корі великих півкуль старих людей та тварин [6,7,10]. Підвищення карбонільних дериватів виявлено в гіпокампі старих щурів із порушеннями пам'яті [12]. Однак, є й інші дослідження, результати яких свідчать, що вміст окисдованих протеїнів у гомогенаті мозку старих тварин знижується [8]. Таким чином, немає сумнівів стосовно того, що старіння супроводжується порушеннями окисдації білків, однак існуючі дані сповнені протиріч. Оскільки в основі пошкодження нервової тканини при ішемічно-реперфузійних впливах на мозок також лежить посилення вільнорадикальних процесів [5,6,9], нам вдалося доречним дослідити вплив ішемії-реперфузії головного мозку на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у структурах нової та древньої кори старих щурів.

Мета дослідження

Дослідити вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі лобової, потиличної часток та полях гіпокампа СА1, СА2, СА3 старих щурів після моделювання неповної глобальної ішемії-реперфузії мозку.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на білих нелінійних самцях щурів віком 22 міс. Контрольну групу склали щури віком п'ять міс. У частини тварин обох вікових груп під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла) моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом двобічного перетискання загальних сонних артерій упродовж 20 хв [2], після чого здійснювали реперфузію протягом години. У тварин контрольної групи препарували сонні артерії та подразнювали їх стінку, не припиняючи кровотоку. Евтаназію тварин виконували шляхом декапітації під каліпсоловим наркозом, на холоді забирали мозок і фіксували його в рідкому азоті. У подальшому робили мікротомні зрізи, з яких набирали відповідні структури мозку згідно координат стереотаксичного атласу [11].

Продукти окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за вмістом альдегідо- та кетоніо- похідних нейтрального й основного характеру [3]. Оптичну густину утворених динітрофенілгідрозонів реєстрували на фотоелектроколориметрі КФК-3 при 370 нм (альдегідо- й кетоніо- похідні нейтрального характеру) і 430 нм (альдегідо- й кетоніо- похідні основного характеру) проти контролю. Уміст продуктів окиснювальної модифікації білків виражали в одиницях оптичної густини.

Таблиця

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у структурах мозку самців-щурів різного віку ($M \pm m$; $n=10$)

Група спостереження	Уміст альдегідо- та кетонпохідних ОМБ нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	Уміст альдегідо- та кетонпохідних ОМБ основного характеру (о.о.г./г білка, 430 нм)
Кора лобової частки		
Контроль 5 міс	8,06±0,203	3,78±0,131
Ішемія-реперфузія 5 міс	9,48±0,321 $p_1 < 0,025$	4,91±0,172 $p_1 < 0,05$
Контроль 22 міс	9,36±0,311 $p_1 < 0,05$	5,39±0,310 $p_1 < 0,05$
Ішемія-реперфузія 22 міс	8,11±0,107 $p_2 < 0,01$	6,72±0,112 $p_2 < 0,01$
Кора потиличної частки		
Контроль 5 міс	9,02±0,214	4,06±0,122
Ішемія-реперфузія 5 міс	10,7±0,202 $p_1 < 0,005$	5,87±0,202 $p_1 < 0,005$
Контроль 22 міс	12,6±0,322 $p_1 < 0,005$	6,33±0,289 $p_1 < 0,005$
Ішемія-реперфузія 22 міс	13,8±0,192 $p_2 < 0,05$	8,56±0,286 $p_2 < 0,01$
Поле СА1		
Контроль 5 міс	7,58±0,415	3,25±0,109
Ішемія-реперфузія 5 міс	8,03±0,309	3,62±0,203
Контроль 22 міс	9,30±0,278 $p_1 < 0,05$	3,32±0,321
Ішемія-реперфузія 22 міс	11,3±0,322 $p_2 < 0,05$	5,74±0,132 $p_2 < 0,05$
Поле СА2		
Контроль 5 міс	8,12±0,203	5,39±0,108
Ішемія-реперфузія 5 міс	8,17±0,194	5,79±0,261
Контроль 22 міс	7,09±0,172 $p_1 < 0,01$	3,41±0,348 $p_1 < 0,01$
Ішемія-реперфузія 22 міс	8,92±0,314 $p_2 < 0,01$	3,89±0,204
Поле СА3		
Контроль 5 міс	10,2±0,308	5,28±0,116
Ішемія-реперфузія 5 міс	8,31±0,278 $p_1 < 0,025$	5,08±0,131
Контроль 22 міс	9,50±0,501	3,08±0,276 $p_1 < 0,01$
Ішемія-реперфузія 22 міс	8,83±0,431	3,25±0,158

Примітка. Достовірність змін порівняно з показниками в щурів: p_1 - контрольної групи 5 міс.; p_2 - контрольної групи 22 міс

ни на 1 г білка. Паралельно проводили визначення в пробах вмісту білка.

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані наведені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Числові значення отриманих результатів представлено в таблиці. Вони свідчать, що в корі лобової та потиличної часток старих щурів конститутивний уміст продуктів ОМБ нейтрального та

основного характеру вищий, ніж у дорослих тварин. У полі гіпокампа СА1 виявлено підвищений уміст продуктів ОМБ нейтрального характеру при незміненому вмісті продуктів основного, у полі СА2 – знижений уміст альдегідо- та кетонпохідних основного та нейтрального характеру, а в полі СА3 – лише основного. Отже, за нашими даними, старіння мозку супроводжується неоднозначними змінами вмісту продуктів ОМБ, однак у всіх структурах вони наявні. Слід зазначити, що як накопичення окисдованих протеїнів, так і зниження їх вмісту є явищами несприят-

ливими для мозку, оскільки відображають порушення фізіологічної збалансованості в системі «оксидация-протеолітична деградація» білків. Неоднорозначність змін оксидатії білків при старінні у вивчених структурах мозку може бути відображенням їх морфологічної та функціональної неоднорідності.

У п'ятимісячних щурів ішемія-реперфузія головного мозку спричинила зростання вмісту продуктів ОМБ основного та нейтрального характеру в обох досліджених частках кори без будь-яких змін у полях гіпокампа. У старих щурів ефекти каротидної ішемії-реперфузії були неоднозначними в різних структурах і полягали в підвищенні вмісту продуктів ОМБ основного характеру та зниженні – продуктів нейтрального характеру в корі лобової частки, зростанні всіх альдегідо- та кетоніоходних у корі потиличної частки та полі гіпокампа СА1, зростанні вмісту продуктів ОМБ нейтрального характеру в полі СА2 при відсутності достовірних змін у полі гіпокампа СА3.

Таким чином, у старих щурів ми спостерігали мозаїчну картину порушень оксидатії протеїнів, що може відображати нерівномірність процесів старіння різних структур мозку.

Отримані дані свідчать, що в старих щурів найбільш чутливими серед вивчених ділянок мозку до ішемії-реперфузії є кора лобової та потиличної часток і поле гіпокампа СА1, менш чутливим – поле СА2 і нечутливим за даними параметрами – поле СА3.

Висновки

1. Старіння супроводжується накопиченням продуктів окиснювальної модифікації білків у структурах нової кори й полі гіпокампа СА1 і зниженням їх вмісту в полях гіпокампа СА2 і СА3.

2. У дорослих щурів за станом окиснювальної модифікації білків чутливими до ішемії-реперфузії головного мозку є кора лобової та потиличної часток, а в старих – усі досліджені ділянки мозку, за винятком поля гіпокампа СА3.

Перспективи подальших досліджень

Оцінка результатів даного дослідження свідчить про доцільність вивчення показників протеолітичної активності в даних структурах мозку щурів різного віку.

Література. 1. Асанов Э. О. Возрастные особенности обмена кислорода в тканях при гипоксическом стрессе / Э. О. Асанов // Проблемы старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, №2. – С. 130-136. 2. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга Г.Н. Скибо // Патология. – 2004. – Т.1, №1. – С. 22-30. 3. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії/В.М. Магальяс, А.О. Міхєєв, Ю.С. Роговий [та ін.] – Чернівці, 2001. – 42 с. 4. Швидкість газообміну, терморегуляції та активність антиоксидантних ферментів при старінні мишей лінії C57B1/6 / Н. О. Утко, І. М. Піпель, В. В. Безруков

[та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, №2. – С. 75-81. 5. Age-related neuronal vulnerability to brain ischemia: A potential target of gene therapy / H. Ooboshi, S. Ibayashi, H. Yao [et al.] // Age. – 2006. – Vol. 24, №1. – P. 31-35. 6. Aging has a complex effect on a rat model of ischemic stroke/S. Shapira, M. Sapir, A. Wengier [et al.] // Brain Res. – 2002. – Vol. 925, № 2. – P. 148-158. 7. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study / Romero J.R., Beiser A., Seshadri S. [et al.] // Stroke. – 2009 Vol. 40, №5. – P. 1590-1596. 8. Ischemia-induced neurogenesis is preserved but reduced in the aged rodent brain / K. Jin, M. Manabu, X. Lin [et al.] // Aging Cell. – 2004. – Vol. 3, № 6. – P. 373-377. 9. Kalaria R. N. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease / R. N. Kalaria // Neurobiol. Aging. – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1512-1514. 10. Keuker J.I. Preservation of hippocampal neuron numbers in aged rhesus monkeys / J.I. Keuker, P.G., Luiten, E. Fuchs // Neurobiol Aging. – 2003 – Vol. 24, N1. – P. 57-65. 11. Kimig J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem. – Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. – 162 p. 12. Prolla T.A. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction / T.A. Prolla, M. P. Mattson // Trends Neurosci. – 2001. – Vol. 24, № 11. – P. 1021-1031.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В СТРУКТУРАХ МОЗГА ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС

С. С. Ткачук, Т. И. Бойчук

Резюме. Исследовано влияние двусторонней каротидной ишемии-реперфузии на содержание продуктов окислительной модификации белков в структурах новой коры и полях гиппокампа взрослых и старых крыс. Показано, что старение сопровождается накоплением продуктов окислительной модификации белков в исследованных отделах новой коры и поле гиппокампа СА1 и снижением их содержания – в полях гиппокампа СА2 и СА3. У взрослых крыс по показателям окислительной модификации белков чувствительными к ишемии-реперфузии являются кора лобной и затылочной долей, а у старых – все исследованные отделы мозга, кроме поля гиппокампа СА3.

Ключевые слова: мозг, ишемия-реперфузия, окислительная модификация белков, старение.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION EFFECT ON THE STATE OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION IN BRAIN STRUCTURES OF ADULT AND OLD RATS

S. S. Tkachuk, T. I. Bojchuk

Abstract. The effect of bilateral carotid ischemia-reperfusion on content of oxidative protein modification products in the neocortex structures and hippocampal zones of adult and old male rats has been investigated. It has been revealed that aging is accompanied by accumulation of protein oxidative modification products in the studied regions of the neocortex and CA1 hippocampal zone and a decrease in their content - in CA2 and CA3 hippocampal zones. By the protein oxidative modification the most susceptible structures to brain ischemia-reperfusion in adult rats are frontal and occipital lobe, and in old rats - all investigated brain structures except the CA3 hippocampal zone.

Key words: brain, ischemia-reperfusion, oxidative protein modification, aging.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol. 9, №4 (34). - P. 110-112.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. М. Мислицький

© С. С. Ткачук, Т. І. Бойчук, 2010

УДК 616.831.– 018–053

С. С. Ткачук
В. П. Гавалешко

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

МОДИФІКАЦІЯ ФІБРИНО- ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В НИРКАХ ЩУРІВ ПОЄДНАНИМ ВПЛИВОМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ ТА ІШЕМІЧНО- РЕПЕРFUЗІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Ключові слова: цукровий діабет,
 ішемія-реперфузія головного мозку,
 фібриноліз, протеоліз, нирки.

Резюме. Досліджено ранні та відстрочені ефекти ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку на показники фібрино- і протеолітичної активності в кірковій і мозковій речовині нирок щурів з експериментальним цукровим діабетом. Показано, що в обидва терміни спостереження цукровий діабет суттєво модифікує впливи ішемії-реперфузії головного мозку на фібрино- і протеолітичну активність в обох досліджених відділах нирок.

Вступ

Однією з головних причин інвалідизації й смертності хворих на цукровий діабет є таке ускладнення, як нефропатія [6,10]. Частота її виникнення коливається від 40 до 50 % у хворих на інсулінозалежний діабет і від 15 до 30 % – у хворих на інсулінонезалежний [2]. У патогенезі цього ускладнення вагому роль відіграють хронічна гіперглікемія та артеріальна гіпертензія, тобто, чинники, які лежать в основі й іншого тяжкого ускладнення цукрового діабету – ішемічних інсультів [1, 10]. Ймовірно, що комбінація двох останніх патологічних станів може ускладнювати перебіг нефропатії. Однак аналіз стану літератури з даної проблеми не дозволив нам знайти чіткі біохімічні критерії стану нирок за такої поєднаної патології.

Відомо, що важливими біохімічними маркерами, які дозволяють судити про реакцію різних тканин на хвороботворні чинники, є стан активності компонентів протеолітичної системи, а також активність і структура фібринолізу [3, 6], які, як відомо, контролюються ендокринною системою [9] і зазнають змін при цукровому діабеті [6,7,10].

Мета дослідження

Вивчити вплив ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку в щурів із цукровим діабетом на показники фібрино- та протеолітичної активності в кірковій і мозковій речовині нирок.

Матеріал і методи

Цукровий діабет моделювали в білих нелінійних лабораторних самців щурів віком два місяці

уведенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [8]. Через чотири місяці в частини щурів контрольної та дослідної (з наявністю діабету) груп здійснювали двобічне кліпсування загальних сонних артерій протягом 20 хв із наступною реперфузією [4]. Для вивчення ранніх та відстрочених змін досліджуваних показників нирки забирали через одну год та 12 діб від початку реперфузії. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Контрольні визначення проводили у відповідних тканинах нирок несправжньооперованих щурів без порушення вуглеводного обміну та з цукровим діабетом. У гомогенатах кіркової та мозкової речовини нирок визначали показники тканинної фібрино- та протеолітичної активності [5] за допомогою реактивів Simko Ltd, Україна.

Евтаназію тварин виконували декапітацією під наркозом.

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм “Statistica (“Statsoft”, США). За тестом Шапіро-Уїлка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

У кірковій речовині нирок контрольних щурів у ранньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку знизилася сумарна, неферментативна та ферментативна фібринолі-

Таблиця 1

**Вплив ішемії-реперфузії головного мозку на стан тканинного фібринолізу
в нирках щурів із цукровим діабетом (M±m, n=8)**

Група спостереження	Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Кіркова зона			
Контроль	23,1±0,295	11,0±0,245	12,1±0,359
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	17,4±0,496*	8,56±0,325*	8,81±0,287*
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	24,6±0,332*	12,0±0,218*	12,5±0,261
Діабет	22,5±0,625	10,7±0,452	11,8±0,550
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	24,4±0,457^	13,2±0,473^	11,2±0,671
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	22,1±0,723	10,2±0,383	11,8±0,502
Мозкова зона			
Контроль	15,5±0,520	7,83±0,195	7,64±0,373
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	13,5±0,398*	6,94±0,282*	6,58±0,301*
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	16,9±0,334*	8,30±0,267	8,60±0,124*
Діабет	15,9±0,410	7,74±0,229	8,22±0,192
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	16,4±0,528	8,07±0,271	8,34±0,269
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	19,0±0,890^	9,49±0,307^	9,53±0,229^

Примітка. Достовірність змін порівняно з показниками у тварин: * – контрольної групи; ^ – з цукровим діабетом

тична активність в 1,3, 1,3, 1,4 раза відповідно (табл.1). Змінилася структура тканинного фібринолізу – якщо за умов контролю переважала ферментативна фібринолітична активність, то після ішемії-реперфузії головного мозку доля складових урівноважилася.

Цукровий діабет не мав достовірного впливу на показники фібринолітичної активності в даному відділі нирок, хоча при аналізі структури фібринолітичної активності, на відміну від контролю, у тварин даної групи не спостерігалось переважання ферментативної складової. Ішемія-реперфузія мозку у тварин із діабетом, на противагу контрольним, підвищила сумарну та неферментативну фібринолітичну активність в 1,1 та 1,2 раза відповідно.

На 12 день експерименту виявлено посилення в 1,1 раза активності сумарного фібринолізу в контрольних щурів та відсутність будь-якої ре-

акції даних показників у тварин із діабетом.

У мозковій речовині нирок тварин контрольної групи виявлено зниження всіх параметрів фібринолітичної активності після односторонньої реперфузії в 1,1 раза та посилення сумарного і ферментативного фібринолізу в 1,1 раза на 12 добу після ішемічно-реперфузійного втручання. Діабет у цій зоні нирок також не впливав на жоден із параметрів, як і короткотривале ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку у тварин даної групи. Однак на 12 день постішемічно-реперфузійного періоду в щурів із діабетом має місце зростання сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності в 1,2 раза в усіх випадках. Унаслідок такої рівномірної реакції всіх складових фібринолітичної активності її структура залишилася незмінною.

Отримані результати демонструють різноспрямовану реакцію кіркової і мозкової речовини ни-

Вплив ішемії-реперфузії головного мозку на стан тканинного протеолізу в нирках щурів із цукровим діабетом ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження	Лізіс низько-молекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини за год)	Лізіс високо-молекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год)	Лізіс колагену (мкг азоколу/г тканини за год)
Кіркова зона			
Контроль	75,3±2,71	62,9±1,62	22,8±1,10
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	58,7±0,961*	49,9±1,04*	17,1±0,489*
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	61,1±11,9*	53,5±9,6*	23,4±1,17
Діабет	61,6±1,79*	51,4±1,62*	23,2±0,929
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	65,4±1,82	56,6±2,02 [^]	20,7±0,932 [^]
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	60,6±1,10	52,6±1,60	20,5±1,48
Мозкова зона			
Контрольні	39,9±0,440	34,7±0,728	11,9±0,319
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	37,2±0,616*	31,3±0,777*	9,59±0,355*
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	40,7±0,390	35,2±0,745	13,4±0,312*
Діабет	41,7±0,520*	37,4±0,725 *	13,3±0,494*
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	40,6±0,813	34,3±0,531 [^]	12,4±0,458
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	42,5±0,667	35,5±0,538	12,8±0,344

Примітка. Достовірність змін порівняно з показниками у тварин: * – контрольної групи; [^] – з цукровим діабетом

рок на ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку у тварин із цукровим діабетом: у кірковій зоні нирок ішемія-реперфузія мозку справляє вплив на фібринолітичну активність лише в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді, у той час як у мозковій зоні ранні зміни відсутні, але мають місце відстрочені.

У контрольних щурів короткотривала ішемія-реперфузія головного мозку спричинила досить рівномірне зниження лізису низько-, високомолекулярних білків та колагену – в 1,3 раза – в кірковій речовині та в 1,1, 1,1, 1,2 раза відповідно – у мозковій (табл. 2). Однак на 12 добу проявляються якісні відмінності реагування досліджених відділів нирки – у кірковій речовині лізіс низько- та високомолекулярних білків залишається зниженим стосовно контролю (в 1,2 раза), а лізіс азоколу повертається до рівня показників у контрольних щурів.

У мозковій речовині нормалізується лізіс низько- та високомолекулярних білків, а лізіс колагену стає навіть вищим, ніж у контрольних щурів.

По-різному ці відділи нирки реагують і на цукровий діабет. Відмінності проявляються в тому, що в кірковій речовині стосовно контролю знижується лізіс низько- та високомолекулярних білків в 1,2 раза, а в мозковій – зростає лізіс низько-, високомолекулярних білків та азоколу в 1,1 раза. Привертають увагу деякі закономірності. По-перше, як зростання, так і зниження всіх досліджених показників є досить рівномірним, тобто, явної переваги інтенсивності лізису різних білків немає. По-друге, принаймні в кірковій речовині нирок зміни протеолітичної активності в пізньому ішемічно-реперфузійному періоді та при діабеті практично не відрізняються, що дозволяє думати про неспецифічність такої відповіді.

Викликає зацікавленість відсутність у тварин із діабетом як ранніх, так і відстрочених змін активності досліджених протеолітичних систем на ішемію-реперфузію головного мозку в обох досліджених відділах нирки, за винятком деякого зниження лізису високомолекулярних білків у моз-

ковій речовині нирок через одну год після реперфузії, що свідчить про ослаблення в них, за даними показниками, реакції нирок на ішемію-реперфузію головного мозку.

Висновки

1. У ранньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку в кірковій та мозковій речовині нирок контрольних щурів знижуються всі складові фібринолітичної активності, а в пізньому (12 діб) – зростає сумарний фібриноліз у кірковій, сумарний та ферментативний – у мозковій.

2. Цукровий діабет не впливає на досліджені показники фібринолітичної активності кіркової та мозкової речовини нирок. У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді у тварин цієї групи посилюється сумарна та неферментативна фібринолітична активність у кірковій речовині нирок при відсутності будь-яких змін – у мозковій, а на 12-й день експерименту не виявлено змін у кірковій речовині при достовірному зростанні всіх складових фібринолітичної активності – у мозковій.

3. У контрольних тварин короткотривала ішемія-реперфузія головного мозку знижує лізис низько-, високомолекулярних білків і колагену в кірковій та мозковій речовині нирок. На 12 добу спостереження в кірковій речовині залишається зниженим лізис низько- та високомолекулярних білків, а в мозковій – зростає лізис азоколу.

4. Чотиримісячний цукровий діабет має протилежний вплив на показники протеолітичної активності в кірковій та мозковій речовині нирок: у першій – знижує їх, а в останній – підвищує. Ішемія-реперфузія головного мозку у тварин даної групи в обидва терміни спостереження не впливає на інтенсивність протеолізу.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення активності ліпопероксидації в тканинах нирок щурів за умов поєднання цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку.

Література. 1. *Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом* / А.С.Бояджян, Э.А.Аракуелова, В.А.Айвазян, Л.А.Манукян // Цитокины и воспаление. – 2008. –Т. 7, № 1. – С. 40-43. 2. *Маньковский Б.Н.* Влияние перипроцесса на содержание эндотелиальных факторов в крови больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным нефропатией / Б.Н.Маньковский, А.Г.Пхакадзе // Серце і судини. – 2008. - №1. – С. 60-65. 3. *Монастирський В.А.* Коагулопатичні аспекти патогенезу загальнопатологічних процесів / В.А.-Монастирський //Журн. акад. мед. наук України. – 2002.– Т.8, №2.– С.238-258. 4. *Скибо Г.Н.* Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо /

/ Патология. – 2004. – Т.1, №1. – С. 22-30. 5. *Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії* /В.М. Магалає, А.О. Міхєєв, Ю.С. Роговий [та ін.]-Чернівці, 2001.- 42 с. 6. *Експресія матричних металлопротеиназ-2 и -9 в почках крыс с диабетом.* 7. *Dong Fein-gin, Li Hong, Cai Wei-min //Zhejiang dahue xuebao. Yixue ban=J. //Zhejiang Univ. Med.Sci. – 2004. Vol. 33, N3. – P245-249.* Zimmert P., Alberti K.G.G.M., Shaw J. Global and social implications of the diabetic epidemic // Nature. – 2001. Vol. 414. – P. 782-787. 8. *Ban C.R.* Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers / C.R.Ban, S.M.Twigg // Vascular Health and Risk management. – 2008. –Vol.4, №3. – P.575-596. 9. *Erythromycin ameliorates renal injury via anti-inflammatory effects in experimental diabetic rats* /Tone A., Shikata K., Sasaki M., Ohga S. // Diabetologia. -2005. – Vol.48, №11. – P. 2402-2411. 10. *Glomerular structural changes in pregnant, diabetic, and pregnant-diabetic rats* / Rasch R., Lauszus F., Skovhus T. J., Flyvbjerg A. //APMIS: Acta pathol., microbiol. at immunol. Scand. - 2005. –Vol. 113, № 7-8. – P. 465-472. 11. *The effect of specific hormones on fibrinolysis* Houlihan C.M., Knuppel R.A., Vintzileos A.M. [et al.] //Amer.J. Obstetrics and Gynecol. – 1996. –V.175, №1. – P. 168-172.

МОДИФИКАЦИЯ ФИБРИНО- И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ПОЧКАХ КРЫС СОЧЕТАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко

Резюме. Исследованы ранние и отсроченные эффекты ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга на показатели фибрино- и протеолитической активности в корковом и мозговом веществе почек крыс с сахарным диабетом. Показано, что в оба термина наблюдения сахарный диабет существенно модифицирует влияние ишемии-реперфузии головного мозга на фибрино- и протеолитическую активность в обоих исследованных отделах почек.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемия-реперфузия головного мозга, фибринолиз, протеолиз, почки.

MODIFICATION OF FIBRINO- AND PROTEOLYTIC ACTIVITY IN THE RAT KIDNEY BY A COMBINED INFLUENCE OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES AND ISCHEMIC-REPERFUSED BRAIN DAMAGES

S. S. Tkachuk, V. P. Havaleshko

Abstract. Early and remote effects of ischemic-reperfusion brain damages on the state of fibrino- and proteolytic activity in cortical and medullary substance of the rat kidneys with experimental diabetes mellitus have been investigated. It has been shown that in both periods of observation diabetes mellitus significantly modify the influence of the brain ischemia-reperfusion upon fibrino- and proteolytic activity in both parts of kidneys under research.

Key words: diabetes mellitus, ischemia-reperfusion of the brain, fibrinolysis, proteolysis, kidneys.

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.113-116.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. М. Мислицький

© С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко, 2010

УДК 618.1-055.23-002:612.017.1

О. В. Тяжка
Т. В. Мелліна
В. Д. Барзилович
Л. О. Левадна

ОСОБЛИВОСТІ ДИСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ ІЗ СПАДКОВОЮ АЛЕРГІЧНОЮ СХИЛЬНІСТЮ

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

Ключові слова: спадкова алергічна схильність, діти, профілактичні заходи, вакцинація.

Резюме. У статті подані власні спостереження за 135 пацієнтами зі спадковою схильністю до алергічних захворювань. Демонструється необхідність і перспективність проведення профілактичних заходів у даній категорії дітей, що як показали наші спостереження, сприяють покращенню стану їх здоров'я, попередженню трансформації схильності в алергічні захворювання.

Вступ

Відомо, що алергічна спадкова схильність, або алергічна аномалія конституції, визначається приблизно в 35-40% дітей й одним із завдань педіатрії має бути розробка шляхів попередження трансформації схильності в алергічні захворювання. Ми вбачаємо початок цього шляху з антенатального періоду, виходячи з того, що атопічний фенотип формується вже під час внутрішньоутробного періоду. Як відомо, IgE-залежні антиген специфічні реакції можуть виникати вже внутрішньоутробно. В їх розвитку суттєву роль відіграють імунологічні взаємини між матір'ю, плацентою і плодом [1,2,3].

Матеріал і методи

Наші спостереження проведені у віковій динаміці від 3 місяців до 3 років у 135 дітей. Використовували клінічне та лабораторно-інструментальне (УЗД, дослідження мікрофлори кишечника, копрограма, загальний імуноглобулін Е) обстеження дітей.

Визначення індивідуальних алергенів проводилося методом біохемілюмінісценції, який базується на реакції пероксидного окиснення ліпідів (на бета-аналізаторі) з використанням діагностикумів „Імунолог” (Вінниця). При виражених клінічних проявах гастроінтестинальної гіперреактивності, окрім вище переліченого, застосовували ріобал, інфакол, нукс коміка (гомакорд). При наявності сухості шкіри застосовували зволожуючі креми.

Реабілітаційно-профілактичні заходи включали медикаментозні і режимні моменти. Проводили визначення та елімінацію причиннозначимих алергенів (переважно харчових та побутових), рекомендували гіпоалергенне харчування матері при грудному вигодовуванні дитини, призначен-

ня гіпоалергенних молочних або соєвих сумішей при змішаному і штучному вигодовуванні дітей. Крім того, застосовували ентеросорбцію (біле вугілля, ентеросгель, смекту), пробіотики, мембраностабілізатори, ферментні препарати, метаболічну терапію (магній плюс вітамін В6).

Мета дослідження

Вивчити механізми зниження трансформації спадкової алергічної схильності в алергічну патологію для зменшення загальної захворюваності в досліджуваній групі дітей за рахунок детального дослідження та адекватного підбору реабілітаційної програми.

Обговорення результатів дослідження

Обтяжена алергічна патологія у переважній більшості дітей була по материнській лінії (в 92 дітей), рідше по материнській і батьківській (у 30 дітей). У всіх дітей був обтяжений антенатальний анамнез соматичною та акушерською патологією матері (гестози вагітності, гострі інфекційні захворювання, загострення хронічних хвороб), у половини випадків спостерігалися патологічні пологи. Під час вагітності жодна з матерів не дотримувалась гіпоалергенної дієти і не мала гіпоалергенного побуту. 17 (12%) матерів під час вагітності епізодично палили. На грудному вигодовуванні до 6 місячного віку було 75 (55%) дітей, решта знаходилися на ранньому штучному або на змішаному вигодовуванні.

Перші, переважно шкірні, прояви алергічних і псевдоалергічних реакцій у вигляді підвищеної сухості шкіри, рецидивуючих запрілостей при нормальному догляді, нерясних транзиторних висипань на шкірі обличчя, рідше і на шкірі сідниць спостерігались у дітей із перших місяців життя.

Вони супроводжувалися дисбактеріозом I-II ступеня у 94 (70%) дітей, копро логічним синдромом у 118 (88%) дітей та проявами гастроінтестинальної гіперреактивності в більшості дітей (105 дітей – 77%), зокрема зригування, блювання, кишкові кольки, метеоризм.

У 112 (83%) дітей були виявлені ультразвукові зміни жовчовивідних шляхів. Вони проявлялися морфологічними аномаліями або порушеннями моторної функції жовчного міхура. Слід зазначити, що у 20% дітей абдомінальні прояви відзначалися раніше висипань на шкірі. Відомо, що надмірна кількість умовно-патогенної флори сприяє накопиченню токсинів – продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, погіршення процесів розщеплення і всмоктування харчових інгредієнтів; токсичний вплив продуктів неповного перетравлювання супроводжується підвищенням проникності слизової [4,5]. Все це зумовлює розвиток ендотоксикозу, який посилює прояви атопії і неалергічної гіперчутливості – псевдоалергії.

Підвищений рівень IgE виявлено в 122 (90%) дітей вже в тримісячному віці. Рівень його коливався в процесі спостереження, особливо в дітей, які були на змішаному і штучному вигодовуванні. У кінці дослідження, коли діти досягли трирічного віку рівень IgE залишався помірно підвищеним у 23 (30%) дітей і становив у середньому 38 МОмл/мл – у дітей, які систематично отримували профілактичні заходи. У 35 (100%) дітей, які

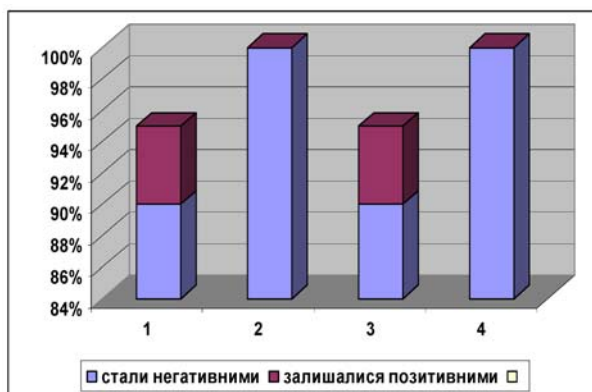


Рис. 1. Регресія клінічних та параклінічних показників у дітей після реабілітації. 1) дермальні прояви; 2) диспептичний синдром; 3) копрологічні показники; 4) динаміка мікрофлори кишечника

не отримували повного об'єму профілактичних заходів, рівень IgE залишався підвищеним і становив в середньому 125 МОмл/мл.

При визначенні індивідуальних алергенів, підвищена чутливість переважно проявлялася до білків коров'ячого молока, яєць, риби, моркви, картоплі, яблук, гречаної, вівсяної і пшеничної круп, а також до побутових алергенів.

Гіпоалергенне вигодовування дітей на першому році життя і подальше харчування після року здійснювали на основі даних алергограми, яку вивчали в динаміці спостереження дітей. У раціон дітей за весь період спостереження, тобто до трирічного віку, не включали продукти з високим

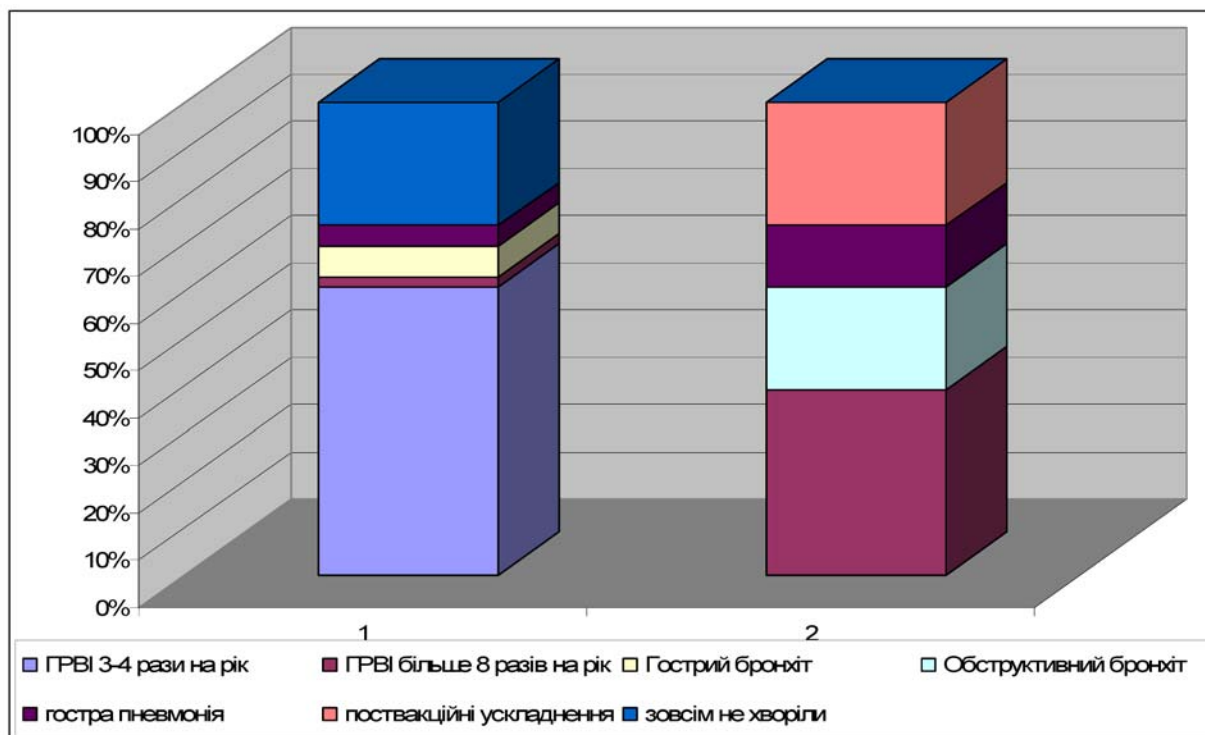


Рис. 2. Захворюваність дітей після закінчення профілактично-реабілітаційних заходів. 1 – діти, які отримували профілактично-реабілітаційні заходи. 2 – діти, які не отримували профілактично-реабілітаційні заходи

алергізуючим потенціалом. Гіпоалергенні (гідролізовані) молочні суміші для вигодовування дітей на першому році і в подальшому призначали терміном від 6 місяців до двох років, після їх відміни в харчування поступово вводили молочнокислі продукти.

Ентеросорбцію проводили щоквартально по 2-3 тижні, починаючи з дво- або триразового на добу застосування ентеросорбенту, на третьому тижні призначали одноразово дозуванням залежно від віку. Як відомо, ентеросорбція має не тільки місцевий, а й системний ефект за рахунок зворотного пасажу токсичних антигенних речовин і метаболітів із крові в кишечник із подальшим їх зв'язуванням на сорбентах; ентеросорбція сприяє очищенню-фільтрації травних соків, видаленню токсичних речовин і антигенів, які попадають в організм або утворюються в ньому; ентеросорбція зменшує функціональне навантаження на печінку [5,6,7], що дозволяє покращити її різнобічні функції. Як вказано вище, нами застосовувалися як ентеросорбенти ентеросгель, смекта та біле вугілля. Біле вугілля на відміну від ентеросгеля і смекти лише починає впроваджуватись в педіатричну практику. Препарат являє собою кремнію діоксид. Це ентеросорбент з вираженими сорбційними властивостями. Він сприяє транспорту харчових і бактеріальних алергенів, різноманітних токсичних чинників, в тому числі середніх молекул, олігопептидів, амінів та інших речовин, які утворюються в процесі обміну речовин і поступають в травний тракт із крові, лімфи, інтерстиціальної рідини завдяки концентраційних і осмотичних градієнтів з подальшим їх виведенням з організму. Препарат не всмоктується з травного каналу. Біле вугілля випускається у вигляді таблеток і порошку для приготування суспензії. Дозування залежить від віку дитини та її маси тіла: для дітей від 1 до 7 років 150-200 мг/кг маси тіла, для старших 7 років – до 12 г на добу; добова доза розподіляється на 2-3 прийоми [5].

Слід зазначити, що ні суспензія білого вугілля, ні таблетований препарат не викликали у дітей будь-яких негативних реакцій, ми не спостерігали жодного випадку непереносимості даного ентеросорбенту, що дозволяє рекомендувати цей препарат для використання в педіатричній практиці.

Пробіотики і ферментні препарати курсами по два-три тижні призначали залежно від даних копрограми і результатів дослідження мікрофлори кишечника, що вивчалися щоквартально.

Мембраностабілізатори (переважно кетотифен) призначали двічі на рік курсами тривалістю від 1 до 3 місяців.

Магній із вітаміном В6 застосовували тричі на рік курсом 3 тижні як метаболічні засоби, а також

з огляду на участь цих препаратів у регуляції імунних реакцій.

Повний об'єм реабілітаційно-профілактичних заходів проводився до трирічного віку в 76 дітей, неповний об'єм – у 35 дітей, у решти 24 дітей заходи з різних причин проводилися частково і нетривало, у зв'язку з чим не вдалось прослідкувати в динаміці за їх станом здоров'я і лабораторними показниками.

Оцінюючи ефективність проведених заходів у динаміці спостереження в 76 дітей до трьох років, які отримали повний об'єм реабілітаційно-профілактичних заходів, ми відмітили наступне: в 4 (5,3%) дітей – спостерігалися повторні обструктивні бронхіти; у 2 (2,6%) дітей – реалізувався атопічний дерматит; в 1 (1,3%) дитини розвився алергічний риніт.

Поствакцинальних ускладнень і тяжких реакцій не було.

При неповному об'ємі заходів, проведених у 35 дітей до трьох років захворюваність була суттєво вищою: в 6 (17%) дітей спостерігались обструктивні бронхіти; в 3 (8%) дітей розвинулась бронхіальна астма; в 10 (28%) дітей реалізувався атопічний дерматит.

Поствакцинальні ускладнення і реакції в дітей цієї групи спостерігались у 8% випадків (3 дитини).

У процесі дослідження зі збільшенням віку дітей і під впливом перелічених заходів відбулась і суттєва регресія алергопроб.

Окремо слід зазначити необхідність і перспективність проведення профілактичних заходів при підготовці даної категорії дітей до планових щеплень. Дітям, які нами спостерігалися, щеплення переважно проводилися в календарні терміни загальноприйнятого графіка профілактичних вакцинацій або за індивідуальним календарем – такі щеплення проведені у 27 (24%) дітей.

Висновки

Підібраний курс реабілітації дітей із спадковою алергічною схильністю призводить до регресії клінічних та параклінічних показників у обстежених дітей за рахунок зменшення дермальних проявів, диспептичного синдрому, покращання копрологічних показників та мікрофлори кишечника.

Проведені профілактично-реабілітаційні заходи дозволили також позитивно вплинути на захворюваність дітей, особливо за рахунок зменшення поствакцинальних ускладнень, частоти захворювань на гострі респіраторні інфекції, та за рахунок збільшення частки дітей, що зовсім не хворіли.

Таким чином, наші дослідження показали, що діти зі спадковою алергічною схильністю мають бути на диспансерному спостереженні, для них

потрібне подальше вдосконалення реабілітаційно-профілактичних заходів, які необхідно починати якомога раніше.

Перспективи подальших досліджень

Перспективною для даної категорії дітей представляється також специфічна алерговакцинація, що потребує подальших досліджень. Водночас слід зазначити, що при спостереженні дітей з алергічно обтяженою спадковістю на донозологічному етапі надзвичайно важливим завданням є роз'яснення батькам цих дітей необхідності систематичного проведення профілактичних заходів, які як показали наші спостереження, сприяють покращанню стану здоров'я дітей, попередженню трансформації схильності в алергічні захворювання.

Література. 1. *Лінчук Н.М.* Порівняльний аналіз рівня сенсibiliзації дітей м. Києва в залежності від віку та клінічних проявів атопії // ПАГ.-2005.-№1.-С.:56-59. 2. *Лухлик Б.М.* Стан алергічної служби в Україні // Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія.-2008.-№3(1).-С.:5-10. 3. *Клиническая алергология.* Руководство для практических врачей/ под. ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова.-М.: МЕ-Декспресс-информ, 2002.-С.208-230. 4. *Осипова Л.С.* Особенности течения аллергических заболеваний на фоне патологии пищеварительного тракта // Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія.-2008.-№3(1).-С.:61-65. 5. *Кузнецов С.В.* Эффективность энтеросорбента Белый уголь в комплексной терапии гельминтозов у детей // Здоровье ребенка.-2010.-№4(25).-С.:43-48. 6. *Вершинин А.С., Попилов А.Н.* Энтеросорбция в практике семейного врача// Русский медицинский журнал.-2008.-№4(16).-с.:166-170. 7. *Патогенетические аспекты дифференциальной диагностики заболеваний нижних отделов желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии у детей раннего возраста.* Шакина Л.Д., Ревякина В.А. и соавт. // Педиатрия.-2009.-Т.87.-№3.-С.:117-122.

ОСОБЕННОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ СКЛОННОСТЬЮ

*А. В. Тяжкая, Т. В. Меллина,
В. Д. Барзылович, Л. А. Левадна*

Резюме. В статье приведены собственные наблюдения за 135 пациентами имеющими наследственную склонность к аллергическим заболеваниям. Продемонстрирована необходимость и перспективность проведения профилактических мероприятий у данной категории детей, которые, как показывают результаты нашего исследования, способствуют улучшению состояния ихнего здоровья, предупреждение трансформации склонности в аллергическое заболевание.

Ключевые слова: наследственная аллергическая предрасположенность, дети, профилактические мероприятия, вакцинация.

PERCULARITIES OF REGULAR MEDICAL CHECK-UP OF CHILDREN WITH HEREDITARY SUSCEPTIBILITY TO ALLERGIC DISEASES

*O. V. Tiazka, T. V. Mellina,
V. D. Barzylovych, L. O. Levadna*

Abstract. The article presents own observations of 135 patients with a familial tendency to allergic diseases. The need and perspective of carrying out preventive measures in this category of children, as the results of our investigation have shown, promote the amelioration of their health, prevention of susceptibility transformation to allergic diseases.

Key words: hereditary susceptibility to allergic diseases, children, prophylactic measures, vaccination.

O.O. Bogomoletz National Medical University (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.117-120.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. О. К. Колоскова

© О. В. Тяжкая, Т. В. Меллина, В. Д. Барзылович, Л. О. Левадна, 2010

УДК 616.33/36:616.72-007.24]-085-092

К. А. Чимпой
Н.В. Пашковська

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕНОВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ЕУТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

Ключові слова: хронічні дифузні
захворювання печінки, тиреоїдний
гомеостаз, про- та антиоксидант-
на система, селен.

Резюме. Вивчено динаміку показників тиреоїдного гомеостазу, про- та антиоксидантної систем у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки на тлі застосування селеновмісного препарату триовіт. Встановлено, що триовіт у комплексній терапії хворих на хронічні дифузні захворювання печінки сприяє оптимізації тиреоїдного гомеостазу, дозволяє суттєво зменшити продукцію пероксидних форм ліпідів та рівень окиснювальної модифікації білків за рахунок посилення антиоксидантного захисту.

Вступ

У теперішній час експериментально і клінічно доведений зв'язок між ендокринною системою і печінкою [1,8]. Зміни рівня тиреоїдних гормонів реєструються при хронічних дифузних захворюваннях печінки (ХДЗП), формуючи при цьому характерний синдром «еутиреоїдної патології», визначаючи значною мірою тяжкість основного захворювання [10]. Проте дослідження тиреоїдного статусу за ХДЗП є поодинокими, а отримані авторами результати - суперечливими [10,11].

Важливе значення в збереженні сталості тиреоїдного гомеостазу мають про- та антиоксидантна системи, виникнення дисбалансу серед яких може стати одним із патогенетичних аспектів розвитку та прогресування тиреоїдної дисфункції [9].

Отже, взаємозалежність між функціональним станом щитоподібної залози (ЩЗ) та печінки вказує особливу важливість пошуку лікарських засобів, які володіють поліорганною дією в лікуванні ХДЗП. Перспективними в цьому аспекті представляються селеновмісні препарати, оскільки селен входить до складу йодтироніндейодинази та глутатіонпероксидази, які відіграють важливу роль у сталості тиреоїдного гомеостазу та системи антиоксидантного захисту.

Мета дослідження

Дослідити динаміку показників тиреоїдного гомеостазу, про- та антиоксидантної систем у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки на тлі застосування селеновмісного препарату триовіт.

Матеріал і методи

Обстежено 82 хворих на ХДЗП (хронічні гепатити та цирози печінки) віком від 29 до 72 років. Три-

валість захворювання становила від 6 місяців до 19 років. Хворі на хронічний гепатит вірусної етіології, хворобу Вільсона-Коновалова, природжену недостатність $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ -інгібітора протеїназу), ідіопатичний (генетичний) гемохроматоз, аутоімунний гепатит у дослідження не включалися.

Пацієнти були розподілені на дві групи, репрезентативних за віком, статтю, ступенем активності цитолізу та компенсації цирозу печінки. У першу групу (група порівняння) увійшло 37 хворих на ХДЗП, яким проводилася загальноприйнята терапія (дієтичне харчування №5), гепатопротектори, за потребою - сечогінні препарати, дезінтоксикаційні засоби. Основну групу склали 45 пацієнтів із ХДЗП, які на тлі базисного лікування отримували триовіт по 2 капсули на день зранку та ввечері впродовж 1-го місяця. Діагноз ХДЗП встановлювали на підставі ретельно зібраного анамнезу, загальноприйнятого комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози.

Особливості тиреоїдного гомеостазу вивчали за визначенням вмісту в сироватці крові вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (T_3) та тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом із використанням реактивів «ИммуноФА-ТТГ», «ИФА-Св T_3 » та «ИФА-Св T_4 -1» (ЗАО «НВО Иммунотех») на аналізаторі імуноферментних реакцій «Уніплан», а також обчисленням коефіцієнтів: vT_3/vT_4 , vT_{4b}/T_3 , ТТГ/ vT_3 , ТТГ/ vT_4 , тиреоїдного індексу (ТІ). Периферичну активність тиреоїдних гормонів оцінювали за допомогою сумарного тиреоїдного індексу (СТІ).

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) [2] та за рівнем ОМБ [7]. Стан протирадикального захисту оцінювали за вмістом в крові церулоплазміну [2], активністю каталази (КТ) [3] та показниками глутатіонзалежної системи детоксикації – відновленого глутатіону (ГВ) [5], глутатіонпероксидази (ГП) [4] та глутатіонредуктази (ГР) [2], а також за загальною антиоксидантною активністю (ЗАОА) [6] плазми крові.

Отримані результати оброблені за допомогою програми Biostat із використанням парного критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Дослідження показників тиреоїдного гомеостазу (табл. 1) у хворих на ХДЗП встановило вірогідне зниження рівня в T_3 та зростання концентрації в T_4 за рахунок порушення периферичного монодейдування на тлі підвищення тиреотроп-

Таблиця 1
Показники тиреоїдного гомеостазу хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в динаміці лікування триовітом ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)			
		Базисне лікування (n=37)		Базисне лікування+триовіт (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тиреотропний гормон, мМО/л	1,78±0,162	2,40±0,163 $P_1 < 0,05$	2,24±0,135 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	2,65±0,162 $P_1 < 0,01$	2,09±0,121 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$
вільний T_4 , пмоль/л	15,88±0,894	18,74±0,862 $P_1 < 0,05$	17,98±0,261 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	20,22±0,895 $P_1 < 0,01$	17,33±0,193 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
вільний T_3 , пмоль/л	5,47±0,326	4,74±0,201 $P_1 < 0,05$	4,95±0,102 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	4,80±0,134 $P_1 < 0,05$	5,19±0,065 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
вільний T_3 /вільний T_4	0,37±0,029	0,28±0,0021 $P_1 < 0,05$	0,29±0,011 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,05$	0,27±0,020 $P_1 < 0,01$	0,32±0,010 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
вільний T_4 /вільний T_3	3,19±0,237	4,28±0,281 $P_1 < 0,05$	3,75±0,121 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	4,62±0,319 $P_1 < 0,01$	3,40±0,109 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
Тиреотропний гормон/вільний T_3	0,35±0,040	0,57±0,054 $P_1 < 0,01$	0,49±0,028 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	0,61±0,053 $P_1 < 0,01$	0,42±0,017 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$
Тиреотропний гормон/вільний T_4	0,12±0,011	0,14±0,013 $P_1 > 0,05$	0,13±0,010 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	0,14±0,0,010 $P_1 > 0,05$	0,12±0,006 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$
Тиреоїдний індекс	13,78±1,301	11,00±0,811 $P_1 > 0,05$	12,83±1,360 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	11,50±1,710 $P_1 > 0,05$	12,19±0,810 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,005$
Сумарний тиреоїдний індекс	247,60±13,610	220,00±5,807 $P_1 < 0,05$	227,80±4,419 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	224,20±7,879 $P_1 > 0,05$	237,20±2,206 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$

Примітки. n – кількість спостережень; P_1 – вірогідність змін щодо контролю; P_2 – вірогідність змін щодо показника до лікування; P_3 – вірогідність змін щодо групи порівняння

Показники антиоксидантної системи у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки в динаміці лікування триовітом (M±m)

Показники	Контрольна група (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)			
		Базисне лікування (n=37)		Базисне лікування+триовіт (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Малоновий альдегід, мкмоль/л	11,26±0,509	14,57±0,408 P ₁ <0,001	13,52±0,215 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	14,68±0,434 P ₁ <0,001	12,97±0,174 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05
ОМБ, од.опт.густ./мл	1,12±0,069	1,64±0,076 P ₁ <0,001	1,35±0,042 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	1,68±0,072 P ₁ <0,001	1,24±0,032 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05
Глутатіон відновлений, мкмоль/мл	1,01±0,06	0,49±0,018 P ₁ <0,001	0,59±0,031 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	0,47±0,017 P ₁ <0,001	0,67±0,026 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01 P ₃ <0,05
Глутатіонпероксидаза (нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв)	155,1±4,936	106,2±4,24 P ₁ <0,001	125,3±4,18 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	104,6±4,45 P ₁ <0,001	137,1±4,09 P ₁ <0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05
Глутатіонредуктаза (мкмольНАДФ ₂ на 1 г Нв за 1 хв)	5,37±0,081	3,06±0,219 P ₁ <0,001	3,99±0,186 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	2,81±0,167 P ₁ <0,001	4,44±0,121 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05
Каталаза (мкмоль/хв ·л)	32,55±0,3	25,81±0,417 P ₁ <0,001	27,93±0,729 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	25,91±0,737 P ₁ <0,001	29,39±0,399 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01 P ₃ >0,05
Церулоплазмін (мг/л)	215,6±10,94	342,5±14,93 P ₁ <0,001	284,0±14,62 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	359,4±13,88 P ₁ <0,001	253,2±14,93 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05
Загальна антиоксидантна активність плазми крові, (%)	91,93±0,52	83,62±0,956 P ₁ <0,001	87,75±0,760 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	81,41±1,749 P ₁ <0,001	89,04±0,630 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05

Примітки. n – кількість спостережень; P₁ – вірогідність змін щодо контролю; P₂ – вірогідність змін щодо показника до лікування; P₃ – вірогідність змін щодо групи порівняння

ної функції гіпофіза. Як підтвердження цього припущення відмічалось вірогідне зменшення показника вT₃/вT₄ із відповідним зростанням показника вT₄/вT₃.

Водночас у більшості обстежених значення досліджуваних показників не виходило за межі норми, у 6,5% відмічалось зниження рівня вT₃, у 5,6% - перевищували та 1,9% - знижувалися нижче нормальних значень вміст вT₄. Рівень ТТГ перевищував нормальні значення у 3,7%, був нижче норми – у 1,9% випадків.

Результати дослідження впливу триовіту на показники тиреоїдного гомеостазу при курсовому призначенні хворим ХДЗП наведені в табл. 1.

Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів спостерігалось вірогідне (P<0,05) зменшення вмісту ТТГ у сироватці крові на 21,1% порівняно з вихідним значенням, у той час як у групі порівняння відмічалась тільки невірогідна тенденція до зниження цього показника.

Концентрація вT₃ вірогідно зростала тільки в пацієнтів основної групи - на 8,1% (P<0,05), у той

час як у групі порівняння зазнавала лише тенденції до підвищення. Вміст в T_4 в динаміці лікування вірогідно зменшувався тільки в основній групі на 14,2% ($P < 0,001$).

Застосування триовіту на тлі базисної терапії сприяло покращанню периферичного дейодування T_4 у T_3 . Як наслідок, вірогідно зменшилося значення показника в $T_4/v T_3$ на 12,3% ($P < 0,05$) у групі хворих, що отримували базисну терапію, в основній групі - на 26,4% ($P < 0,001$), значення в $T_3/v T_4$ вірогідно зростало тільки на тлі призначення триовіту ($P < 0,05$).

На 31,1% ($P < 0,05$) зменшувалося значення показника ТТГ/ $v T_3$ на тлі прийому триовіту проти зниження на 7,1% ($P < 0,001$) у групі порівняння. Показник ТТГ/ $v T_4$ вірогідно зменшувався тільки в основній групі після призначеного курсу лікування.

Слід також зазначити, що в обох групах спостерігалася тенденція до зростання значення ТІ та СТІ, проте ці зміни не були статистично значущими.

ХДЗП супроводжувалися посиленням процесів пероксидації на тлі розбалансування системи антиоксидантного захисту, що проявлялося вірогідним зростанням у плазмі крові рівня МА, ОМБ, збільшенням рівня церулоплазміну та зниженням активності КТ, ГР, ГП, вмісту ГВ та ЗАОА (табл. 2).

Найбільш виражений ефект відновлення стану прооксидантної системи спостерігався в пацієнтів, які отримували в складі комплексної терапії триовіт. Ступінь ОМБ зазнавав найбільш помітних змін, знижуючись в основній групі на 26,1% ($P < 0,001$) проти 17,6% у групі порівняння ($P < 0,01$). Концентрація МА зазнавала вірогідних змін тільки в основній групі, знижуючись на 11,6% ($P < 0,001$) проти 7,3% ($P > 0,05$) у групі порівняння.

Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів спостерігалася вірогідне зростання активності ферментів глутатіону: ГП - на 31,1% ($P < 0,001$), ГР - на 58,1% ($P < 0,001$) порівняно з вихідними значеннями, в групі порівняння - на 17,9% ($P < 0,05$) та на 30,3% ($P < 0,05$) відповідно.

Вміст ГВ вірогідно збільшувався у пацієнтів обох груп: на 42,6% ($P < 0,001$) в основній групі та на 20,5% ($P < 0,05$) в групі порівняння.

ЗАОА вірогідно зростала на 4,9% ($P < 0,05$) на тлі базисної терапії та на 9,4% ($P < 0,05$) в основній групі.

Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів спостерігалася вірогідне зниження рівня церулоплазміну на 29,5% порівняно з вихідним значенням ($P < 0,05$) проти 17,0% ($P < 0,01$) в групі порівняння.

Активність КТ вірогідно зростала на 13,4% ($P < 0,01$) на тлі застосування триовіту та на 8,2% ($P < 0,05$) на тлі базисної терапії.

Оптимізація показників тиреоїдного гомеоста-

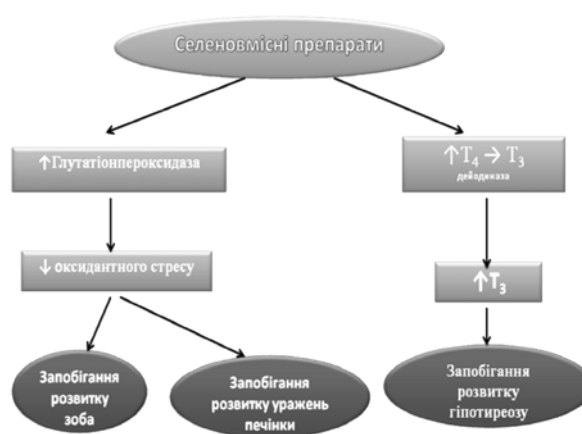


Рис. Механізм протекторної дії триовіту

зу та показників про- та антиоксидантної систем на тлі застосування триовіту, на нашу думку, пов'язана з активацією системи дейодиназ та глутатіонпероксидази, складовою частиною яких є селен (рис.).

Таким чином, селеновмісний препарат триовіт виявляє високу ефективність у корекції порушень тиреоїдного гомеостазу у хворих на ХДЗП.

Висновки

1. У хворих на хронічні дифузні захворювання печінки відбувається порушення тиреоїдного гомеостазу у вигляді зниження вмісту в сироватці крові вільного T_3 , підвищенням вмісту тиреотропного гормону та вільного T_4 . Застосування в комплексному лікуванні хворих селеновмісного препарату триовіт сприяє вірогідному підвищенню вмісту вільного трийодтироніну на тлі зниження вмісту тиреотропного гормону і вільного тироксину.

2. Хронічні дифузні захворювання печінки супроводжуються порушенням рівноваги про- та антиоксидантної систем плазми крові, що проявляється посиленням процесів пероксидації на тлі розбалансування системи антиоксидантного захисту. Застосування в комплексній терапії хворих триовіту дозволяє суттєво зменшити продукцію пероксидних форм ліпідів та ступінь окиснювальної модифікації білків на тлі посилення антиоксидантного захисту із вірогідним зниженням рівня церулоплазміну, зростанням активності каталази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, рівня відновленого глутатіону та загальної антиоксидантної активності плазми крові.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень буде продовження вивчення патогенетичних особливостей порушень тиреоїдного гомеостазу за хроніч-

них дифузних захворювань печінки з метою з'ясування механізмів їх виникнення і прогресування та обґрунтування удосконаленої методики корекції та профілактики.

Література. 1. *Ивашкин В.Т.* Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т.Ивашкин, А.О.Буеверов // Рос. журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т.12., № 1 – С. 4–9. 2. *Колб В.Г.*, Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 290 с. 3. *Королюк М.А.*, Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И., Иванов, И.Г. Майорюв // Лабор. дело. - 1988. - №1. - С. 16-18. 4. *Мецишен И.Ф.* Метод определения активности глутатионтранс퍼оксидазы в крови / И.Ф. Мецишен // Применение ферментов в медицине. - Симферополь, 1987. - С.135. 5. *Мецишен И.Ф.* Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония / И.Ф. Мецишен, И.В. Петрова // Укр. биохим. ж. - 1983. - Т.55, №5. - С. 571–573. 6. *Мецишен И.Ф.* Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен, В.П. Пішак, В.П. Польовий // Бук. мед. вісник. 2007. Т.11, №3. С. 165-167. 7. *Мецишен І.Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, №1. - С.156-158. 8. *Скрипник І.М.* Клінічна гепатологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. — Полтава: Дивосвіт, 2007. — С. 424. 9. *Bates J.M.* Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat / J.M. Bates, D.L. Germain, V.A. Galton // Endocrinology. - 2007. - V.140, №2. - P. 844-851. 10. *Beckett G.J.* Hormone-nuclear receptor in health and disease. The iodothyronine deiodinases and 5-deiodination / G.J. Beckett // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - V.8, №2. - P. 185-304. 11. *Burman K.D.*, Wartotsky I.W. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill / K.D. Burman, I.W. Wartotsky // Critical Care Clinics. - 2007. - V. 17, №1. - P. 43-57.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА
ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

К. А. Чимпой, Н. В. Паишкова

Резюме. Изучена динамика показателей тиреоидного гомеостаза, про- и антиоксидантной системы у больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне использования селеносодержащего препарата «Триовит». Установлено, что триовит в комплексной терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени способствует оптимизации тиреоидного гомеостаза, позволяет существенно уменьшить продукцию пероксидных форм липидов и степень окислительной модификации белков за счет усиления антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, тиреоидный гомеостаз, тиреоидные гормоны, про- и антиоксидантная система, селен.

**PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF USING
SELENIUM-CONTAINING DRUGS FOR THE
MANAGEMENT EUTHYROID SYNDROME
PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC
DIFFUSE LIVER DISEASES**

К. А. Чимпой, Н. В. Паишкова

Abstract. The dynamics of indicators of thyroid homeostasis, pro-and antioxidant system in patients with chronic diffuse liver diseases using of selenium-containing drug “Trioovit” has been studied. It has been established, that Trioovit in the complex treatment of patients with chronic diffuse liver disease contributes to optimizing thyroid homeostasis can significantly reduce the production of peroxide forms of lipids and the degree of oxidative modification of proteins by enhancing antioxidant protection.

Key words: chronic diffuse liver disease, thyroid homeostasis, thyroid hormones, pro-and antioxidant system, selenium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.121-125.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. І. І. Заморський

© К. А. Чимпой, Н.В. Паишкова, 2010

УДК 616. 33/36 - 008

І. В. Шкварковський**В. Б. Рева****О. В. Білик****О. П. Москалюк**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЖОВЧНОГО РЕФЛЮКСУ

Ключові слова: рефлюкс, жовчні
кислоти, холестерин.

Резюме. Питання місця та ролі основних компонентів жовчі у виникненні та прогресуванні рефлюкс-езофагіту потребує подальшого детального вивчення. Запропоновані способи діагностики дуоденогастроєзофагеального рефлюксу вимагають додаткового оснащення, а в окремих випадках передбачають застосування додаткового хімічного або рентгенологічного навантаження на хворого. Розроблений нами пристрій та спосіб діагностики стравохідного рефлюксу жовчі дозволяє одночасно проводити реєстрацію рН та отримувати рефлюксат стравоходу для подальшого визначення в ньому вмісту альтеруючих агентів. Проведеним клінічним застосуванням підтверджено високе діагностичне значення даного способу.

Вступ

Близько 40% дорослого населення світу страждають на печію, 20% - мають гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), 7-10% населення Європи - виразкову хворобу шлунка та 12-палої кишки як мінімум один раз у житті. Впродовж останніх десяти років ГЕРХ привертає до себе все більше уваги як з боку науковців, так і з боку практичних лікарів різних спеціальностей. Розробка сучасних діагностичних технологій ставить медиків перед необхідністю переоцінки інформативності методів, що використовуються для функціональної діагностики рефлюкс-езофагіту, особливо у хворих із його неерозивними формами. З огляду на це, особливого значення набуває верифікації коливань рН у нижній третині стравоходу, вдосконалення методик рентгенологічного обстеження, манометрії, визначення підвищеної чутливості слизової оболонки стравоходу до кислотно-пептичних чинників у встановленні діагнозу, виборі тактики медикаментозного лікування та обґрунтування способу оперативної корекції ГЕРХ [1,2,3].

Особливо гостро питання вибору оптимальної програми діагностичного пошуку постає в разі існування дуоденогастроєзофагеального рефлюксу (ДГЕР), коли до пошкоджуючої дії кислотно-пептичного вмісту шлунка додається тривалий контакт слизової стравоходу з жовчними кислотами, холестерином, бікарбонатами та панкреатичними ферментами. У цих випадках послідовне виконання діагностичного алгоритму дозволяє встановити правильний діагноз.

У переважній більшості випадків спостерігається рефлюкс у стравохід дуоденально-шлункового вмісту, про «чистий» жовчний рефлюкс мова йде у випадку повної анацидності, як наслідок перенесеної гастректомії, або на фоні атрофічного гастриту. При ДГЕР як альтеруючий фактор виступають компоненти дуоденального вмісту, вплив яких призводить до виникнення езофагіту різних ступенів тяжкості. У цьому випадку інформативність рН-метричного та ендоскопічного досліджень зменшується і постає питання кількісної та якісної оцінки альтеруючого фактора. Це пояснюється тим, що перший метод часто дає псевдонегативний результат, унаслідок взаємонейтралізуючої дії жовчі і соляної кислоти, а другий - дозволяє тільки верифікувати наявність змін слизової стравоходу [4,5].

Мета дослідження

Провести клінічне дослідження розробленого способу діагностики рефлюксної хвороби стравоходу з використанням пристрою для визначення характеру ДГЕР, який забезпечує одночасну реєстрацію рівня добового рН та тривалу аспірацію рефлюксату в нижній третині стравоходу.

Матеріал і методи

Дослідну групу склали 10 хворих з ендоскопічно та рентгенологічно верифікованим рефлюкс-езофагітом. Протягом 6 годин проводилась аспірація вмісту стравоходу з одночасною реєстрацією коливань рН. Для дослідження використовували 0,2 мл. отриманого рефлюксату, до якого

добавляли 3 мл. робочого розчину хлорного заліза і центрифугували при 1000 об/хв у продовж 2-3 хв. Через 15 хвилин визначали екстинкцію продуктів реакції холестерину, використовуючи світлофільтр із максимумом поглинання при довжині хвилі 490 нм., у кюветі з товщиною шару рідини 0,5 см. проти холостої проби. Після цього досліджувану рідину зливали назад у пробірки і встановлювали в термостат при температурі 60° С на 20 хв. Після цього досліджувану рідину швидко охолоджували до 20° С і вимірювали екстинкцію продуктів реакції жовчних кислот, при довжині хвилі 365 нм., в кюветі з товщиною шару рідини 0,5 см. проти холостої проби.

Обговорення результатів дослідження

Пристрій складається з комбінованого зонда, ацидогастрографа, додаткового електрода, що розташовується на руці хворого та вакуумованого контейнера. Особливістю зонда є те, що в його просвіті знаходиться електрод від ацидогастрографа, контактна головка якого герметично вмонтована в стравохідний кінець зонда, а поряд із контактною головкою розташовані отвори для проведення аспірації. Довжина зонда становить 1,5 м., що є достатнім для його розміщення в зоні нижнього стравохідного сфінктера. Зовнішній діаметр становить 0,6 см., що дозволяє встановлювати його через носовий хід хворого. Активний та додатковий електроди під'єднані до ацидогастрографа, зовнішній кінець зонда з'єднуються з пластиковим контейнером, який безпосередньо перед обстеженням хворого вакуумується. Обстеження проводили зранку, після промивання ротової порожнини та просвіту стравоходу дистильованою водою. Після відповідного калібрування, зонд вводили через носовий хід хворого на довжину до 35 см., що дозволяє розташувати його контактну головку в зоні нижнього стравохідного сфінктера. Додатковий електрод фіксували на руці. Після фіксації зонда до голови хворого, його під'єднували до ацидогастрографа та знімали пластиковий фіксатор, що перекриває гумовий перехідник, тим самим починали аспірацію вмісту нижньої третини стравоходу в заздалегідь вакуумований пластиковий контейнер. В разі зменшення від'ємного тиску в контейнері проводили його заміну новим. По закінченні дослідження аспірований вміст контейнерів об'єднували для подальшого біохімічного дослідження. Контроль морфологічних ознак рефлюкс-езофагіту виконували з використанням езофагофіброскопії.

В ході проведення дослідження було встановлено, що з десяти обстежених хворих тільки у чотирьох було верифіковано наявність жовчних

кислот та холестерину в складі аспірованого рефлюксату. Концентрація холестерину визначена при довжині хвилі 490 нм., коливалась у межах 0,21 - 0,36 г/л., а рівень жовчних кислот, визначений при довжині хвилі 365 нм., коливався в межах 2,52 – 4,95 г/л. В одному спостереженні вміст холестерину становив 2,58 г/л., а жовчних кислот 12,42 г/л., що свідчить про існування вираженого жовчного рефлюксу. Для визначення інформативної надійності способу використовували нормальні показники вмісту холестерину та жовчних кислот у порції В жовчі, отриманої при зондуванні дванадцятипалої кишки, вони становили $2,3 \pm 0,4$ г/л., та $20,0 \pm 8,6$ г/л., відповідно. Отже, встановлений вміст холестерину становить 9,1 %, а вміст жовчних кислот 12,1 %.

Попередньо виконаним ендоскопічним дослідженням у всіх пацієнтів мали місце катарально-ерозивні зміни з боку слизової стравоходу, хворі з не ерозивними формами до складу даної групи не потрапили. Показовими є результати рН-моніторингу, проведеного у хворих паралельно з аспірацією рефлюксату. Так, у хворих з верифікованим рівнем холестерину та жовчних кислот в стравохідному вмісті мало місце незначне коливання рН в межах 6,5-7,3, у разі ж відсутності досліджуваних компонентів, рН визначався на рівні 4,6-5,1, що, на нашу думку, є свідченням нейтралізуючої дії жовчі.

Висновки

Використання запропонованого способу діагностики дуоденогастроезофагального рефлюксу має ряд переваг, що вигідно відрізняють його від запропонованих раніше. По-перше, визначення концентрації жовчних кислот та холестерину дозволяє не тільки встановити факт існування лужного рефлюксу, але і визначити морфологічні зміни слизової стравоходу, які його супроводжують. По-друге, запропонований метод є простим для застосування, необтяжливим для пацієнта та дає можливість більш чітко інтерпретувати результати рН-метричного дослідження.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень буде вивчення можливостей діагностики рефлюксної хвороби стравоходу розробленим способом.

Література. 1. Абакумов М. М. Эндоскопическая и морфологическая диагностика гастроэзофагеального рефлюкса / М. М. Абакумов, Т. П. Пинчук, И. Е. Галанкина, А. Н. Погодина // Вестник хирургии. - 2004. - Т. 163, № 6. - С. 11-16. 2. Алексеенко С. А. Алгоритмы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.А. Алексеенко // Фарматека. - 2006. - № 1 (116). - С. 48-49. 3. Додвиченко В. І. Особливості перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, обтяженої дуоденогастроезофагеаль-

ним рефлюксом / В. І. Вдовиченко, Г. І. Ковальчук // Acta Medica Leopoliensia. - 2003. - Vol. IX, № 3. - С. 99-102. 4. Вдовиченко В. І. Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба: нерозв'язані питання і перспективи в світлі консенсусу «GERD 2003» / В. І. Вдовиченко, А. В. Острогляд // Medicus amicis. - 2005. - № 2. - С. 20. 5. Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы / Н.А. Касумов // Хирургия. - 2007. - № 4. - С. 62-65. 6. Свиридюк В. З. Дуоденогастроэзофагеальный (жовчний) рефлюкс при хронічному панкреатиті / В. З. Свиридюк, А. В. Олійниченко // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №2 (22). - С. 56-61.

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЧНОГО РЕФЛЮКСА

*И.В. Шкварковский, В.Б. Рева,
А.В. Билык, А.П. Москалюк*

Резюме. Вопрос места и роли основных компонентов желчи в возникновении и прогрессировании рефлюкс-эзофита требует дальнейшего детального изучения. Предложенные способы диагностики дуоденогастроэзофагеального рефлюкса требуют дополнительного оборудования, а в некоторых случаях предполагают использование дополнительной химической или рентгенологической нагрузки на больного. Разработанный нами прибор и способ диагностики желчного рефлюкса позволяет одновременно проводить регистрацию рН и получать рефлюксат из пищевода для дальнейшего изучения в нем состава альтернирующих аген-

тов. Проведенным клиническим использованием подтверждено высокое диагностическое значение данного способа.

Ключевые слова: рефлюкс, желчные кислоты, холестерин.

METHOD TO DIAGNOSE BILE REFLUX

I.V. Shkvarkovskiy, V.B. Reva, O.V. Bilyk, O.P. Moskaliuk

Abstract. The question of the place and role of the basic components of bile in the onset and progression of reflux-esophagitis requires a further detailed study. The proposed methods of diagnosing duodenogastroesophageal reflux demand additional armamentarium and, in individual cases, they envisage the use of an accessory chemical or roentgenologic stress on a patient. The device designed by us and the method of diagnosing bile esophageal reflux make it possible to carry out simultaneously pH registration and obtain esophageal refluxate for farther evaluation of the content of damaging agents in it. A high diagnostic value of this particular method has been corroborated by means of an applied clinical use.

Key words: reflux, bile acid, cholesterol.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.126-128.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. Р. І. Сидорчук

© I. V. Shkvarkovskiy, V. B. Reva, O. V. Bilyk, O. P. Moskaliuk, 2010

УДК 616- 005.1- 08: 616-008.92

Р. І. Янчій
Б. В. Джуран*
В. І. Швець
В. А. Дорошко

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця,
 АНУ, м. Київ

* - Київська міська клінічна лікарня №6

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПАРАМЕТРІВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ ІЗООСМОЛЯРНІЙ ГІПО- І ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

Ключові слова: ізоосмолярна гіпергідратація, гормони, гемостаз.

Резюме. Встановлено, що ізоосмолярна гіпергідратація зменшує концентрацію в крові ангіотензину II на 35,6%, знижує рівень антидіуретичного гормону в 2,7 раз та підвищує плазмову концентрацію α -передсердного натрійуретичного пептиду на 27,1%. Зміни фібринолітичної системи крові характеризуються дворазовим збільшенням інтенсивності неферментативного фібринолізу на тлі пригнічення Хагеманзалежного фібринолізу на 32,2%. В умовах ізоосмолярної гіпергідратації зникає характерний для контролю негативний кореляційний зв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і активністю антиплазмінів та виявляється позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу, а також позитивна взаємозалежність високої сили між сумарною і ферментативною фібринолітичною активністю плазми крові.

Вступ

Сучасні дані літератури свідчать про взаємозв'язок між системами підтримки водно-сольового гомеостазу і регуляції агрегатного стану крові. Зокрема показано, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові, підвищує гематокрит і збільшує в'язкість крові [5]. Побудована математична модель активації згортання крові в судинах перемінного перетину, що якісно характеризує процеси активації тромбоутворення, які розвиваються внаслідок порушень гемодинаміки. Встановлено, що гемодинамічні умови, поряд з відомими факторами згортання, впливають на величину порогової активації внутрішньосудинного згортання крові.

Показано, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і в'язкість крові. З іншого боку, при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а здібність до деформації підвищується [9]. Водночас встановлено, що синтетичний аналог лизин-вазопресину реместин викликає дозозалежне підсилення як прокоагулянтної, так і фібринолітичної активності крові, а також підвищує активність тканинного активатора плазміногену [3]. Останніми роками уточнені механізми тромбоцитарно-судинного гемостазу [6], роль фактора фон Віллебранда в експансії тромбоци-

тарного тромбу, з'ясовані механізми експресії гена інгібітора-1 активатора плазміногену, сформовані нові погляди на молекулярні механізми згортання крові і фібринолізу [4,10], розвинуто уявлення про функціональну систему гемостазу [1], з'являються окремі повідомлення про спряженість систем регуляції водно-сольового обміну і згортання крові. Проте механізми, за допомогою яких реалізується зв'язок між змінами об'єму циркулюючої крові та її фібринолітичним потенціалом, залишаються нез'ясованими. Особливо це стосується питання спряженості процесів регуляції водно-сольового обміну і фібринолізу в умовах змін параметрів об'ємного гомеостазу.

Мета дослідження

Встановити особливості взаємозв'язків між гормональними механізмами регуляції водно-сольового обміну і параметрами плазмового фібринолізу при гострому зменшенні та збільшенні об'єму циркулюючої крові.

Матеріал і методи

Моделювання ізоосмолярної гіпо- та гіпергідратації виконано на 30 самцях білих щурів. Зменшення ОЦК у 15 щурів першої дослідної групи здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом забору крові з яремної вени

у кількості 2% від маси тіла (ізоосмолярна гіпогідратація). Збільшення об'єму циркулюючої крові у 15 щурів другої дослідної групи досягали шляхом введення в яремну вену 0,9%-го розчину натрію хлориду в кількості 2% від маси тіла (ізоосмолярна гіпергідратація) [2]. Тваринам контрольної групи (15 щурів) проводили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не забирали і розчин натрію хлориду не вводили. Через 30 хв у всіх щурів кров збирали з черевної аорти силіконовим шприцом, під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла), стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 1000 та 3000 об/хв, відокремлюючи плазму від еритроцитів.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення концентрацій в плазмі крові ангіотензину II, вазопресину і α -передсердного натрійуретичного пептиду (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія (α -ПНП)) (Alpha Rat Atrial Natriuretic Polipeptide, Peninsula Lab. Inc., США).

Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові проводили за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна): при інкубації азофібрину в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться в плазмі крові, утворюється плазмін. Інтенсивність фібринолізу оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі (спектрофотометр "СФ-46") в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між зазначеними показниками відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу. Хагеманзалежний фібриноліз, активність антиплазмінів і концентрацію в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" із визначенням t -критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Як свідчать дані, що наведені в таблиці, при зменшенні ОЦК плазмова концентрація ангіотензину II збільшувалась у 4,5 раз, рівень антидіуретичного гормону зростав у 2,2 раз, тоді як вміст у крові α -ПНП, навпаки, зменшувався в 2,6 раз. Зміни фібринолітичного потенціалу крові характеризувались більш ніж дворазовим підвищенням сумарної фібринолітичної активності, причому виключно за рахунок інтенсифікації ферментативного фібринолізу, оскільки неферментативна фібринолітична активність залишалася сталою.

Хагеманзалежний фібриноліз вірогідних змін також не зазнавав. Крім того, на 22,4% збільшувалась активність антиплазмінів, а в крові з'явилися розчинні комплекси фібрин-мономеру.

У тварин з ізоосмолярною гіпергідратацією концентрація в крові ангіотензину II зменшувалась на 35,6%, рівень антидіуретичного гормону знижувався у 2,7 раз, тоді як концентрація в плазмі крові α -передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищувалась на 27,1%. Вірогідних змін показників сумарної і ферментативної фібринолітичної активності плазми крові в щурів дослідної групи не спостерігалось, проте інтенсивність неферментативного фібринолізу збільшувалась вдвічі. Крім того, відбувалося пригнічення Хагеманзалежного фібринолізу, інтенсивність якого була на 32,2% меншою за контроль. Показники активності антиплазмінів і концентрації в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру не змінювались.

Кореляційний аналіз у контрольній групі тварин виявив лише один взаємозв'язок між показниками гормональної регуляції водно-сольового обміну і параметрами плазмового фібринолізу – вміст у крові ангіотензину II негативно корелював з активністю антиплазмінів ($y = -0,962 + 122,4x$; $r = -0,586$, $p < 0,05$; $n = 15$). Серед внутрішньосистемних кореляцій вірогідними виявилися від'ємні зв'язки протромбінового часу з ферментативною фібринолітичною активністю ($y = -0,1252 + 4,303x$; $r = -0,522$, $p < 0,05$; $n = 15$) та активністю антиплазмінів ($y = -2,649 + 155,8x$; $r = -0,559$, $p < 0,05$; $n = 15$).

Значно більша кількість вірогідних регресійних залежностей була виявлена в групі щурів зі зменшенням ОЦК. У тварин дослідної групи рівень ангіотензину II негативно корелював зі вмістом у крові α -ПНП ($y = -0,4297 + 76,46x$; $r = -0,779$, $p < 0,001$; $n = 15$) та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу ($y = -0,0529 + 22,79x$; $r = -0,545$, $p < 0,05$; $n = 15$). Плазмова концентрація АДГ була позитивно і жорстко взаємозв'язана з трьома параметрами фібринолізу: сумарною фібринолітичною активністю ($y = 0,3047 + 2,807x$; $r = 0,972$, $p < 0,001$; $n = 15$), ферментативним фібринолізом ($y = 0,3155 + 2,177x$; $r = 0,986$, $p < 0,001$; $n = 15$) і активністю антиплазмінів ($y = 5,59 + 86,34x$; $r = 0,926$, $p < 0,001$; $n = 15$). Вміст у плазмі крові \pm -ПНП виявляв негативну взаємозалежність з неферментативною фібринолітичною активністю ($y = -0,009828 + 0,9716x$; $r = -0,736$, $p < 0,01$; $n = 15$). У межах фібринолітичної системи визначалися позитивні кореляції сумарної фібринолітичної активності і ферментативного фібринолізу ($y = 0,9998 - 0,05632x$; $r = 0,980$, $p < 0,001$; $n = 15$), сумарної фібринолітичної активності і активності анти-

Зміни показників гормональної регуляції водно-сольового обміну і гемостазу у щурів зі зменшенням та збільшенням об'єму циркулюючої крові ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=15	Зменшення ОЦК n=15	Збільшення ОЦК n=15
Концентрація в крові ангіотензину II, пг/мл	17,51±1,91	78,10±7,13 P<0,001	11,28±0,86 P<0,01 P1<0,001
Концентрація в крові вазопресину, пг/мл	3,43±0,38	7,44±0,82 P<0,001	1,26±0,10 P<0,001 P1<0,001
Концентрація в крові перед-сердного натрійуретичного гормону, пг/мл	111,80±6,39	42,90±3,93 P<0,001	142,10±9,69 P<0,02 P1<0,001
Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год.	2,35±0,16	5,08±0,26 P<0,001	2,77±0,17 p>0,08 P1<0,001
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год.	0,42±0,04	0,55±0,05 P>0,05	0,85±0,08 P<0,001 P1<0,01
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год.	1,93±0,16	4,53±0,26 P<0,001	1,92±0,16 P>0,9 P1<0,001
Хагеманзалежний фібриноліз, хв.	17,40±0,70	18,47±0,72 P>0,2	11,80±0,83 P<0,001 P1<0,001
Активність антиплазмінів, %	105,50±3,13	127,90±4,97 P<0,001	106,00±5,28 P>0,9 P1<0,01
Концентрація в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру, мкг/мл	0	0,29±0,03	0

Примітка. P – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; P1 – ступінь вірогідності різниць показників у тварин зі зменшенням та збільшенням об'єму циркулюючої крові; n – число спостережень

плазмінів ($y = 17,22 + 40,54x$; $r = 0,895$, $p < 0,001$; $n = 15$), а також інтенсивності enzymатичного лізису фібрину і активності антиплазмінів ($y = 17,31 + 49,60x$; $r = 0,918$, $p < 0,001$; $n = 15$). Із неферментативною фібринолітичною активністю позитивні кореляційні взаємозв'язки мали показники відсотку адгезивних тромбоцитів ($y = 0,03225 + 0,2982x$; $r = 0,676$, $p < 0,01$; $n = 15$) та індексу їх спонтанної агрегації ($y = 0,01228 - 0,04412x$; $r = 0,748$, $p < 0,01$; $n = 15$).

У щурів зі збільшенням ОЦК виявлялася позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу ($y = 4,712 + 5,873x$; $r = 0,553$, $p < 0,05$; $n = 15$), а також позитивна взаємозалежність високої сили між сумарною і ферментативною фібринолітичною активністю плазми крові ($y = 0,868 - 0,4868x$; $r = 0,891$, $p < 0,001$; $n = 15$). Час рекальцифікації позитивно корелював із неферментативною фібринолітичною активністю

($y = 0,01506 - 0,03807x$; $r = 0,641$, $p < 0,01$; $n = 15$) та Хагеманзалежним фібринолізом ($y = 0,1618 + 2,224x$; $r = 0,649$, $p < 0,01$; $n = 15$). Останній у свою чергу виявляв позитивну взаємозалежність з активованим парціальним тромбoplastиновим часом ($y = 0,604 - 4,692x$; $r = 0,984$, $p < 0,001$; $n = 15$) і протромбіновим часом ($y = 0,6352 - 1,48x$; $r = 0,871$, $p < 0,001$; $n = 15$), а кількість тромбоцитів прямо корелювала з активністю антиплазмінів ($y = 0,2488 - 2,942x$; $r = 0,727$, $p < 0,01$; $n = 15$).

Таким чином, порівнюючи силу кореляційних зв'язків, слід вважати, що основним чинником, який в умовах зменшення ОЦК стимулює фібринолітичні процеси, є антидіуретичний гормон. Це припущення узгоджується з даними літератури. Зокрема, дослідження впливу реместину (синтетичний аналог лізин-вазопресину) на систему регуляції агрегатного стану крові показали дозозалежне підвищення фібринолітичної активності

крові [3]. Отже, виявлена нами у щурів із гіпергідратацією позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу також узгоджується з даними літератури.

Стосовно негативного зв'язку плазмової концентрації ангіотензину II з інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу показано, що внутрішньовенна інфузія ангіотензину II щурам Спрег-Дулі підвищує експресію мРНК інгібітора-1 активатора плазміногена в аорті та серці відповідно в 17 і 9 разів, що блокується антагоністом АТ₁-рецепторів кандесартаном [7]. Крім того, валсартан (антагоніст ангіотензину II) ефективно пригнічує біосинтез і секрецію інгібітора-1 активатора плазміногену, які були індуковані ангіотензином II у гладком'язевих клітинах артерій щурів і людини [10].

Відсутність вірогідних змін сумарної і ферментативної фібринолітичної активності плазми крові в умовах збільшення об'єму циркулюючої крові може бути обумовлена зменшенням плазмових концентрацій як вазопресину, так і ангіотензину II, які, як відомо, суттєво впливають на інтенсивність ензиматичного лізису фібрину [7, 10], що має певний біологічний сенс, оскільки в умовах об'ємного перевантаження судинного русла потенціал гемокоагуляції повинен бути підвищеним для ефективного запобігання потенційній кровотечі. Відтак потреба в активації ферментативного фібринолізу відсутня.

Висновки

1. При зменшенні у щурів об'єму циркулюючої крові вміст у крові ангіотензину II зростає майже у 5 разів, рівень антидіуретичного гормону – більш ніж у 2 рази, що відбувається на тлі триразового зниження вмісту в крові α -ПНП. Ізоосмолярна гіпергідратація, навпаки, зменшує концентрацію в крові ангіотензину II на 35,6%, знижує рівень антидіуретичного гормону в 2,7 разу та підвищує плазмову концентрацію α -ПНП на 27,1%.

2. Зміни фібринолітичного потенціалу крові у щурів зі зменшеним об'єму циркулюючої крові характеризуються більш ніж дворазовим підвищенням сумарної фібринолітичної активності, причому виключно за рахунок інтенсифікації ферментативного фібринолізу, що супроводжується підвищенням активності антиплазмінів і появою в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру. При ізоосмолярній гіпергідратації спостерігається збільшення інтенсивності неферментативного фібринолізу на тлі пригнічення Хагеманзалежного фібринолізу на 32,2%.

3. В умовах зниження об'єму циркулюючої крові рівень ангіотензину II негативно корелює зі вмістом у крові α -ПНП та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу, тоді як плазмова концентрація АДГ позитивно і жорстко взаємозв'язана з сумарною фібринолітичною активністю, ферментативним фібринолізом і активністю антиплазмінів. При ізоосмолярній гіпергідратації зникає характерний для контролю негативний кореляційний зв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і активністю антиплазмінів та виявляється позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу, а також позитивна взаємозалежність високої сили між сумарною і ферментативною фібринолітичною активністю плазми крові.

Перспективи подальших досліджень

Полягають в подальшому поглибленому вивченні механізмів взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-сольового обміну.

Література. 1. *Абакумова Ю.В.* Функциональная система гемостаза: диагностика и клиническое значение/ Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Клинические и теоретические аспекты тромбогенеза: Материалы «Круглого стола». – Саратов, 2001. – С.12-15. 2. *Гоженко А.И.* Функция и энергетический обмен почек у крыс при изменении объема циркулирующей крови/ А.И.Гоженко, А.Л.Кухарчук, Ю.И.Грач // Физиол. журн. – 1985. – Т. 31, № 6. – С.667-673. 3. *Голубева М.Г.* Влияние аналога лизил-вазопрессина реместина на некоторые показатели системы гемостаза у крыс/ М.Г. Голубева, М.Е. Григорьева // Вестник МГУ. – 2002. – № 2. – С. 8-11. 4. *Зубаиров Д.М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования/ Зубаиров Д.М. // – Казань: Фэн, 2000. – 367 с. 5. *Киричук В.Ф.* Жидкое состояние крови и его регуляция/ В.Ф. Киричук // Клинические и теоретические аспекты тромбогенеза: Материалы «Круглого стола», Саратов, 2001. – С. 3. 6. *Шутикова А.С.* Тромбоцитарный гемостаз/ А.С.Шутикова // СПб: Изд-во ГМУ, 2002. – 22 с. 7. *Chen Hong-Chi* Role of angiotensin AT₁ receptor in rat aortic and cardiac PAI-1 gene expression/ Hong-Chi Chen, L.Bouchi Julie, S. Perez Alexandra // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 10. – P.2297-2302. 8. *Nalbone G.* Systeme fibrinolytique, metalloproteases et pathologie vasculaire / G.Nalbone, M.-Ch Alessi., I. Juhon-Vague // M/S: Med. Sci. – 2001. – Vol.17, № 2. – P.170-176. 9. *Riha P.* Kinetics of blood coagulation, elasticity and fracture strain of clots/ P.Riha, X.Wang, R.Liao, J.-F. Stoltz // Biorheology. – 1999. – Vol. 36, № 1 2. – P.153. 10. *Sironi L.* Effect of valsartan on angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 biosynthesis in arterial smooth muscle cells/ L.Sironi, A.M. Calvio, L.Arnabodi // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P.961-966.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНУ И ПАРАМЕТРОВ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ИЗООСМОЛЯРНОЙ ГИПО- И ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

Р. И. Янчий, Б. В. Джуран, В. И. Швеиц, В. А. Дорошко

Резюме. Установлено, что изоосмолярная гипергидратация уменьшает концентрацию в крови ангиотензина II на 35,6%, снижает уровень АДГ в 2,7 раза и повышает плазменную концентрацию α -ПНП на 27,1%. Изменения фибринолитической системы крови характеризуются двойным уве-

личением интенсивности неферментативного фибринолиза на фоне угнетения Хагеманзависимого фибринолиза (ХЗФ) на 32,2%. В условиях изоосмолярной гипергидратации исчезает характерная для контроля отрицательная корреляционная связь между содержанием в крови ангиотензина II и активностью антиплазминов и выявляется положительная корреляция между уровнем в крови АДГ та интенсивностью ХЗФ, а также прямая взаимозависимость высокой силы между суммарной и ферментативной фибринолитической активностью плазмы крови.

Ключевые слова: изоосмолярная гипергидратация, гормоны, гемостаз.

HORMONAL REGULATION OF WATER – SALT METABOLISM AND THE PARAMETERS OF BLOOD PLASMA FIBRINOLYTIC SYSTEM IN CASE OF ISOOSMOLAR HYPO- AND HYPERHYDRATION

R. I. Yanchi, B. V. Dzhanur, V. I. Shvets, V. A. Doroshko

Abstract. It has been stated that isoosmolar hyperhydration, on the contrary, diminishes the concentration of blood angio-

tensin II by 35.6%, decreases the level of ADH by 2,7 times and elevates the plasma concentration of a ANP by 27,1%. Changes of the fibrinolytic blood are characterized by more than a two-fold increase of nonenzymatic fibrinolysis against a background of inhibited Hageman-dependent fibrinolysis (HDF) by 32,2%. Under the conditions isoosmolar hyperhydration a characteristic negative correlation between the content of blood angiotensin II and the activity of antiplasmins disappears and a positive correlation between the level of blood ADH and the intensity of HDF as well as a direct interdependence of high power between the total and enzymatic activity of blood plasma are revealed.

Key words: isoosmolar hyperhydration, hormone, hemostasis.

The O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of ASA (Kyiv)

City clinical hospital №6 (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.129-133.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© Р. І. Янчій, Б. В. Джуран, В. І. Швець, В. А. Дорошко, 2010

616.748.7-007.23-02:616.379-008.64

П. Н. Замятин
Ю. В. Иванова
Р. Р. Османов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СТОПЫ ШАРКО ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГУ «Институт общей и неотложной
хирургии НАМН Украины», г. Харьков

Ключевые слова: синдром диабе-
тической стопы, стопа Шарко.

Резюме. В работе представлены данные о синдроме диабетической стопы. Рассмотрены вопросы, касающиеся факторов риска развития диабетической язвы стопы, представлена классификация с выделением стадийности заболевания. Особое внимание уделено профилактике и лечению больных при стопе Шарко.

Введение

В последние десятилетия сахарный диабет (СД) принял масштабы всемирной неинфекционной эпидемии, а показатели его распространенности каждые 10-15 лет удваиваются. По данным ВОЗ, общая численность больных СД во всем мире в 2000 г. составила 160 млн. человек и предполагается, что к 2025 г. она превысит 350 млн. человек [9].

Факторы риска развития диабетической язвы стопы. Увеличение количества больных СД влечет за собой рост гнойно-некротических поражений нижних конечностей. Комбинация различных факторов, прежде всего периферической нейропатии, макроангиопатии и деформаций приводит к повышению риска образования язв, которые по данным различных эпидемиологических исследований характеризуются частотой 4,0-10,0% и ежегодной заболеваемостью 2,0-3,0% среди популяции больных СД [2].

Однако количество больных, составляющих группу риска развития язв и ампутаций, значительно превышает количество непосредственно самих осложнений [8].

Важнейшим фактором риска синдрома диабетической стопы признана периферическая сенсорная нейропатия (ПН), которая широко распространена как во взрослой популяции больных сахарным диабетом 1 и 2 типа (до 50,0%), так и среди детей и подростков [1].

В течение последних десятилетий взгляды на патогенез СДС претерпели значительные изменения. Периферической нейропатией и связанной с ней микроциркуляторной дисфункцией объясняется нарушение воспалительного ответа на травму и развитие нейропатического отека, что вызывает быстрое прогрессирование инфекции в ткани стопы и препятствует заживлению раны. Ос-

новными факторами патогенеза ПН являются изменения, которые, по сути, индуцируют метаболические и сосудистые расстройства в нервном волокне, характеризующиеся как демиелинизирующая невропатия.

При этом постоянная гипергликемия увеличивает активность обмена с накоплением сорбитола и фруктозы в нерве; сопутствующее снижение содержания миоинозитола способствует задержке натрия, отеку, утолщению миелина, аксональной дисфункции и дегенерации нерва. Гипергликемия запускает каскад реакций с образованием конечных продуктов гликирования (AGEs), повреждающих эндотелий, способствующих развитию оксидантного стресса, избыточному синтезу свободных радикалов, снижению окисления липопротеидов низкой плотности, активации пристеночного тромбообразования и снижению активности антиоксидантной защиты. Нарушение синтеза эндотелием вазоактивных факторов, в том числе NO (оксида азота) вызывает увеличение внутрикапиллярного давления, развитие эндоневрального отека и гипоксии.

Классификация. Параллельно длительности заболевания, по нарастающей происходит постепенная гибель нервного волокна, в процессе которой можно выделить такие стадии: субклиническую, клиническую и стадию поздних осложнений.

Субклиническая стадия характеризуется отсутствием симптомов и признаков нейропатии, диагноз устанавливается при специализированном электрофизиологическом исследовании.

Типичным вариантом клинической нейропатии является хроническая болевая нейропатия, характеризующаяся жжением, болью или онемением по типу «носки-перчатки», усилением симптомов ночью.

Стадия поздних осложнений клинической нейропатии включает все варианты нейропатических форм СДС: нейропатические язвы, нейроостеоартропатию и нетравматические ампутации, чаще на уровне пальцев или стопы в связи с высокими возможностями заживления раны при хорошем магистральном кровотоке.

С точки зрения особенностей клинической картины и формирования дифференцированного лечения и реабилитации целесообразно выделять клинические формы синдрома диабетической стопы: нейропатические язвы стопы, нейроостеоартропатию (стопу Шарко) и нейроишемические язвы стопы (рис. 1).

Нейропатические и нейроишемические язвы различаются прежде всего фактом отсутствия серьезного поражения магистральных артерий у первых и его наличием у вторых (следовательно, тяжесть ишемии определяет характер и результат лечения нейроишемических язв). Прогрессивное снижение кожной оксигенации ($TcPO_2$) в области нейроишемической язвы является критической физиологической детерминантой, определяющей возможность ее заживления, и при уровне $TcPO_2$ ниже 20 мм рт.ст. соответствует критическому снижению локальной микроциркуляции и высокой вероятности ампутации выше лодыжки [4].

Стандартное мультидисциплинарное лечение язвенных дефектов стоп при сахарном диабете позволяет достичь высоких показателей заживления и сохранить опороспособность конечности в 90% случаев, даже в случаях развившегося сепсиса [3].

Особую форму неинфекционного деструктивного поражения костей и суставов стопы, связанную с нейропатией, представляет нейроостеоартропатия, так называемая стопа Шарко (СШ). Последняя развивается вследствие воздействия механической травмы (повторяющейся или малой) в зонах типичного либо атипичного биомеханического нагружения костных структур стопы, измененных вследствие диабетической нейропатии.



Рис. 1. Клинические формы синдрома диабетической стопы

У больных при СШ наблюдаются язвы в анамнезе в 59,0% случаев, малые ампутации пораженной стопы в анамнезе – в 19,4% случаев. Диабетическая остеоартропатия характеризуется двусторонним поражением у 24,0% больных и приводит к развитию язвенных дефектов у 30,0% больных, а проведению больших ампутаций – у 3,8% больных. У 80% больных обнаруживается пролиферативная ретинопатия, связанная с аутономной нейропатией [5].

Важнейшим доказательством наличия СШ является типичная клинико–рентгенологическая характеристика (остеолизис, фрагментация, дислокация костей) при клиническом симптомокомплексе воспалительных реактивных изменений окружающих мягких тканей стопы. Целесообразно выделять клинико–рентгенологические стадии: острую, подострую и хроническую. Основными методами лечения СШ являются ранняя диагностика, иммобилизация при помощи гипса или ортопедических аппаратов, использование ортопедической обуви. Хирургические способы лечения заключаются в стабилизации суставов при помощи артродезов, которые осложняются инфекцией (30,0% случаев) или ампутацией выше лодыжки.

Профилактика и лечение нейропатии. Первичная профилактика развития диабетической стопы должна рассматриваться под углом предотвращения основных факторов риска и прежде всего ПН. Современные подходы к профилактике ПН включают достижение гликемического контроля, а также использование различных медикаментозных средств патогенетического и симптоматического лечения, наиболее перспективными из которых являются антиоксиданты, ингибиторы альдозоредуктазы, вазодилататоры и озонотерапия [6].

Большое количество поражений стоп у больных диабетом можно предотвратить путем регулярного осмотра и ухода за стопой. Больным требуется соответствующее лечение мозолей, кожных трещин, сухой кожи, патологии ногтей.

Ведение больных с СДС. Диабетические язвы стоп являются результатом воздействия комплекса факторов, поэтому их лечение должно быть многофакторным. Мультидисциплинарный принцип организации помощи больным с диабетическими язвами стоп уже стал стандартным в практике многих стран в течение последнего десятилетия. Необходимость и успешность такого подхода обоснована в ряде исследований [5, 7].

Выводы

Таким образом, для достижения наиболее эффективной профилактики ампутаций вследствие

СДС необхідна система мер державного масштабу, котра повинна включати: своєчасну діагностику факторів ризику СДС; надання кваліфікованої мультидисциплінарної допомоги, заснованої на принципах преемственности, довготривалості та багаторівневої організації.

Перспективи дальніших досліджень

Буде продовжена розробка профілактичних заходів з метою попередження ускладнень цукрового діабету.

Література. 1. *Диабетическая периферическая сенсорная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика: метод. рекомендации* / [И.В. Гурьева, Е.Ю. Комелягина, И.В. Кузина и др.]. – М., 2000. – 23 с. 2. *Комелягина Е.Ю.* Алгоритм выявления пациентов из группы риска развития синдрома диабетической стопы: автореф. дис. на соиск. уч. степени канд. мед. наук / Е.Ю. Комелягина. – М., 1998. – 22 с. 3. *Международное соглашение по диабетической стопе* / составлен Международной рабочей группой по диабетической стопе. – М.: Берег, 2000. – 96 с. 4. *Особенности диагностики и лечения диабетических поражений стоп* / И.В. Гурьева, И.В. Кузина, А.В. Воронин [и др.] // *Хирургия*. – 1999. – №10. – С. 39–43. 5. *Подпратов С.С.* Эффективность повторного хирургического лечения больных с диабетической стопой / С.С. Подпратов // *Клінічна хірургія*. – 2000. – № 5 - С. 24 -25. 6. *Царюк Ю.С.* Лікування гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет із використанням озонотерапії / Ю.С. Царюк // *Буковинський медичний вісник*. – 2007. – № 1. – С. 88-91. 7. *Armstrong D.G.* Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic / D.G. Armstrong, L.B. Harkless // *J. Foot Ankle Surg.* – 1998. – № 6. – P. 460–466. 8. *Failure of reducing lower extremity amputations in diabetic patients: results of two*

subsequent population based surveys 1990 and 1995 in Germany / H. Stiegler, E. Standl, S. Frank [et al.] // *VASA*. – 1998. – V.27. – P. 10-14. 9. *The Foot in Diabetes*, 3d Ed. / A.J.M. Boulton, H. Connor, P. Cavanagh (eds) // J. Wiley & Sons. Inc. – 2000. – P. 364.

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ СТОПИ ШАРКО ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

П. М. Зам'ятин, Ю. В. Іванова, Р. Р. Османов

Резюме. У роботі представлено дані про синдром діабетичної стопи. Розглянуто питання стосовно факторів ризику розвитку діабетичної виразки стопи, представлено класифікацію з виділенням стадійності захворювання. Особливу увагу приділено профілактиці і лікуванню хворих при стопі Шарко.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, стопа Шарко.

UP-TO-DATE PRINCIPLES OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF SHARKO FOOT IN DIABETES

P. M. Zamyatin, Y. V. Ivanova, R. R. Osmanov

Abstracts. The data about diabetes foot have been represented. The questions of risk factors of diabetes ulcers have been discussed. Classification of diabetes foot according to the stages of disease have been proposed. Special attention has been given to prophylaxis and treatment of patients with diabetes foot.

Key words: syndrome of diabetes foot, Sharko foot.

Institute of General and Urgent Surgery of Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kharkiv)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.134-136.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – д. мед. н В. П. Польовий

© П. М. Зам'ятин, Ю. В. Іванова, Р. Р. Османов, 2010

УДК 616-035.1:616.33-002

Є. П. Маслова*
 Ю. М. Ілляшенко**
 Д. В. Маслов***
 О. О. Калмиков*

РОЛЬ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ В РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ТРАВНОГО ТРАКТУ ТА ПАРОДОНТУ

*Харківський національний медичний університет, **Військово-медичний клінічний центр північного регіону ГВМУ МОУ, ***Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету

Ключові слова: хронічний гастрит, виразкова хвороба цибулини дванадцятипалої кишки, інфекція, *Helicobacter pylori*, ерадикація, метрогіл дента.

Резюме. Наведено дані літератури та власні спостереження. Проаналізовано результати обстеження 30 хворих, які знаходилися на лікуванні в гастроентерологічному відділенні військового шпиталю міста Харкова. Лікування пацієнтів з хронічним антральним гастритом та виразковою хворобою цибулини дванадцятипалої кишки проводилося різними схемами. Приведені дані обстеження підтвердили літературні відомості щодо розповсюдження *H. pylori* у порожнині рота. Застосування пасти метрогіл дента привело до ерадикації *H. pylori* у порожнині рота.

Вступ

Сьогодні у фахівців вже не викликає сумнівів факт, що бактерія *H. pylori* причетна до розвитку хронічного гастриту (ХГ), виразкової хвороби (ВХ), аденокарциноми. Інфікованість гелікобактеріями може спричинити широкий спектр різноманітних патологічних процесів. Так, доведено, що причиною 95 % виразок дванадцятипалої кишки (ДПК) та більш ніж 50 % виразок шлунку є *H. pylori*. Розвинені країни світу проводять ефективну боротьбу з гелікобактеріозом, що супроводжується зменшенням його розповсюдженості, зниженням частоти захворювань [1, 2]. Разом із цим, останніми роками все частіше з'являються роботи, в яких доводять роль гелікобактерій в ураженні органів, що не належать травній системі [3]. В результаті багатьох досліджень встановлено, що діапазон позашлункових проявів гелікобактерної інфекції надзвичайно широкий і включає судинні [4], автоімунні [5], шкірні захворювання [6], хворобу Паркінсона [7] тощо. *H. pylori*, який виявляється в зубних каміннях та у ясневих кишнях, може обумовлювати хвороби пародонта. За останні десять років увагу вчених привертає питання ротавірусної інфекції. Згідно даним різних авторів, ротавірусна інфекція становить від 35 % до 75 % випадків кишкової інфекції (КІ) та має тенденцію до збільшення. Між тим, автори вказують, що 60 % - 70 % випадків ротавірусної інфекції зустрічається як мікстпатологія травного тракту, обумовлена поєднанням ротавірусів з умовно-патогенними бактеріями [8].

Присутність *H. pylori* в зубних відкладеннях, що знаходяться на емалі зубів та ясневих кишнях, може бути періодичним та обумовленим езофагальним рефлюксом. Бактерії сприяють збільшенню диметилсульфіду та сірководню в порожнині рота, що виділяється у видихуваному повітрі. Хворі скаржаться на неприємний запах із рота. За даними ВООЗ, близько 80 % людей мають захворювання пародонту. Характер патологічного процесу, частіше за все, запальний, але може бути дистрофічним. Антихелікобактерна терапія при ХГ та ВХ ДПК включає: напівсинтетичні пеніциліни, макроліди та нітромадазоли. Однак, вивчення нових схем антибактеріальної терапії показало, що *H. pylori* має виражену резистентність до антибактеріальних препаратів. Згідно останніх досліджень, резистентність *H. pylori* до кларитроміцину становить 22,6 % [9].

Група нітромадазолів має широке застосування при КІ. Ці препарати мають бактерицидний ефект. Метронідазоли порушують реплікацію ДНК та синтез білків у мікробній клітині; інгібують тканинне дихання.

Мало уваги приділяється вивченню поширення *H. pylori* серед військовослужбовців. Психологічні та фізичні навантаження, соціальні взаємовідносини, перебування у польових умовах зменшує імунну резистентність. Військовослужбовці тривалий час користуються спільним посудом в їдальнях, що може стати фактором поширення *H. pylori* серед здорових осіб.

Мета дослідження

Вивчити особливості перебігу хронічного антрального гастриту (ХАГ) та ВХ ДПК серед військовослужбовців строкової служби та офіцерського складу, розповсюдження *H. pylori* у порожнині рота, а також патогенетичне лікування цих груп хворих.

Матеріал і методи

У роботі приведені дані, які отримано в результаті спостереження хворих на ХАГ та ВХ цибулини ДПК в період загострення. Дослідження проводилися в гастроентерологічному відділенні військово-медичного клінічного центру північного регіону.

Всього обстежено 30 пацієнтів. Офіцерів – 15 чоловік, солдатів строкової служби – 15 чоловік. Середній вік пацієнтів – $32,2 \pm 0,5$ роки. Перебіг захворювання від 6 місяців до 5 років, загальне число хворих на ХАГ – 20 чоловік (66,6 %) – офіцерів 15 (75 %), солдатів 5 чоловік (25 %). Хворих на ВХ ДПК 10 чоловік: офіцерів – 7 чоловік (70 %), солдатів – 3 чоловіка (30 %) від загального числа хворих на ВХ.

Діагноз підтверджувався рентгенологічно. Усім хворим проводилася фіброгастроуденоскопія (AULC) у динаміці лікування. Ендоскопічне обстеження проводилося ендоскопом «Олімпус-Р30», що дозволило візуально оцінювати функціональні порушення слизової оболонки, так і провести морфологічне обстеження шлунка та ДПК. Частині хворих проведено гістологічне дослідження біоптатів. У хворих брали 2-3 біоптати з антрального та фундального відділів шлунка та цибулини ДПК. Біоптати поміщали у 10 % розчин формаліну. Для виявлення мікроорганізмів зрізи фарбували за методом Романовського-Гімзи.

Усім хворим проводилося дослідження *H. pylori* у порожнині рота. Вранці хворі не проводили гігієну рота, зондом з ясневої кишені брали мазок, поміщали в стерильну пробірку з 0,5 мл фізіологічного розчину. В бактеріологічній лабораторії методом полімеразної ланцюгової реакції визначали *H. pylori*. Ця реакція дозволяє розмножити ДНК *H. pylori*. Потім методом електрофорезу виділяли *H. pylori*. У 27 хворих (90 %) у порожнині рота виявлена *H. pylori*.

Кислотність шлунка визначали методом вивчення урорепсину в сечі хворих. У результаті оцінки кислотності шлунка встановлено: гіперацидність виражена – у 10 пацієнтів (33,3 %), гіперацидність помірна – у 5 пацієнтів (16,7 %), нормальна кислотність – у 6 пацієнтів (20 %), гіпоацидна кислотність – у 9 пацієнтів (30 %). Обстеження на наявність *H. pylori* виявило позитивний результат у 53 % хворих.

З анамнезу хворих встановлено: в 13 солдатів строкової служби, що становило 86,6 %, перші симптоми захворювання з'явилися через 4 – 6 місяців служби, 2 пацієнта мали ХГ до призову в лави Української армії. Сезонність захворювання мали 90 % хворих. У 100 % хворих – астеновегетативний синдром, нічний біль – у 25 % хворих, біль в епігастральній області – у 9 %, біль у правому підребер'ї – у 2 %, у 6 % хворих біль був мало вираженим або відсутнім, печія – в 42 %, відрижка – в 10 % пацієнтів. Роздратованість – в 95 %, порушення сну – в 17 % хворих, зниження працездатності – в 73 % хворих. Неприємний запах з рота – в 27 пацієнтів (90 %) хворих.

Методом ендоскопії у 20 пацієнтів підтверджено ХАГ, у 10 пацієнтів підтверджено виразку ДПК (у 60 % - дефект слизової оболонки менше 5 мм, у 40 % хворих дефект був більше 5 мм в діаметрі).

Обговорення результатів дослідження

Усім пацієнтів розподілено на 2 групи. Перша (основна) група включала 15 хворих. Усім хворим призначалася схема лікування, до якої входили: де-нол по 2 таблетки (240 мг) 2 рази на день після їжі – 7 днів; кларитроміцин по 500 мг 2 рази на день після їжі – 7 днів; рабенпрозол по 20 мг 2 рази на день за 1 годину до їжі – 7 днів; натще, після гігієни порожнини рота, яка включала чистку зубів та полоскання рота розчином соди наносилася на ясна гель-паста «Метрогіл дента» 2 рази на день протягом 7 днів. «Метрогіл дента» – це комбінований протимікробний препарат для лікування і профілактики інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. У своєму складі препарат має 2 активні інгредієнти: метронідазол чинить антибактеріальну дію по відношенню до найпростіших та анаеробних бактерій, хлоргексидин – антисептик, активно діє проти вегетативних форм та грамнегативних мікроорганізмів. Метронідазол взаємодіє з ДНК клітин мікроорганізмів, інгібує синтез їх нуклеїнових кислот, який приводить до загибелі бактерій.

Друга група (контрольна) – 15 чоловік. Усім хворим призначена «потрійна терапія» - де-нол по 2 таблетки (240 мг) 2 рази на день після їжі – 7 днів; кларитроміцин по 500 мг 2 рази на день після їжі – 7 днів; рабенпрозол по 20 мг 2 рази на день за 1 годину до їжі – 7 днів.

Ефект ерадикації *H. pylori* оцінювався після повторної ендоскопії та повторної полімеразної ланцюгової реакції.

Після семи днів прийому схем препаратів встановлено в 11 пацієнтів (73,3 %) основної групи зменшилися суб'єктивні скарги. За цей же термін у пацієнтів контрольної групи самопочут-

тя поліпшилося в 16 % пацієнтів. Неприємний запах із рота зник у 100 % хворих, що застосовували у лікуванні гель-пасту «Метрогіл дента». Контрольне дослідження підтвердило 100 % зникнення *H. pylori* в порожнині рота.

Після 10 діб при контрольній AULC у 55 % пацієнтів основної групи відбулося рубцювання виразкового дефекту. У контрольній групі рубцювання відбулося у 25 % хворих.

Через 14 діб у 85 % хворих основної групи зменшилися суб'єктивні скарги, рубцювання виразкового дефекту відбулося у 76 % пацієнтів. За цей же термін у контрольній групі рубцювання виразкового дефекту в 37 % хворих, а поліпшення самопочуття в 50 % хворих. У двох пацієнтів основної групи виразковий дефект зменшився. У контрольній групі виразковий дефект не зменшився в 5 пацієнтів (33,3 %).

Після 18 діб лікування в 100 % хворих основної групи, де в курс лікування входив «Метрогіл дента», спостерігалось рубцювання виразкового дефекту. У пацієнтів контрольної групи рубцювання виразкового дефекту відмічалось в 76 % хворих.

Висновки

1. Застосування гель-пасти «Метрогіл дента», що входив до схеми лікування хронічного антрального гастрита та ВХ ДПК, привело до зникнення хелікобактерної інфекції в порожнині рота.

2. «Метрогіл дента» поліпшує цитопротекторні властивості слизової оболонки.

3. Застосування пасти «Метрогіл дента» рекомендовано не тільки в активну фазу захворювання, але й з метою профілактики захворювань пародонту.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є оцінка ефективності запропонованої терапії в аспекті протирецидивного лікування хронічного антрального гастриту та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

Література. 1. *Особливості* діагностики, перебігу та лікування пілоричного гелікобактеріозу у дітей / С. Л. Няньковський, М. Ф. Денисова, О. С. Івахненко [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 1. — С. 65–71. 2. *Бабак О. Я.* Гелікобактеріоз: проблема інфекціоніста чи гастроентеролога? / О. Я. Бабак // Сучасні інфекції. — 2000. — № 1. — С. 65–69. 3. *Sherman P. M.* Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents / P. M. Sherman, Zin F. Y. // *Can. J. Gastroenterol.* — 2005. — № 7. — P. 421–426. 4. *Eradication of Helicobacter*

pylori infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension / A. Migneco, V. Ojetti, L. Speccia [et al.] // *Helicobacter.* — 2003. — № 8 — С. 585–589. 5. *Bakos N.* Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria / N. Bakos, M. Hillander // *Int. J. Dermatol.* — 2003. — № 42. — P. 613–615. 6. *Влияние на течение атопического дерматита у взрослых инфекции Helicobacter pylori* и схемы ее эрадикации / Т. В. Соколова, И. И. Ахметов, Т. Я. Тарарак [и др.] // *Consilium Medicum.* — 2004. — № 1. — С. 3–6. 7. *Altshuler E. A.* Association of *Helicobacter pylori* infection and Parkinson's disease already proposed / E. A. Altshuler // *Acta Neurol. Scand.* — 2000. — № 100. — С. 122–128. 8. *Кирсанова Т. А.* Клинико-лабораторные критерии диагностики ротавирусной моно- и микстинфекции у детей / Т. А. Кирсанова // *Медицина сегодня и завтра.* — 2006. — № 3-4. — С. 109–111. 9. *Бардах Л. Б.* Хронічний гастрит з ерозіями, особливості перебігу та лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / Л. Б. Бардах. — Київ, 2008. — 19 с.

РОЛЬ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА И ПАРОДОНТА

*Е. П. Маслова, Ю. Н. Ильяшенко,
Д. В. Маслов, А. А. Калмыков*

Резюме. Приведены данные литературы и собственные наблюдения. Проанализированы результаты обследования 30 больных, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении военного госпиталя города Харькова. Лечение пациентов с хроническим антральным гастритом и язвенной болезнью луковицы двенадцатиперстной кишки проводилось разными схемами. Приведенные данные обследования подтвердили литературные сведения о распространении *H. pylori* в полости рта. Применение пасты метрогил дента привело к эрадикации *H. pylori* в полости рта.

Ключевые слова: хронический гастрит, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикация, метрогил дента.

ROLE OF HELICOBACTER INFECTION IN DEVELOPMENT OF DISEASES OF THE DIGESTIVE TRACT AND PARODONTITIS

*Ye. P. Maslova, Yu. N. Ilyashenko,
D. V. Maslov, O. O. Kalmykov*

Abstract. Own observations and bibliographic review were cited in the article. The results of investigation of 30 patients undergone the course of therapy in gastroenterological department of Kharkiv military hospital were analyzed. The course of treatment of patients with chronic antral gastritis and peptic ulcer of the duodenum bulb was carried out by different schemes. Presented data of investigation approved literature information as to *H. pylori* prevalence in oral cavity. The usage of Metrogil Denta paste resulted to the eradication of *H. pylori* in oral cavity.

Key words: chronic gastritis, peptic ulcer of the duodenum bulb, *Helicobacter pylori*, eradication, Metrogil Denta.

**Kharkiv National Medical University
Military Medical Clinical Centre of the North region of
IMMB of Ukraine
Research Institute of occupational diseases**

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.137-139.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. О. Б. Бєліков

© С. П. Маслова, Ю. М. Ілляшенко, Д. В. Маслов, О. О. Калмыков, 2010

УДК 616.71 - 007.234 - 08

О. В. Глубоченко¹
В. Г. Глубоченко¹
Т. В. Захарчук²

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

² Комунальна медична установа "Шістська клінічна лікарня", м. Чернівці

Ключові слова: остеопороз, лікування.

Резюме. У статті представлено огляд літератури щодо сучасних аспектів лікування остеопорозу.

Остеопороз – найбільш розповсюджене метаболічне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектури кістки з наступним підвищенням її крихкості і збільшенням ризику переломів. За оцінками експертів ВООЗ, саме остеопороз посідає провідне місце серед захворювань кістково-м'язової системи та вважається однією з найбільш суттєвих проблем охорони здоров'я. В останні десятиріччя ця проблема набула особливого змісту в результаті різкого збільшення в популяції кількості людей похилого і старечого віку, зокрема жінок в менопаузальному періоді життя [3, 4]. Мільйони людей в усьому світі страждають від спричинених остеопорозом переломів. Очікується, що у зв'язку зі змінами демографічної ситуації та постійним зростанням популяції людей похилого віку впродовж наступних 50 років поширеність переломів стегна зростатиме до 2,6 мільйонів в 2025 році та 4,5 мільйонів — в 2050 році [25].

Основними завданнями лікуваннями остеопорозу є: 1. Сповільнення або зупинка втрати кісткової маси (в ідеалі її приріст); 2. Попередження виникнення нових переломів кісток; 3. Нормалізація процесів кісткового ремоделювання; 4. Зменшення больового синдрому, збільшення рухової активності; 5. Покращання якості життя пацієнта.

Виділяють три основних напрями лікування остеопорозу:

1. Етіологічний напрям (лікування основного захворювання при вторинному остеоартрозі або відміна препаратів, які негативно впливають на метаболізм кісткової тканини).

2. Патогенетичний напрям (лікування спрямоване на нормалізацію процесів кісткового ремоделювання – стимуляція утворення кісткової тканини і пригнічення підвищеної кісткової резорбції).

3. Симптоматичний напрям (усунення больового синдрому).

Патогенетичну терапію остеопороза забезпечують препарати трьох груп [1, 3, 7]:

1. Засоби, що переважно знижують резорбтивні процеси в кістковій тканині (антирезорбенти): бісфосфонати, кальцитоніни, естрогени, селективні модулятори естрогенних рецепторів (СМЕР).

2. Препарати, що посилюють утворення кісткової тканини: фрагменти (1-34, 1-38) синтетичного паратиреоїдного гормону, фторіди, анаболічні стероїди, андрогени, соматотропний гормон.

3. Препарати, які діють багатопланово на процеси кісткового ремоделювання: стронцію ренелат, вітамін Д і його активні метаболіти, оссеїн-гідроксіапатитний комплекс, іпріфлаван.

Зупинимось більш детально на характеристичі основних груп препаратів. **Бісфосфонати** – синтетичні похідні фосфонових кислот, вони інгібують активність остеокластів і потенціюють антирезорбтивні фактори. До групи бісфосфонатів відносять етідронат (ксідіфон), клодронат (бонифос), памідронат (аредія), алендронат (фосамакс), ібадронат, золедронова кислота (акласта), ризедронат (актонель). На сучасний момент найчастіше застосовуються в лікуванні алендронат (фосамакс), ібадронат (бонвива), золедронова кислота (акласта), ризедронат (актонель) [3].

Перші дослідження дії бісфосфонатів на кісткову тканину були розпочаті ще 30 років тому, а застосування їх в лікуванні остеопорозу відбулося впродовж 10 останніх років. Етідронат (ксідіфон), клодронат (бонифос), памідронат (аредія) в основному рекомендується застосовувати для корекції гіперкальцемії остеолітичного характеру, зумовленої метастатичними злоякісними пухлинами та для лікування хвороби Педжета. За антирезорбтивною активністю бісфосфонати розташовуються наступним чином етідронат, клодронат, памідронат, алендронат, ібадронат, золедронова кислота, ризедронат. Причому, наприклад, активність золедронової кислоти в 10000 разів

перевищує активність першого представника - етідроната. На теперішній час бісфосфонати розглядаються як препарати першої лінії в лікуванні остеопорозу [1, 4, 7]. Найбільшими 3 і 5 річними рандомізованими дослідженнями останніх років з дослідження ефективності алендроната були FOSIT (багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, яке включало 1908 постменопаузальних жінок з остеопорозом, які впродовж місяця щоденно отримували 10 мг алендроната) та FIT (багатоцентрове рандомізоване дослідження 2027 жінок, які отримували 5 та 10 мг алендроната впродовж 3 років). Прийом алендронату підвищував мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у всіх ділянках виміру: від 5,4% в шийці стегна, до 13,7% у хребті, а також вірогідно знижував частоту переломів хребта (на 47%), стегна (на 51–56%), передпліччя (на 48%), у 64% хворих зменшувалось прогресування деформації хребців [22]. В рандомізованих дослідженнях було доведено, що прийом 70 мг алендроната один раз на тиждень забезпечує терапевтичну еквівалентність щоденної дози препарату 10 мг, краще переноситься і є зручний в застосуванні [42, 50]. Небажані явища зі сторони верхніх відділів ШКТ (езофагіти, ерозії, геморагії, гастрит, виразка шлунка) виникали при застосуванні 70 мг алендроната значно рідше [42].

Стосовно ібандроната одним із найбільших досліджень є рандомізоване дослідження MOBILE, яке проводилося з метою порівняння ефективності і безпеки перорального прийому ібандроната 1 раз на місяць та щоденного прийому 2,5 мг препарату. Через 12 місяців середні показники МЩКТ в поперековому відділі збільшилися на 4,3% при пероральному прийомі препарату по 50 мг 2 дні підряд щомісяця, на 4,1% при прийомі 100 мг 1 раз/міс, на 4,9% — 150 мг 1 раз/міс та на 3,9% — при прийомі 2,5 мг щоденно [35, 46].

Дослідження MOTION, проведеними в кінці однорічної терапії, доведена еквівалентність ефективності прийому ібандронату щотижня в дозі 70 мг і щомісячного 150 мг [37]. У дворічному дослідженні DIVA продемонстрована ефективність використання ібандроната для лікування постменопаузального остеопороза у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій (по 2 мг кожні 2 місяці або по 3 мг кожні 3 місяці). Переносимість ін'єкційної форми ібандронату була подібною до його перорального прийому, але при внутрішньовенному введенні частіше зустрічався так званий грипopodobний синдром (4,9%), що виникав при першому прийомі препарату [33].

У трирічному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні HORIZON 7765 жінок

з постменопаузальним остеопорозом були проліковані золендроновією кислотою (5 мг внутрішньовенно раз на рік). Лікування призвело до зниження ризику переломів хребців за даними рентгеноморфометрії, та зниженню ризику переломів стегна на 41% [38]. Слід зазначити, що у цих осіб, частіше ніж у групі плацебо, виявляли такий побічний ефект дії препарату як миготливу аритмію. Введення золендроновією кислоти один раз на рік не викликало збільшення частоти виникнення такого ускладнення як остеонекроз нижньої щелепи [32, 38].

В систематичному огляді 2008 року з оцінки ефективності ризендроната стосовно зниження ризику переломів, були наведені позитивні результати застосування цього препарату в дозі 2,5 мг та 5 мг/добу впродовж року [46]. Значна ефективність при лікуванні ризендронатом остеопорозу була також продемонстрована і в інших дослідженнях серед дорослих [12, 40], та дітей з *osteogenesis imperfecta* [10].

Необхідно також акцентувати увагу і на можливих побічних діях бісфосфонатів, що варто враховувати при виборі контингенту хворих для лікування цими препаратами. Є декілька повідомлень щодо збільшення частоти фібриляції передсердь при лікуванні бісфосфонатами [17, 38], розвитку гострого артрити [52], розвитку остеонекрозу щелепи (але у більшості пацієнтів у яких констатували це ускладнення передували цьому стоматологічні маніпуляції) [27, 32]. При пероральному прийомі можуть виникати помірні шлунково-кишкові розлади, такі як діарея, нудота, метеоризм, болі в животі, які спостерігаються у 2-10% випадків, деякі амінобісфосфонати, зокрема алендронат, інколи можуть спричиняти розвиток езофагіту [49]. Частота побічних ефектів збільшується, якщо:

- бісфосфонати призначаються при рефлюкс-езофагіті та подібних станах;
- пацієнт приймає препарат, запиваючи малою кількістю води (рекомендовано мінімум 200 мл);
- пацієнт приймає препарат в горизонтальному положенні (рекомендовано знаходитись у вертикальному положенні 30-40 хв після застосування препарату);
- пацієнт продовжує приймати препарат після появи симптомів езофагіту [3].

З обережністю треба застосовувати препарати при порушенні функції нирок. Внутрішньовенне введення бісфосфонатів може індукувати тимчасові фазні реакції з лихоманкою, болем у кістках і м'язах, які послаблюються і зникають при подальших курсах лікування. Одночасно з бісфосфонатами необхідно призначати постійний при-

йом кальцію 500–1000 мг/добу (з їжею або додатково) та вітаміну D 800 МЕ/добу.

Стронцію ранелат є препаратом нового покоління, який складається з двох атомів стабільного стронцію і органічної ранелевої кислоти. Препарат володіє подвійними ефектом на кісткову тканину: має антирезорбтивну дію та стимулює кісткоутворення [20]. Стронцію ранелат має унікальну здатність регенерувати кістку завдяки роз'єднанню процесів кісткоутворення і резорбції. Результати експериментальних *in vitro* досліджень свідчать, що стронцію ранелат збільшує синтез колагену в остеобластах, стимулює реплікацію клітин-попередників остеобластів, приводячи до утворення кістки, і діє як на преостеокласти, сприяючи зменшенню їх диференціації і реплікації в остеобласти, так і на зрілі остеокласти – приводячи до збільшення їх апоптозу [39, 48].

Дослідженнями встановлено що: стронцію ранелат зменшує диференціацію і знижує резорбтивну активність остеокластів за рахунок підвищення експресії остеопротегерину (OPG); стронцію ранелат пригнічує експресію RANKL (ліганд рецептора-активатора ядерного фактора κB), завдяки чому також знижується активність і диференціація остеокластів; стронцію ранелат збільшує апоптоз остеокластів через вплив на кальційчутливі рецептори; вплив стронцію ранелата на диференціацію остеобластів відбувається завдяки його агоністичному впливу на кальційчутливі рецептори, що призводить до стимуляції кісткоутворення; стронцію ранелат збільшує відповідь остеобластів також за допомогою інших катіончутливих рецепторів [7, 10, 13, 28, 39, 48].

Таким чином, стронцію ранелат взаємодіє з кісткою як із живою тканиною, завдяки чому досягається його висока ефективність у запобіганні переломів.

Проведені рандомізовані дослідження (STRATOS, PREVOS, SOTI, TROPOS), які підтвердили ефективність стронцію ранелату для профілактики і лікування остеопорозу. Для інтегральної оцінки ефективності ранелата стронція був здійснений Кохрановський метааналіз цих досліджень, який засвідчив зниження ризику переломів хребців на 37% та на 14% зниження периферичних переломів через три роки щоденного його прийому [43]. Також досліджено вплив препарату на мінералізацію кісткової тканини. Так, при гістоморфологічних дослідженнях біоптатів з крила вздохвинної кістки, проведених в різних клінічних дослідженнях, не було виявлено ознак остеомаліції або будь-яких дефектів мінералізації, зокрема не знайдено збільшення товщини остеоїда або затримки первинної мінералізації [31].

На базі Українського Ревматологічного Центру проведено дослідження з вивчення впливу стронцію ранелату на мінеральну щільність кісткової тканини та вертебральний больовий синдром у жінок з остеопорозом в постменопаузальному періоді. Отримані результати довели ефективність стронцію ранелату в зниженні вертебрального больового синдрому, підвищення якості життя та підвищення МЦКТ у цієї категорії хворих. Ці дані повністю співпадають з результатами міжнародних досліджень. Рекомендована добова доза становить 2 г стронцію ранелату (1 однодозовий пакет, вміст якого перед застосуванням розчиняють у склянці води). Стронцію ранелат рекомендується приймати перед сном, бажано не раніше ніж через 2 год після прийому їжі. Препарат треба призначати зі сполуками кальцію і вітаміну D при їх недостатньому вживанні з продуктами [7].

Новими Європейським рекомендаціями з діагностики та лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді стронцію ранелат розглядається як препарат першого ряду з найбільш доведеною ефективністю у попередженні як переломів хребців, так і невертебральних переломів, незалежно від переломів в анамнезі та інших факторів ризику.

Застосування паратгормону. Фізіологічна дія паратгормона (ПТГ) базується на стимуляції формування кісткової тканини методом прямого впливу на остеобласти. Опосередковано він збільшує кишкову абсорбцію і каналцеву реабсорбцію Ca^{2+} , а також екскрецію фосфатів нирками. У великих дозах ПТГ має катаболічний ефект на кістку, що підтверджується масивною редукцією кортикальної кістки при первинному гіперпаратиреозі, проте у малих дозах за умов переривчастого використання в режимі лікування ПТГ виявляє парадоксальний анаболічний ефект [8]. Інтермітуючі дози терипаратиду на відміну від постійного введення ПТГ стимулюють кісткоутворення за рахунок збільшення кількості й активності остеобластів. Таким чином, ПТГ займає окрему нішу в переліку середників лікування тяжкого ОП, коли необхідне швидке відновлення кісткової маси [41]. Вагомі дослідження щодо застосування ПТГ для лікування остеопорозу проводяться з 1980 року. На даний момент отримані дані щодо позитивного впливу на кістку трьох медичних препаратів на основі паратиреоїдного гормону: ПТГ 1-34 (Терипаратид), ПТГ 1-84, аналога ПТГ-подібного пептиду (Семипаратид) [47].

Одне з останніх рандомізованих досліджень EFOS 1645 жінок в постменопаузальному періоді з 8 європейських країн із важким ступенем остеопорозу, які отримували щоденну ін'єкцію тире-

паратиду протягом трьох років засвідчило позитивний вплив препарату на перебіг остеопорозу [16]. При експериментальному глюкокортикоїдному остеопорозі доведена значна лікувальна дія терипаратиду [2].

На фоні лікування ПТГ можливі транзиторні епізоди гіперкальціємії або гіперкальціурії, які легко ліквідуються шляхом відміни препаратів кальцію. Таким чином, терипаратид рекомендується при тяжких формах постменопаузального остеопорозу, лікуванні важкого остеопорозу у чоловіків та у пацієнтів, що мають високий ризик переломів при неефективності попередньої терапії. Препарат призначають по 20 мкг на добу підшкірно.

Кальцитоніни. Історія застосування кальцитонінів для лікування остеопорозу становить більше 30 років. Основний механізм дії кальцитоніна - це гальмування кісткової резорбції за рахунок зменшення кількості остеокластів та первинного пригнічення остеокластичної активності, що в свою чергу призводить до гіпокальціємії. Кальцитонін також володіє вираженим аналгетичним ефектом, який пов'язаний із його дією на метаболізм серотоніна, моноамінов в ЦНС та підвищенням рівня бета-ендрофінів [15].

Найбільше розповсюдження в Європі отримав препарат кальцитоніна лосося – міакальцик. Препарат вводиться підшкірно, внутрішньом'язево або у вигляді назального аерозоля.

В більшості рандомізованих дослідженнях з ефективності кальцитоніна в лікуванні і профілактиці постменопаузального та сенільного остеопорозу наголошується, що застосування ін'єкційної форми цього препарату в дозі 100 Од або в інтраназальній формі в дозі 200 Од впродовж 1-5 років призводить до збільшення МЩКТ в поперекових хребцях на 1-3% від вихідного рівня, в той час як в контрольній групі пацієнти втрачали 3-6% маси кістки [15].

Двома найбільшими рандомізованими дослідженнями по міакальцику – PROOF і QUEST - доведено, що кальцитонін лосося зменшує ризик виникнення переломів тіл хребців, покращує якість кістки (обстеження проведено за допомогою МРТ) більшою мірою, ніж збільшує МЩКТ [24].

Враховуючи високу вартість цього лікування, доцільно застосовувати інтермітуючу схему призначення препарату (100 Од в/м через день впродовж 2-3 місяців, 2-3 місячна перерва; при використанні спрею – по 200 Од щоденно – 6-8 тижнів, двомісячна перерва). Тривалість лікування становить 2-3 роки [25].

Препарати кальцитоніна не можуть бути рекомендовані для профілактики первинного, в тому

числі постменопаузального остеопорозу, так як досліджень з цього приводу не проводилося. Також не отримано переконливих доказів щодо зниження ризику позахребцевих переломів при прийомі цього препарату. Міжнародними рекомендаціями назальний спрей кальцитоніну вважається препаратом другого ряду для лікування встановленого постменопаузального остеопорозу, кортикостероїдного остеопорозу і остеопорозу в чоловіків. Кальцитонін є препаратом вибору у пацієнтів з гострими болями в спині при компресійних переломах на фоні остеопорозу [1].

Замісна гормональна терапія. Дефіцит естрогенів вважається основним фактором ризику остеопорозу. Вперше в 1940-1941 рр. ендокринолог F. Albright з м. Чикаго запропонував застосовувати естрогени для профілактики і лікування остеопорозу при естрогенодефіцитних станах. З того часу виконана велика кількість досліджень, які підтвердили ефективність гормональної терапії для лікування і профілактики остеопорозу. Естрогени гальмують підвищення метаболізму кісткової тканини, яке було спричинене менопаузою, та запобігають втраті кісткової маси всього скелета незалежно від віку і тривалості лікування. Відомо, що протективний ефект естрогенів на МЩКТ закінчується в момент закінчення терапії [2].

В одному з останніх відкритих проспективних рандомізованих досліджень, де жінки у постменопаузі приймали гормонзамісну терапію впродовж 10 років, спостерігалось прогресивне збільшення МЩКТ у хребті, з піком збільшення кісткової щільності у стегні після 5 років гормонотерапії. Після відміни терапії відмічено поступове зниження МЩКТ – від 3 до 6% у перший рік [11]. Інші результати рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень також свідчать про те, що естрогени знижують ризик розвитку вертебральних та невертебральних переломів (у тому числі переломів стегнової кістки) приблизно на 30%, незалежно від вихідних значень МЩКТ.

Разом з тим, результати досліджень Національного інституту здоров'я США (Women's Health Initiative — WHI) засвідчують, що ризики, які виникають при тривалій замісній гормональній терапії, перевищують користь від неї. Зокрема, під час комбінованого прийому кон'югованих естрогенів і прогестерону підвищується на 30% ризик розвитку ІХС та раку молочної залози та на 40% інсульту. Обговорюється питання, якою мірою користь замісної гормональної терапії іншими естрогенами й прогестинами у жінок у постменопаузальному періоді більш молодшого віку перевищує її ризик; з цього питання, на жаль, досі не проведено плацебо-контрольованих досліджень з

безпеки такого тривалого лікування. З цього приводу, замісну гормональну терапію більше не рекомендують використовувати як засіб першої лінії для профілактики та лікування остеопорозу, що зокрема зазначено і в останніх рекомендаціях асоціації ревматологів України [6, 51].

Препарати кальцію і вітаміну Д та його метаболітів.

У більшості клінічних рекомендацій стверджується, що адекватне вживання кальцію з їжею сприяє підтриманню достатньої щільності кісткової тканини, посилює антирезорбтивний ефект естрогенів на кістки і є важливою складовою частиною лікування і профілактики остеопорозу [1, 6, 19, 25]. Хворим на остеопороз рекомендується вживати щонайменше 1000 мг/добу кальцію, 800 МО вітаміну Д та 1 г/кг маси тіла білка на добу [3, 6, 8].

Солі кальцію характеризуються значним профілем безпеки. Найрозповсюдженіший побічний ефект – метеоризм, частіше спостерігається при прийомі карбонату, рідше – цитрату кальція. Прийом кальцію у дозі до 2500 мг/добу в цілому не асоціюється з ризиком каменеутворення. Ризик каменеутворення в нирках збільшується при використанні препаратів кальцію на порожній шлунок. Для мінімізації побічних ефектів і покращання всмоктування препарати кальцію треба приймати під час або зразу після їжі [19]. Монотерапія кальцієм характеризується слабкими клінічними можливостями у профілактиці і комплексній терапії остеопорозу, ніж у комбінації з вітаміном Д. Саме тому для потенціювання клінічного ефекту і покращання всмоктування солі кальцію необхідно поєднувати з препаратами вітаміну Д [1].

Деякими останніми дослідженнями було доведено, що тривалий прийом кальцію (без вітаміну Д) сприяє підвищенню ризику загострення серцево-судинних захворювань і виникненню інфаркту міокарда [23], але цей факт потребує подальших досліджень і підтверджень.

Теорія лікування остеопорозу вітаміном Д ґрунтується на його здатності збільшувати абсорбцію кальцію у травному каналі і таким чином запобігати викликаній паратиреоїдним гормоном кістковій резорбції. В клінічній практиці частіше застосовуються два синтетичні метаболіти вітаміну Д — кальцитріол і альфакальцидол. Альфакальцидол є біохімічним попередником кальцитріолу. Перевага альфакальцидолу перед кальцитріолом полягає в тому, що для прояву специфічної дії в організмі він потребує гідроксилювання в печінці з утворенням вже натуральної для організму форми — кальцитріолу. Альфакальцидол суттєво не впливає на абсорбцію кальцію до перетворення його на кальцитріол, а швидкість

даної реакції регулюється фізіологічними потребами організму, що запобігає розвитку гіперкальціємії та кальціурії [3, 46].

Застосування альфакальцидолу (Альфа-Д3-Тева) має патогенетичне обґрунтування і доказову базу рівня А (мета-аналізи) по відношенню попереджень переломів у пацієнтів похилого віку з первинним остеопорозом, а також глюкокортикоїдним остеопорозом та остеопорозом на фоні іммобілізації. Активні метаболіти вітаміну Д (Альфа-Д3-Тева) особливо ефективні для попередження переломів у хворих зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації і діють в загальній популяції статистично краще, ніж холекальциферол [1]. Активні метаболіти вітаміну Д (альфакальцидол, кальцитріол) призначаються також в складі комбінованої терапії з бісфосфонатами. При призначенні активних метаболітів необхідно забезпечити вживання кальцію не менше 500 мг/добу [1].

Іпріфлавін (остеохін) - синтетичне похідне флавоноїдів рослинного походження. Доведено, що іпріфлавін пригнічує кісткову резорбцію шляхом як прямого впливу на остеокласти, так і за рахунок посилення секреції ендогенного кальцитоніну і потенціювання дії власних естрогенів. Він діє також на проліферацію і диференціацію остеобластів, має помірний аналгетичний ефект [21]. Іпріфлавін випускається у таблетках по 200 мг і призначається в стандартній дозі по 1 табл. після їжі 3 рази на день. Основні побічні ефекти при лікуванні остеохіном (7-15% випадків) пов'язані із диспепсичними розладами. Слід зазначити, що препарат не входить в стандарти терапії США і не фігурує в рекомендаціях Європейської асоціації з остеопорозу.

Оссеїн-гідроксіапатитний комплекс (остеогенон) – комплексний препарат, в склад якого входять органічний (оссеїн) і мінеральний компоненти (гідроксиапатит, в якому кальцій та фосфор знаходяться в фізіологічному відношенні 2:1 - 178 мг кальцію та 82 мг фосфору). Механізм дії полягає в стимуляції кісткоутворення органічним компонентом і інгібуєчій дії на активні остеокласти мінеральної складової препарату, що разом дозволяє відновити баланс між кісткоутворенням і резорбцією [9]. Метааналізом досліджень цього препарату, проведеними в період з 1996 по 2008 роки, доведено, що оссеїн-гідроксіапатитний комплекс є більш ефективним ніж препарати кальцію [14]. Слід зазначити, що препарат також не входить в стандарти терапії США і не фігурує в рекомендаціях Європейської асоціації з остеопорозу.

Препарати, які знаходяться на стадії клінічних досліджень.

Клінічне застосування антагоніста рецепторів остеокластів (integrin, receptor activator of nuclear

factor B ligand (RANKL)) — розчиненого ліганду остеопротегерину, довело його позитивний вплив на міцність кістки у жінок у постменопаузі. Вже доведена ефективність інгібітора катепсину К (оданакатибу) експериментально і клінічно. Цей препарат має суттєві переваги в антирезорбтивній дії перед бісфосфонатами, а саме - він не знижує кількість остеокластів і не порушує їх функції [36].

При вивченні ефективності лікування ревматоїдного артриту інфліксимабом (антитіла до фактора некрозу пухлин альфа) встановлена його здатність знижувати ступінь резорбції кісткової тканини. Аналогічні результати отримані при застосуванні деносумабу. Введення деносумабу два рази протягом 36 місяців асоціювалося зі зниженням ризику вертеброгенних, невертеброгенних переломів у жінок з остеопорозом [18]. Подібні властивості мають також інгібітори цитокінів, а саме інтерлейкіни (ІЛ-1 або ІЛ-6).

Перспективним напрямом у лікуванні остеопорозу є фармакогенетика, що дозволяє здійснювати модифікації в генах, які визначають синтез колагену, естрогенових рецепторів або вітаміну Д [7, 45]. Знайдено суттєві спадкові компоненти щодо кісткової щільності – найкращого предиктора ризику виникнення патологічних переломів. Попередній звіт щодо варіантів гена рецептора вітаміну Д та варіантів гена колагену 1A1 був доповнений іншими широкомасштабними геномними дослідженнями, в яких була підтверджена наявність кількох генетичних локусів, зокрема остеопротегерину і LRP5 (протеїну, пов'язаного з рецептором до ліпопротеїдів низької щільності), а також гену RANKL (ліганд рецептора-активатора ядерного фактора кВ), ESR1 (рецептора естрогенів), ділянки МНС (головного комплексу гістосумісності) [26, 29, 45]. Ці генетичні маркери надають можливість ідентифікувати осіб високого ризику, а також проводити відбір хворих на лікування.

Не дивлячись на наявність великої кількості лікарських речовин, які різняться за хімічною структурою і механізмом дії, проблема вибору методу лікування остеопорозу потребує подальшого вивчення. На практиці вибір того чи іншого препарату повинен визначатися швидкістю зміни МЩК, наявністю супутніх захворювань, вартістю терапії, індивідуальним сприйняттям і можливістю моніторингу розвитку побічних явищ. Також складною задачею є оцінка ефективності антиостеопоретичної терапії. Динамічне дослідження МЩК за допомогою остеоденситометрії дозволяє оцінити ефективність терапії не раніше ніж через 6-12 місяців від початку лікування. У зв'язку з цим обнадійливим є широке

застосування біохімічних маркерів кісткової резорбції, дослідження яких дозволить отримати більш повну інформацію про ризик розвитку остеопорозу і швидко (протягом трьох місяців) оцінити ефективність лікування.

Література. 1. *Белая Ж.Е.* Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения / Ж.Е.Белая, Л.Я. Рожинская // РМЖ Эндокринология. – 2009. – Т.17, №24. – С. 1614-1620. 2. *Влияние паратиреоидного гормона на метаболические процессы при тяжелом глюкокортикоидном остеопорозе/ С.Е.Золотухин, Г.С. Аусси, Н.Н. Шпаченко [та ін.] //Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – №1.- С. 45–48. 3. *Остеопороз.* Диагностика, профилактика и лечение. (Клин. рекомендации) / [под ред. проф. О.М. Лесняк, проф. Л.И. Беневоленской]. - М.: «Гэотар-Медиа», 2010. – 272с. 4. *Памидроновая кислота в лечении болевого костной ткани* / [под ред. проф. В.В. Поворознюка]. – К.: Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, 2010. – 220с. 5. *Подорога О.І.* Нові підходи до лікування остеопорозу (за матеріалами II Російського конгресу з остеопорозу). /Подорога О.І. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2006. – №1 (3).– С. 100–101. 6. *Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді* / В.М. Коваленко, В.В. Поворознюк, О.П.Борткевич [та ін.] //Український ревматологічний журнал. - 2009. - №3(37). - С.1-17. 7. *Сучасні підходи до лікування остеопорозу з урахуванням відкриття нових механізмів його розвитку* /В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич [та ін.] //Методичні рекомендації, Київ, 2009. - 32с. 8. *Сміян І.С.* Сучасні погляди на проблеми лікування і профілактики остеопорозу // Мистецтво лікування. - 2006. - №9(35). – С. 45-48. 9. *Торопцова Н.В.* Роль оссеин-гидроксиапатитного комплекса в профилактике остеопороза (обзор) /Н.В.Торопцова, Т.А.Короткова, Г.И. Беневоленская // Терапевтический архив. – 2008. – Т.80, №10. – С.87-90. 10. *A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta* / N.Bishop, R.Harrison, F.Ahmed [et al.] //J. bone miner. Res. – 2010. – Vol.25, №1. - P.32-40. 11. *A 10-year followup of the effect of continuous combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women* / [Heikkinen J., Vaheri R., Haapalahti J., Timonen U.]// Menopause International. — 2008. —Vol.14, №2. – P.70-77. 12. *Bobba R.* Review of the safety and efficacy of risedronate for the treatment of male osteoporosis /R. Bobba, D.Jonathan // Clinical Interventions in Aging. – 2007 - Vol. 2, №3. - P. 275 – 282. 13. *Brennan T.* The mode of action of strontium ranelate involves the stimulation of IGF-I production and a decrease in signals for osteoclastogenesis in vivo / T.Brennan, R.Rizzoli, P.Ammann // Bone. – 2009. – Vol.44. – P.236. 14. *Castelo-Branco Camil* Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis /Castelo-Branco Camil //Menopause. - 2009 – Vol. 16, №5 – P.984-991. 15. *Charles H.* Chesnut and moise azriasalmon calcitonin: an update on its clinical utility in osteoporosis /Charles H. //Osteoporosis Contemporary Endocrinology, Humana Press, 2010. – P.423-441. 16. *Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): postmenopausal women entering teriparatid treatment in a community setting* /G. Rajzbaum, F. Jakob, D. Karras [et al] // Current medical research and opinion. – 2008. - Vol. 24, №2. - P. 377-384. 17. *Cummings S.R.* Alendronate and atrial fibrillation / S.R.Cummings, A.V.Schwartz, D.M. Black // New Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, №18. — P. 1895–1896. 18. *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis* //S. R. Cummings, J. S. Martin, M. R. McClung [et al.] //N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.361. – P.756-765. 19. *Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II* / [Curhan G.C., Willett W.C., Knight E.L., Stampfer M.J.] //Arch. Intern. Med. — 2004. - Vol.164, №8. — P. 885–891. 20. *Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro* / [E.Bonnelye, A.Chabadel, F.Saltel, P.Jurdic]// Bone. – 2008. -*

Vol.42, №1. - P.129–138. 21. *Effects of Ipriflavone on bone loss following a bilateral ovariectomy and menopause: a randomized placebo-controlled study* / K. Katase, T. Kato, Y. Hirai [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 2001. – Vol. 69, №2. – P. 73–77. 22. *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial* / D.M.Black, A.V.Schwartz, K.E. Ensrud [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296, №24. — P. 2927–2938. 23. *Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis* [Bolland M. J., Avenell A., Baron J. A., Grey A.] // *BMJ*. – 2010. – Vol.341. – P.c.3856. 24. *Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: Results from the QUEST study* / C. H. Chesnut, S. Majumdar, D. C. Newitt [et al.] // *J. Bone and Mineral Research*. — 2005. — Vol.20, №9. — P. 1548–1561. 25. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women* / J.A. Kanis, N. Burlet, C. Cooper [et al.] // *Osteoporos. Int*. — 2008. — № 19. — P. 399–428. 26. *Farber C. R. Using global gene expression to dissect the genetics of osteoporosis* / Farber C. R. // *IBMS BoneKEy*. – 2010. – Vol.7, №10. – P.353 – 363. 27. *Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users* [Hess L.M., Jeter J.M., Benham-Hutchins M., Alberts D.S.] // *Amer. J. Med.* — 2008. — Vol.121, №6. — P. 475–483. 28. *Fonseca J. E. Mechanism of action of strontium ranelate: what are the facts?* / J.E.Fonseca, M. L. Brandi // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* – 2010. – Vol.7, №1. – P.17–18. 29. *Genome-wide association study of bone mineral density in premenopausal European-American women and replication in African-American women* / L. Koller, S. Ichikawa, D. Lai [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol.95, №4. – P. 1802 – 1809. 30. *Goodman A. Teriparatide reduces fractures, back pain, improves QoL in women with severe osteoporosis* / European League against rheumatism. (EULAR) Congress 2010: Presented June 18, 2010. Abstract OP0058. 31. *How to rebalance bone turnover in favor of formation* / P.J.Meurier, M.E.Arlot, J.P. Roux [et al.] // *Osteoporosis Int. Abstracts of sixth European congress on clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis* — ECCEO 6. 15–18 March, 2006, Vienna, Austria. — 2006. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 114. 32. *Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial* / J.T.Grbic, R.Landesberg, S.Q. Lin [et al.] // *J. Amer. Dent. Assoc.* — 2008. — Vol.39, №1. — P. 32–40. 33. *Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study* / P.D.Delmas, S.Adami, C.Strugala [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. – Vol.54, №6. — P.1838–1846. 34. *Matsunaga M. R. Bone quality and osteoporosis therapy* // R. M. Matsunaga; S. P. Henrique // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* - Vol.54, №2. - P.186-199. 35. *Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study* / P.D.Miller, M.R.McClung, L.Macovei [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. - Vol.20, № 8 — P. 1315–1322. 36. *Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women* [Přez-Castrillyn J. L., Pinacho F., De Luis D., Lopez-Menendez M.] // *J. of osteoporosis*. – 2010. - Vol. 2010. -P.1-5. 37. *Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study* / Miller P.D., Epstein S., Sedarati F., Reginster J.Y.] // *Cuop. Med. Res.Opin.* — 2008. – Vol.24, №1. — P. 207–213. 38. *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis* / D.M.Black, P.D.Delmas, R.Eastell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2007. – Vol.356. – P.1809–1822. 39. *Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate* / T.Brennan, M.Rybchyn, W.Green [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 157, №7. – P.1291–1300. 40. *Risedronate reduces intracortical*

porosity in women with osteoporosis // B. Borah, T. Dufresne, J. Nurre [et al.] // *J. bone and mineral research*. – 2010. – Vol. 25, №1. – P. 41–47. 41. *Sikon A. Profile of teriparatide in the management of postmenopausal osteoporosis* / A.Sikon, P. Batur // *International Journal of Women's Health*. – 2010. – Vol.2. – P.37-44. 42. *Simon J.A. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study* / J.A.Simon, E.M.Lewiecki, M.E.Smith // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol.24, №11. – P.1871–1886. 43. *Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis* / S.O'Donnell, A.Cranney, G.A.Wells [et al.] // *Cochrane database systematic review*. — 2006. — №4. — CD005326. 44. *Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response* / [Atkins G.J., Welldon K.J., Halbout P, Findlay D.M.] // *Osteoporos. Int*. -2009. - Vol.20, №4. – P.653–664. 45. *Stuart H. Ralston Genetics of osteoporosis* / H.Stuart // *An. of the New York Acad. of Sciences*. - 2010. – Vol. 1192, *Skeletal biology and medicine* - P. 181–189. 46. *Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis* / C.MacLean, S. Newbeopy, M. Maglione [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2008. - Vol.148, №3. — P. 197–213. 47. *Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment* / S.Prevrhal, J.H.Krege, P.Chen [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol.25. – P.921–928. 48. *The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways* // R.Hurtel-Lemaire, A.Caudrillier, F.Cournarie [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2009. – Vol.284, №1 – P.575–584. 49. *The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study* / B.Sahba, H.Schwartz, S.Winograd [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2002. – Vol.97, №1. – P.58–64. 50. *Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study* / S.Greenspan, E.Field-Munves, R.Tonino [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2002. – Vol.77, №10. – P.1044–1052. 51. *Van de Weijer P.H. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy* / P.H.Van de Weijer, L.A.Mattsson, O.Ylikorkala // *Maturitas*. — 2007. — Vol. 56, №3. — P. 231–248. 52. *Yemisci Oya Umit Risedronate-induced arthritis* / Yemisci Oya Umit; Yalbuздag Seniz Akcay, Karatas Metin // *J. of Clinical Rheumatology*. – 2010. – Vol. 16, №4–P. 168-169.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

О. В. Глубоченко, В. Г. Глубоченко, Т. В. Захарчук

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященный современным аспектам лечения остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, лечение.

CONTEMPORARY ASPECTS OF THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

О. V. Glubochenko, V. G. Glubochenko, T. V. Zaharchuk

Abstract. The article presents review of literature dedicated to the contemporary aspects of the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.137-146.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Л. Васюк

© О. В. Глубоченко, В. Г. Глубоченко, Т. В. Захарчук, 2010

УДК 616.681-007.41-092.19

А. Й. Наконечний
А. М. Гаврилюк
*М. Курпіш**
В. В. Чомяк
Р. А. Наконечний

ПОГЛЯД НА ПАТОЛОГІЮ ОПУСКАННЯ ЯЄЧОК З БОКУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

* - Інститут генетики людини Польської
Академії Наук, м. Познань

Ключові слова: ретенція яєчок,
антиспермальні антитіла, HLA-
система.

Резюме. Викладено контрверсійні погляди на формування
антитестикулярного імунітету та синтез антиспермальних
антитіл у хлопців із ретенцією яєчок препубертатного віку.
Представлено власні результати досліджень автоімунного
ураження ретенованих яєчок. Відмічено вплив імуногенетичних
факторів на імунорегуляторні процеси.

На сьогоднішній день відкритими залишаються перспективи важливої наукової проблеми – дослідження вроджених вад статевих органів у хлопців, яка не тільки не втрачає своєї актуальності, але стає все більш соціально-важливою в умовах сучасної демографічної катастрофи. Незважаючи на значні успіхи та досягнення, проблема безплідності залишається ще надто далекою від остаточного вирішення. Зокрема, уточнення потребують дані щодо імунологічних факторів порушення фертильності. Оскільки сила імунної відповіді генетично детермінована, то за певними показниками, які характеризують тип імунної відповіді, можна прогнозувати характер перебігу клінічного процесу та його завершення, а також заздалегідь планувати тактику лікування [2, 3, 10, 17, 25].

Фундаментальна властивість імунної системи полягає в розпізнаванні значної різноманітності своїх та чужих антигенних детермінант (епітопів), щоб дати на них диференційовані та різноманітні відповіді. Цей процес забезпечується відповідною різноманітністю молекул трьох головних типів імунологічних рецепторів. Це антигенрозпізнавальні імуноглобулінові рецептори В- і Т-лімфоцитів, а також антигенпредставляючі рецептори HLA. Т-лімфоцитарний антигенрозпізнавальний рецептор розпізнає і зв'язує антиген тільки в контексті власних HLA-рецепторів. Ідіотипічна специфічність паратопа Т-лімфоцитарного антигенрозпізнавального рецептора, а також його специфічність відносно антигена і HLA-рецептора визначаються комбінуванням α - і β -ланцюгів. У нормі репертуар В-лімфоцитів і відповідно паратопів імуноглобулінів настільки значний, що імунна система здатна відповідати на практично нескінченне число антигенів та їх еп-

ітопів, тим самим імунологічно забезпечуючи гомеостаз організму [11].

В основі захворювань залоз внутрішньої секреції нерідко лежать імунопатологічні процеси. Автоагресія виникає проти органів, до яких в організмі немає імунологічної толерантності. Яєчко – це один із таких органів. Оскільки сім'яник є „імунологічно привілейованим” органом, то повинен існувати механізм, який захищає розвиток клітин сперматогенного епітелію від автоімунних атак та модифікує локальну імунну відповідь [11, 19]. Порушення ізоляції автоантигенних компонентів яєчка призводить до розвитку автоімунної реакції [11, 21, 22].

Ряд структур забезпечують захист та ізоляцію автоантигенних клітин сперматогенного епітелію від центрів імунної відповіді. Таким морфологічним еквівалентом імунологічного бар'єру в яєчку можна вважати – гематотестикулярний бар'єр (ГТБ). Функції ГТБ це: забезпечення специфічних умов для диференціювання сперматогенних клітин та їх захист від імунної системи організму [6, 9, 21, 27, 31]. Імунологічна толерантність яєчок полягає в тому, що ГТБ механічно відділяє автоантигени сперматогенного епітелію [26, 27, 31]. Однак ГТБ ізолює не всі антигени. Так, автоімунгенні зародкові клітини в базальній складовій частині сперматогенного епітелію, які знаходяться на зовнішній поверхні ГТБ, є доступними для циркулюючих антитіл. Також існує імовірність регіонального неповного проникання компонентів сперми через ГТБ – частково на рівні сітки яєчка в середостінні. У цій ділянці специфічні до яєчок автоантитіла та Т-лімфоцити можуть входити, а розчинні спермальні антигени – навпаки виходити [24].

При крипторхізмі яєчко знаходиться під впливом низки неадекватних факторів, які порушують цілісність ГТБ. У кровообіг може поступати значна кількість антигенних детермінант, а це відповідно спричинює синтез автоантитіл. Навіть одностороннє пошкодження яєчка індукує реакцію сповільненого типу до антигенної тканини сім'яника, яка призводить до розвитку двобічного автоімунного орхіту. Тобто, автоантитіла пошкоджують не тільки ретензоване яєчко, але в деяких випадках і протилежне [33]. Орхіпексія створює додаткові передумови для ураження ГТБ [27, 31].

Доведено, що синтез АСА (антиспермальних антитіл) призводить до розвитку автоімунної реакції та імунозалежної безплідності [20, 24]. Цей стан формується внаслідок порушення пасивної і активної імунологічної толерантності до сперматозоїдів, яка за фізіологічних умов підтримує та оберігає сперму від реактивності імунної системи. АСА в осіб чоловічої статі найчастіше виявляються на поверхні сперматозоїдів (зв'язані антитіла), а також в сім'яній рідині і сироватці периферичної крові (вільні антитіла). АСА ослаблюють здатність сперматозоїдів до запліднення на різних етапах цього процесу. Вони негативно впливають на виживання та рухливість спермій, їх penetрацію через шийковий слиз, взаємодію сперматозоїд – яйцеклітина, а також на ранні етапи розвитку зародка. Знайдено зв'язок між антитілами, фіксованими до головки сперматозоїдів, та зростанням кількості зародків, які замерли на ранніх термінах вагітності [24]. Тобто АСА можуть мати негативний вплив щодо репродукції на різних етапах [19, 21, 22].

Термін антиспермальне антитіло не означає наявності одного білка, а стосується різних класів імуноглобулінів – IgA, IgG та IgM. Ці молекули відрізняються між собою молекулярними масами і кількістю ділянок зв'язування антигена. В прогнозуванні безплідності мають значення клас (підклас) імуноглобуліну, його реактивність щодо різних антигенів, авідність, кінетика і безумовно його рівень. Істотним також є походження імуноглобуліну – системне чи місцеве. В загальному вважається, що назва „антиспермальне антитіло” має вживатися тільки стосовно тих антитіл, які реагують з антигенами, які відіграють ключову роль у процесі запліднення [15].

Синтез АСА в осіб чоловічої статі зафіксовано при ушкодженні ГТБ будь-якої природи, що супроводжується масивним вивільненням автоантигенів у циркуляторне русло. Ураження ГТБ відмічено при анатомічних вадах яєчок, серед яких і ретенція яєчок [25, 28, 35]. Так у чоловіків, які в дитинстві мали затримку опускання яєчок, ан-

тиспермальний імунітет, а особливо його клітинно-опосередкована форма, відіграють провідне значення в порушенні сперматогенезу [25, 32].

Щодо антигенних структур самих сперматозоїдів, то одні з них властиві безпосередньо мембрані сперматозоїдів, а інших вони набувають під час свого дозрівання в придатку яєчка [16]. Неочищені препарати протейнів сперми та спермальні білки з незрілих тканин в усіх видів є високоімунногенними. Однак багато протейнів сперми через наявність неонатальної імунної толерантності не викликають імунної відповіді та не проявляють себе до пубертатного віку [19, 26].

Деякі автори заявляють про відсутність у хлопців із крипторхізмом препубертатного віку антитіл стосовно специфічних мембран сперматозоїдів, які визначали за допомогою indirect immunobead-test (IDIBT). Вони не знайшли АСА як в оперованих хворих, так і в контрольних суб'єктів відповідного віку. Ці негативні результати дослідники пояснюють відсутністю диференціації антигенів сперматозоїдів у хлопців, які не досягли статевого дозрівання. Тому відповідно до статевої зрілості названі антигени не можуть бути ідентифіковані імунною системою [29, 30].

Однак наявність АСА в хлопців до статевої зрілості є контроверсійним питанням. Фактом залишається те, що в цьому віці кінцево диференційовані клітини сперми не зустрічаються. Вони в незначній кількості представлені безпосередньо перед пубертою. Відповідно імунна система не стимулюється цими антигенними компонентами. З іншого боку не доведено наскільки може змінюватися антигенність сперматогоніїв А типу, які з'являються вже в 3-5-місячному віці, чи сперматогоніїв В типу і первинних сперматоцитів у статевонезрілих яєчках, коли вони диференціюються в зрілі чоловічі гамети [23]. Антигенні детермінанти сперматозоїдів розпізнаються зразками сироватки імунологічно неплідних дорослих чоловіків та препубертатних хлопців із захворюваннями яєчок. Факт наявності АСА-позитивних індивідів добре підтверджений цілою низкою серйозних досліджень. АСА виявлено як в сироватці, так і в зразках сперми інфертильних чоловіків, які в дитинстві мали крипторхізм. АСА можуть негативно впливати на майбутній фертильний статус хворих на крипторхізм [18].

Так, ряд авторів вказують на формування антитестікулярного імунітету в хворих на крипторхізм з виявленням АСА у сироватці крові ще перед початком статевого дозрівання [13, 25, 35], а також в нестатевозрілих тварин з експериментальним крипторхізмом [4]. Серед 69 хлопців препубертатного віку із захворюваннями яєчок,

між якими переважали хворі на одно- та двобічний крипторхізм, за допомогою IDIBT в 7% дітей діагностовано АСА [14]. Циркуляцію АСА діагностовано також в 13,8% хлопців з крипторхізмом за допомогою методики ІВТ [34]. У 28% хворих на патологію яєчок у віці від 8 тижнів до 7 років, яким проводили орхіпексію чи інше хірургічне втручання в пахвинній ділянці, в сироватці крові діагностовано АСА. Зокрема, після орхіпексії АСА знайдено в 25% пацієнтів [28]. У неплодних чоловіків, які в дитинстві мали крипторхізм, також ідентифіковано підвищені рівні АСА. У них безплідність може асоціюватися з наявністю циркулюючих або локальних АСА та/чи з погіршенням параметрів сперми [3, 23, 25, 36]. Отже, крипторхізм трактується як фактор ризику антиспермального імунітету [2, 17, 26], а відповідно імунозалежної безплідності [12]. Дослідження неплодних пар у Польщі на наявність циркулюючих АСА виявило позитивний результат в 2 із 186 сироваток чоловіків та в 3 із 194 обстежених жінок. Антиспермальні IgA антитіла переважно зустрічалися локально в репродуктивних органах [22, 24].

Результати наших досліджень із використанням IDIBT переконливо свідчать, що у хворих на ретенцію яєчок у період до статевої зрілості можуть синтезуватися антитіла, які розпізнають антигенні детермінанти на поверхні зрілих клітин сперми. Серед 62 обстежених рівень АСА коливався в межах допустимої для дітей норми, але переважав показник у практично здорових дітей – відповідно 1,9% (2,8) та 0,3% (0,6). Орхіпексія однозначно провокує запуск автоагресивних механізмів, а саме синтез циркулюючих антиспермальних антитіл, які утримуються тривалий час. Після відновлення нормального анатомічного розташування яєчок автоімунна реакція поступово нівелюється. Так, у ранньому післяопераційному періоді в 45 хворих на ретенцію яєчок рівень АСА становив 8,2% (15,1), через 1 рік після орхіпексії в 28 пацієнтів – 9,3% (19,5) та через 4-5 років після зведення яєчок у 67 хлопців – 3,8% (7,9) [1, 5, 7, 8, 15]. Особливо інтенсивно рівень антиспермальних антитіл підвищувався у хворих з імуногенетичною схильністю. Відмічено, що специфічності локусів HLA-системи II класу в хворих на ретенцію яєчок беруть активну участь в імунорегуляторних процесах і є імуногенетичними критеріями схильності до синтезу антиспермальних антитіл [8].

Висновки

1. Вивчення факторів схильності до автоімунного ураження ретендованих яєчок, а саме стосовно синтезу антиспермальних антитіл, дадуть змо-

гу об'єктивно регулювати цей процес і попередити грізні ускладнення ретенції яєчок та орхіпексії.

2. Осмислене усвідомлення перебігу імунної відповіді є вагомою підставою для призначення терапевтичних препаратів і прогнозування щодо характеру та завершення клінічного процесу.

Література. 1. *Антиспермальні антитіла в хлопців із ретенцією яєчок* / А.Й. Наконечний, В.В. Чопяк, А.М. Гаврилюк [та ін.] // *Хірургія дитячого віку*. – 2008. – Т. V, № 2. – С. 43–47. 2. *Божедомов В.А.* Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию / В.А. Божедомов, О.Б. Лоран, М.А. Николаева // *Андрол. и генитал. хирургия*. – 2000. – № 2. – С. 25–33. 3. *Гуницький А.Ю.* Оцінка ефективності оперативного лікування уроджених та придбаних захворювань репродуктивної системи у хлопчиків за даними віддалених результатів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.09 “Дитяча хірургія” / А.Ю. Гуницький. – Донецьк, 2003. – 21 с. 4. *Желтвай В.В.* До вивчення антиспермальних антитіл та імунних комплексів при крипторхізмі / В.В. Желтвай, А.А. Симодейко, Н.Ф. Александрович // *Науковий вісник Ужгородського університету: сер. Медицина*. – Ужгород, 1993. – Вип. 1. – С. 33–36. 5. *Імунологічні наслідки хірургічного лікування крипторхізму* / А. Наконечний, М. Курпіш, В. Чоп'як [та ін.] // *Імунологія та алергологія*. – 2008. – № 3/1. – С. 76–84. 6. *Кушнар'єв О.А.* Морфо-функціональний стан яєчка при оперативному лікуванні експериментально-го крипторхізму: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 “Нормальна анатомія” / Кушнар'єв О.А. – Харків, 2001. – 21 с. 7. *Наконечний А.Й.* Динаміка синтезу антиспермальних антитіл у хлопців, оперованих з приводу ретенції яєчок / А.Й. Наконечний, М. Камеєнічна // *Імунологія та алергологія*. – 2007. – № 3. – С. 89. 8. *HLA-система та синтез антиспермальних антитіл у хворих на крипторхізм* / А.Й. Наконечний, А.М. Гаврилюк, В.В. Чоп'як [та ін.] // *Хірургія дитячого віку*. – 2009. – Т. VI, № 4. – С. 23–26. 9. *Топка Э.Г.* Дві популяції суспендоцитів при експериментальному крипторхізмі і його хірургічній корекції / Э.Г. Топка, О.А. Кушнар'єв // *Урологія*. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 67–69. 10. *Черешнев В.А.* Иммунологические и генетические факторы бесплодия у жителей Екатеринбурга / В.А. Черешнев, И.В. Рябина, Я.Б. Бейкин // *Аллергология и иммунология*. – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 230–234. 11. *Якобисьяк М.* Імунологія / М. Якобисьяк; пер. з польської за ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с. 12. *Agoulnik A.I.* Cryptorchidism – an estrogen spoil? / A.I. Agoulnik // *J. Clin. Endocrin. Metabolism*. – 2007. – Vol. 90. – P. 4975–4977. 13. *Antisperm antibodies in young boys* / A. Lenzi, L. Gandini, F. Lombardo [et al.] // *Andrologia*. – 1991. – Vol. 23. – P. 233–235. 14. *Antisperm antibodies in prepubertal boys and their reactivity with antigenic differentiated spermatozoa* / A. Domagala, M. Kamieniczna, D. Kowalczyk, M. Kurpisz // *Am. J. Reproductiv. Immunol.* – 1998. – Vol. 40. – P. 223–229. 15. *Antisperm antibodies in prepubertal boys with cryptorchidism* / A. Domagala, A. Havryluk, A. Nakonechny [et al.] // *Arch. Androl.* – 2006. – Vol. 52, № 6. – P. 411–416. 16. *Antisperm immunity in assisted reproduction* / F. Lombardo, L. Gandini, A. Lenzi, F. Dondero // *J. Reproductiv. Immunol.* – 2004. – Vol. 62. – P. 101–109. 17. *Bozhedomov V.A.* Epidemiology and causes of autoimmune male infertility / V.A. Bozhedomov, O.V. Teodorovich // *Urologia*. – 2005. – Vol. 1. – P. 35–44. 18. *Domagala A.* Sperm antigens recognize by antisperm antibodies present in sera of infertile adults and prepubertal boys with testicular failure / A. Domagala, M. Kamieniczna, M. Kurpisz // *Int. J. Androl.* – 2000. – Vol. 23. – P. 150–155. 19. *Fizer D.* Unique immune environment in male gonad / D. Fizer, N. Rozwadowska, M. Kurpisz // *Current Trends in Immunology*. – 2004. – Vol. 6. – P. 199–207. 20. *Immunology and immunopathology of the male genital tract. Antisperm immunity in natural and assisted reproduction* / F. Lombardo, L. Gandini, F. Dondero, A. Lenzi // *Human Reproduction Update*. – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 450–456. 21. *Immunology and immunopathology of male genital tract. Control and impairment of immune privilege in the testis and in semen* / A. Filippini, A. Riccioli, F. Padula [et al.] // *Human reproduction Update*. – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 444–449.

22. *Kamieniczna M.* Immunobiologia nasienia / M. Kamieniczna, M. Kurpisz // *Andrologia*; red. Marian Semczuk, Maciej Kurpisz. – Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006. – S. 99–118. 23. *Kolon T.F.* Cryptorchidism: diagnosis, treatment, and long-term prognosis / T.F. Kolon, R.P. Patel, D.S. Huff // *Urol. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 31. – P. 469–480. 24. *Kurpisz M.* Molekularne podstawy interakcji pomiędzy plemnikiem a komorka jajowa / M. Kurpisz, M. Szczygiel // *Andrologia* / red. Marian Semczuk, Maciej Kurpisz. – Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006. – S. 119–129. 25. *Male infertility* / E. Iammarrone, R. Balet, A. M. Lower [et al.] // *Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2003. – Vol. 17. – P. 211–229. 26. *McLachlan R.I.* Basis, diagnosis and treatment of immunological infertility in men / R.I. McLachlan // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2002. – Vol. 57. – P. 35–45. 27. *Mechanisms of immune tolerance in the testis: influence of local factors* / M. Stefanini, P. De Cesaris, A. Filippini [et al.] // *Sex Origin and Evolution* / ed. by R. Dallai. – Modena, 2006. – P. 299–306. 28. *Mininberg D.T.* Antisperm antibodies in cryptorchid boys / D.T. Mininberg, M.E. Chen, S.S. Witkin // *Eur. J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 152, Suppl. – P. 23–24. 29. *Mirilas P.* Absence of antisperm surface antibodies in prepubertal boys with cryptorchidism and other anomalies of the inguinoscrotal region before and after surgery / P. Mirilas, M. De Almedia // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 177–181. 30. *Mirilas P.* Puberty does not induce serum antisperm surface antibodies in patients with previously operated cryptorchidism / P. Mirilas, C. Mamoulakis, M. De Almedia // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 2432–2435. 31. *Pelletier R.M.* The blood-testis barrier and Sertoli cell functions: Structural considerations / R.M. Pelletier, S.W. Biers // *Micros. Res. and Techn.* – 1992. – Vol. 20, № 1. – P. 3–33. 32. *Role of sperm antibodies and cellular autoimmunity to sperm in the pathogenesis of male infertility* / J. Madar, V. Urbanek, A. Chaloupkova [et al.] // *Ceska Gynecol.* – 2002. – Vol. 67. – P. 1–7. 33. *Sakamoto Y.* Cell-mediated autoimmune response to testis induced by bilateral testicular injury can be suppressed by cyclosporine A / Y. Sakamoto, T. Matsumoto, J. Kumazawa // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159. – P. 1735–1740. 34. *Sinisi A.A.* Antisperm antibodies in prepubertal boys treated with chemotherapy for malignant or non-malignant diseases and in boys with genital tract abnormalities / A.A. Sinisi, A. D'Apuzzo // *Int. J. Androl.* – 1997. – Vol. 20. – P. 23–28. 35. *Trussel J.C.* The relationship of cryptorchidism to fertility / J.C. Trussel, P.A. Lee // *Curr. Urol. Rep.* – 2004. – Vol. 5. – P. 142–148. 36. *Urry R.L.* The incidence of antisperm antibodies in infertility patients a

history of cryptorchidism / R.L. Urry, D.T. Carrell // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 154. – P. 384–385.

ВЗГЛЯД НА ПАТОЛОГИЮ ОПУСКАНИЯ ЯИЧЕК СО СТОРОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

*А. И. Наконечный, А. М. Гаврилюк,
М. Курпиш, В. В. Чопяк, Р. А. Наконечный*

Резюме. Изложены контрарсионные взгляды на формирование антитестикулярного иммунитета и синтез антиспермальных антител у мальчиков с ретенцией яичек препубертатного возраста. Представлены собственные результаты исследований аутоиммунного поражения ретенцированных яичек. Отмечено влияние иммуногенетических факторов на иммунорегуляторные процессы.

Ключевые слова: ретенция яичек, антиспермальные антитела, HLA-система.

THE VIEW ON PATHOLOGY OF TESTES LOWERING FROM THE SIDE OF IMMUNE SYSTEM

A.Y. Nakonechny, A. M. Havryliuk, M. Kurpish, V. V. Chopyak, R. A. Nakonechny

Abstract. The controversial views on the formation of antitesticular immunity and the synthesis of antisperm antibodies in prepubertal boys with testicular retentions have been expounded. Own results of the researches of autoimmune injury of retained testes have been presented. The influence of immunogenetic factors on the immunoregulatory processes are marked.

Key words: testes retention, antisperm antibodies, HLA-system.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Institute of Human Genetics of Polish Academy of Sciences (Poznan, Poland)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №4 (34). - P.147-150.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© А. Й. Наконечный, А. М. Гаврилюк, М. Курпиш, В. В. Чопяк,
Р. А. Наконечный, 2010

*За редакцією С. Є. Дейнеки,
О. О. Бліндер, К. І. Яковець*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXX.

Складено першу карту взаємодії усіх генів ссавців. Учені Університету Каліфорнії склали одну з перших карт геному ссавців, що показує не тільки порядок розташування генів у ДНК клітин, але і їх взаємодії одного з одним. Попередні дослідження картували взаємодії білків, що приводяться в рух генами, але не самі гени. Картування генів забезпечує більш пряму й практично повну інформацію про силу міжгенних зв'язків. Дослідники вважають, що їм удалося зробити важливий крок до подальшого поглиблення розуміння ролі кожного гена в ініціації будь-якого процесу, що перебігає в організмі. На думку вчених деякі гени виявляють більш інтенсивні взаємодії, ніж інші, і ця інформація може виявитися дуже корисною при пошуковій специфічних мішеней для лікарських препаратів при лікуванні таких захворювань, як рак (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41995>).

Сенсація в молекулярній біології: копіювання РНК із РНК у клітинах людини. Методом секвенування виявлені й кількісно оцінені малі РНК клітин людини, що представляють собою зовсім новий клас молекул, які транскрибують гени. Це підтверджує давно запропоновану, але не доведену гіпотезу про те, що клітини ссавців здатні синтезувати молекули РНК, прямо копіюючи їх із РНК. Дотепер учені вважали, що всі РНК у людських клітинах копіюються із ДНК-шаблонів. Присутність механізмів, що копіюють РНК із РНК, було підтверджено тільки в рослин і найпростіших організмів, таких як дріжджі. Ці механізми залучені в регуляцію найважливіших клітинних процесів. Тепер, коли тисячі таких РНК виявлені в людських клітинах, їх подальше вивчення може відкрити нові напрямки в терапії й, особливо, у діагностиці (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41986>).

Учені виявили “ген дурості” і назвали його на честь Гомера Сімпсона. Американські вчені виявили в мишей ген, відповідальний за “дурість”. При його “відключенні” суттєво поліпшуються інтелектуальні здатності мишей. Свою знахідку дослідники назвали “геном Гомера Сімпсона”,

головного героя популярного мультсеріалу. У ході експерименту лабораторні миші з відключеним геном RGS14 набагато швидше знаходили вихід з лабіринту та краще стали запам'ятовувати предмети, які поміщали до них у клітку (http://www.vestnik-news.com/-2010/09-/23-/gen_gluposti.html).

Мозок більш схожий на Інтернет, ніж на комп'ютер. Людський мозок за своєю організацією схожий на надзвичайно розгалужену мережу, ніж на вертикально організовану систему. Це суперечить класичним уявам про ієрархічну будову мозку, які склалися в XIX столітті. Нові методи реєстрації сигналів, якими обмінюються різні відділи мозку, виявили зв'язки між ділянками, відповідальними за стрес, депресію й апетит. Результати цього дослідження можуть призвести до розробки повномасштабної схеми нервової системи людини. Про таку високоорганізовану структуру здогадувалися вже давно, однак дотепер були відсутні експериментальні докази її існування. Нові дані можуть дати потужний інструмент у моделюванні процесів обробки мозком інформації (<http://www.medlinks.ru/article.-php?sid=41985>).

Учені виявили ген короткозорості. Міжнародна група вчених виявила ген, пов'язаний з розвитком короткозорості, що відкриває шлях до створення генної терапії найпоширенішого порушення зору. Цей ген, що функціонує в нейронах і сітківці ока, відповідає за сприйняття зображення й формування зорової пам'яті. У нокаутних мишей, що позбавлені цього гена, спостерігалось порушення розвитку кришталика (<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2010/09/13/myopia/>).

Знайдений ген здорових зубів: можна буде вирощувати зуби штучним шляхом. Швейцарські вчені виявили ген, відповідальний за здоров'я зубів. Якщо даний ген не діє під час закладки зуба, то про здорові зуби й гарну посмішку можна тільки мріяти: зуб буде формуватися неправильно, можливі також ушкодження зубної емалі, які, у свою чергу, призведуть до руйнування зубів. Ген, відповідальний за здоровий розвиток зуба, був виявлений дослідницькою групою із Цюрихського університету і одержав назву Jagged 2

(http://www.vestnik-news.com/-2010/-08/11/gen_zubi.html).

Кров для переливання будуть одержувати з ембріонів. Шотландські дослідники заявили про успішний експеримент з одержання еритроцитів зі стовбурових клітин ембріонів. За словами вчених, розроблена ними технологія може стати більш дешевим і безпечним для пацієнтів джерелом клітин, що вкрай необхідні при переливанні крові (<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2010/08/16/embr/>).

У британських лікарнях виявлена супербактерія. Експерти попереджають про появу в британських лікарнях супербактерії, яка не піддається навіть найпотужнішим антибіотикам. Бактерія, що синтезує високотоксичний фермент NDM-1, прибула в країну разом з пацієнтами, що проходили курс косметичної хірургії в Індії й Пакистані. Фермент NDM-1 може синтезуватися багатьма бактеріями, у тому числі *E.coli*, і погано піддається дії навіть сильних антибіотиків із групи карбапенемів. Найбільше фахівців тривожить імовірність того, що фермент NDM-1 почнуть виробляти штами бактерій, які й без того сильно пручаються антибіотикам. Це може призвести до швидкого поширення інфекцій, які практично не подаються лікуванню. Схожі інфекції були виявлені в Канаді, США, Австралії й Голландії, так що NDM-1 стає глобальною проблемою (<http://www.medlinks.ru/-article.-php?sid=-41991>).

Відкрито механізм, що дозволяє бактеріям туберкульозу вижити в організмі людини. Фахівці зробили революційне відкриття: туберкульозні бактерії здатні управляти поведінкою одного з типів клітин імунної системи людини таким чином, щоб убезпечити себе від захисних систем організму. Згідно з офіційними підрахунками, близько третини населення Землі заражені збудником туберкульозу - мікобактерією (*Mycobacterium tuberculosis*). При цьому в когось бактерія в організмі може тривалий час перебувати в сплячому, пасивному стані, живучи в макрофагах - клітинах імунної системи. Виявляється, секрет криється в тому, що бактерії управляють макрофагами у своїх цілях. Відповідно, для ефективної боротьби з туберкульозом треба розібратися з механізмом впливу. Експерти з'ясували наступне: білок Lpr2 на поверхні бактеріальних клітин активував імунну систему, взаємодіючи з рецептором макрофагів TLR2. При такій взаємодії виникала гіперактивація макрофагів, що призводить до ослаблення імунної відповіді. Одночасно із цим, Lpr2 бере участь у формуванні клітинної стінки мікобактерій (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=42309>).

Отримані нові підтвердження вірусної природи хронічної втоми. Учені зі США одержали

нові підтвердження вірусної природи синдрому хронічної втоми. За даними дослідження, послідовності генів, характерні для одного з різновидів мишачих ретровірусів, були виявлені в 86,5 відсотків хворих. У контрольній групі вірусні гени були виявлені лише в 6,8 відсотків учасників дослідження (<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2010/08/24/mlvrv/>).

Годівля грудьми захищає жінок від цукрового діабету. Американські вчені з'ясували, що грудне вигодовування знижує ризик розвитку діабету в матері. Учені зібрали дані про 2233 американки у віці від 40 до 78 років, 1828 з яких мали дітей. 56 % учасниць дослідження годували дитину груддю не менше місяця. За даними дослідження, цукровий діабет другого типу розвився в 27 % жінок, що не годували груддю. Ризик розвитку захворювання в них майже вдвічі перевищував аналогічний показник серед учасниць, що не народжували, або жінок, що годували дітей груддю (<http://www.vestnik-news.com/2010/08/29/-kormlenie-gru-dj.html>).

Названо 8 симптомів, що говорять про ймовірний розвиток раку. В їх число входить кров у сечі й анемія. Група вчених з Кільського Університету також виділила найнебезпечніший із цього погляду вік. Крім двох названих симптомів, у список тривожних показників входять кровотечі із прямої кишки, кашель із кров'ю, ущільнення в молочній залозі, проблеми з ковтанням, кровотечі, що настають після менопаузи й ненормальні тести при дослідженні простати (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=42144>).

Новий метод запуску програми самознищення ракових клітин. Учені Каліфорнійського технологічного інституту використали принципово новий підхід до знищення ракових клітин. Процес використовує малі молекули РНК, які можна запрограмувати атакувати тільки специфічні ракові клітини. Змінивши свою форму, ці молекули потім викликають їх саморуйнування (<http://www.medlinks.ru/-article.php?sid=42271>).

Установлений механізм розвитку позаматкової вагітності при палінні. Шотландські вчені з'ясували причини розвитку позаматкової вагітності при палінні. За даними дослідження, алкалоїд тютюну котинін підвищує вироблення білку PROKR1 у маткових трубах, який перешкоджає скороченню м'язів у стінках труб і не дозволяє заплідненій яйцеклітині досягти порожнини матки. За оцінками авторів роботи, паління збільшує ризик позаматкової вагітності в чотири рази (<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2010/09/28/ectpr/>)

Місячні, що супроводжуються болем, змінюють структуру мозку. Тайваньські вчені ви-

явили, що менструації, які супроводжуються болем, змінюють структуру сірої речовини мозку: зменшуються відділи, що відповідальні за передачу болі та високорівневу обробку сенсорної інформації й регуляцію емоційних реакцій, а відділи, що беруть участь у модуляції болі й регуляції ендокринної системи, навпаки, збільшуються (<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2010/08/11/pdm/>).

Гроші не бувають брудними. Міжнародна група дослідників з десяти університетів і НДІ провела мікробіологічні дослідження 1 280 баннот з різним терміном служби в різних країнах світу й не виявила ні однієї враженої бактеріями настільки, щоб бути небезпечною для здоров'я. Однак, існує чітка зворотна залежність між кількістю бактерій на квадратний сантиметр паперових грошей і місцем країни в рейтингу за індексом економічної свободи (індекс значною мірою корелює із ВВП на душу населення). Незважаючи на обнадійливі результати дослідження, науковці настійно рекомендують всім закладам громадського харчування у світі ставити за касу окремого працівника й не давати йому доторкатися до їжі (http://www.vestnik-news.com/2010/08/15/denjgi_grjazj.html).

Мозок жінки збільшується після пологів. Американські вчені виявили, що мозок жінки збільшується в розмірах після пологів, особливо в тих областях, які найбільш задіяні в догляді за дитиною. Передбачається, що запускають цей ріст підвищені рівні гормонів естрогену, окситоцину й пролактину, а також безпосередній контакт із дитиною (<http://www.medportal.ru/mednovosti/news/2010/10/-22/-brain/>).

Іспанці запропонували лікувати рак “гібридами” нанороботів і бактерій. Іспанські вчені запропонували створити “гібриди” нанороботів і бактерій, які можуть використовуватися в лікуванні раку. Для проведення ефективної терапії роботам необхідно обмінюватися інформацією про локалізацію пухлини. За результатами комп'ютерного моделювання з'ясувалося, що

бактерія, яка пересувається за допомогою джгутиків, може передати 600 кілобіт інформації, закодованої в ДНК (<http://-/medportal.ru/mednovosti/news/2010/11/18/nanobots>).

Комарі-мутанти допоможуть боротися з лихоманкою Денге. Британські дослідники повідомляють про успішне завершення першого експерименту по зниженню чисельності переносників лихоманки Денге за допомогою генномодифікованих комарів. Експеримент, проведений на Кайманових островах, став першим досвідом застосування подібного засобу боротьби з комарами в природних умовах (<http://-/medportal.ru/mednovosti/news/2010/11/12/aedes>).

Учені виявили фермент, що зупиняє старіння. Ученим з Університету Вісконсін-Медісон вдалося виявити фермент, який зупиняє старіння клітин при зниженні калорійності харчування. Дослідники дійшли висновку, що при зниженні калорійності їжі збільшується концентрація ферменту Sirt3 усередині мітохондрій, відповідальних за вироблення енергії для всіх внутрішньоклітинних процесів. Це, у свою чергу, призводить до зміни механізмів переробки речовин і знижує вироблення вільних радикалів, які у свою чергу є причиною появи зморшок або зменшення гнучкості суглобів (http://www.vestnik-news.com/2010/11/19/ferment_-stare-nie.html).

Учені довели користь їжі на ніч. Фахівці із Сіднейського університету стверджують, що всупереч поширеній думці про шкідливість уживання їжі перед сном, ситна вечеря, навпаки, корисна для здоров'я. Але підійде для цієї мети не всяка їжа, попереджають медики. За їх словами, головне, щоб трапеза складалася зі злакових і овочевих блюд. Учені відзначають, що таке меню легко засвоюється організмом і підвищує в крові рівень амінокислоти триптофану. Як підкреслюють фахівці, при збільшенні кількості триптофану збільшується вміст у мозку серотоніну (гормону щастя), який заспокоює нервову систему й сприяє швидкому засипанню (http://www.vestnik-news.com/2010/10/30/eda_na_noch.html).

ЄДИНІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні й оглядові статті з різних проблем клінічної та експериментальної медицини і біології. Крім того редакція приймає матеріали з розділів “Лекції”, “Наукове життя”, “Медична освіта”, “Біологічна освіта”, “Ювілеї”, “Рецензії”, “Листи до редакції”, “Історія кафедри”, “Пам’ятні дати”.

2. Об’єм оригінальної статті - 5-8 стандартних машинописних сторінок, оглядової - до 12 сторінок, коротких повідомлень - до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дискві CD-R(W) або DVD-R(W) у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word 97 або більш пізньої версії. Ім’я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α, β, γ – тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи IG; інтерлейкіни, навпаки потрібно скорочувати кирилицею - ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за виключенням тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення - загальноприйняті абревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Текст на диску має бути точним аналогом друкованого варіанта.

Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронну версію на наявність комп’ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за наступною схемою:

-УДК

-Ініціали, прізвище автора (співавторів)

-Назва установ, де працюють автори. Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища

-Назва роботи

-Резюме і ключові слова мовою оригіналу статті

-Вступ

-Мета дослідження

-Матеріал і методи

-Обговорення результатів дослідження

-Висновки

-Перспективи подальших досліджень

-Література

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова російською мовою

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова англійською мовою

-Назва закладу англійською мовою

Якщо текст статті набраний російською мовою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Тексти резюме мають бути автентичними.

У розділі “Матеріал і методи” необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок - контроль;

3) обов’язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

4) обов’язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування (“осліплення”) при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідках;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні літературні джерела;

8) обов’язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота або Хельсінської декларації 1975р. і її переглянутого варіанта 1983р. Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і евтаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід’ємним компонентом розділу “Матеріал і методи”. Обов’язково вказується: а) прийнятий в даному дослідженні критичний рівень значущості “р”(наприклад “критичний рівень значущості при перевірці ста-

тистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05”). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості “р” для використовуваного статистичного критерію (а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія $\chi^2=12,3$; число ступенів свободи $df=2$, $p=0,0001$). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм - необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. **Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Об’єм графічного матеріалу має бути мінімальним.** Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати в двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дисківі. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою “мастера таблиць” (опція “Таблиця - вставити таблицю” редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м’яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов’язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації).

Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в алфавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку (у квадратних дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг - автор, назва, місто, рік видання, кількість сторінок. Літературні джерела мають бути “нестарше” 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць - СІ.

Не варто використовувати абрєвіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

11. Підписавшись під статтю, автор тим самим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнок до неї не були опубліковані в інших журналах.

12. **Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу.** Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанту тексту.

13. На другому екземплярі роботи мають бути вказані прізвище, ім’я по батькові, посада, науковий ступінь, вчене звання, домашня та електронна адреса і контактний телефон автора, який буде підтримувати зв’язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

14. Направлення від установи і заключення експертної комісії обов’язкові.

Зміст

<i>Колонка головного редактора</i>	1	<i>Editorial</i>
Оригінальні дослідження	2	Original researches
<i>Бакун О. В., Купчанко В. Г., Семеняк А. В. Визначення рівня антиоваріальних антитіл у жінок із хронічним сальпінгоофоритом</i>		<i>O. V. Bakun, V. G. Kupchanko, A. V. Semeniak Determining the Level of Antiovarian Antibodies in Women with Chronical Salpingoophoritis</i>
<i>Белявський В. В., Роговий Ю. Є., Дікал М. В., Білоокій В. В. Функція нирок і фактор некрозу пухлин – альфа за умов уведення 2,4 - динітрофенолу</i>	5	<i>V.V. Beliavsky, Yu.Ye. Rohovyy, M.V.Dikal, V.V.Bilookiy The Renal Function and Tumor Necrosis Factor-α under the Conditions of 2,4- dinitrofenol Introduction</i>
<i>Велика А. Я., Пішак В. П. Вплив водного та сольового навантаження на стан основних показників оксидантно- антиоксидантної системи крові щурів</i>	10	<i>A. Ya. Velyka, V. P. Pishak The influence of Water and Salt Loading on the Main Prooxidant-antioxidant State Indexes in Rat Blood</i>
<i>Вернигородський В. С., Фетісова Н. М., Вернигородська М. В. Стан церебральної гемодинаміки та ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз</i>	13	<i>V. S. Vernyhorodky, N. M. Fetisova, M. V. Vernyhorodska A State of Cerebral Hemodynamics and Lipid Metabolism in Patients with Hypothyroidism</i>
<i>Глушко Л. В., Ковальчук Л. Є., Симчич Х. С. Діагностика спадкової схильності до артеріальної гіпертензії в умовах сільської сімейної медицини</i>	16	<i>L. V. Glushko, L. E. Kovalchuk, Ch. S. Symchych Diagnosis Inherited Predisposition to Arterial Hypertension in Under Rural Family Medicine</i>
<i>Давиденко І. С., Тюленєва О. А. Оцінка морфологічної зрілості хоріального дерева плаценти при продовжаній вагітності в жінок із залізодефіцитною анемією</i>	20	<i>I. S. Davydenko, O. A. Tulienieva Evaluation of Morphological Maturity of the Chorionic Tree of the Placenta at the Prolonged Pregnancy in Women with Iron Deficiency Anaemia</i>
<i>Давиденко І. С., Тюленєва О. А., Гошовська А. В. Гістологічні критерії зрілості матково-плацентарної ділянки для діагностики передчасного або уповільненого дозрівання плаценти людини</i>	23	<i>I. S. Davydenko, O. A. Tulienieva, A. V. Goshovska Histological Criteria of Maturity of Utero- Placental Region for the Diagnostics of Preterm or Retarded Maturing of the Human Placenta</i>

- Дарий А. А.
Взаимоотношения тканевых структур в сосудистых сплетениях третьего и четвертого желудочка головного мозга
- Денисюк О. М., Степанюк Г. І.
Скрінінг церебропротекторної активності в ряду нових похідних гуанідину на моделі гострої ішемії головного мозку
- Клименко Т. М., Левченко Л. А., Воробьєва О. В., Дутов Е. М., Герасимов І. Г.
Эффективность клинической оценки состояния недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела
- Коваль Г. Д., Федонюк Л. Я.
Вплив дисбіозу кишечника на активність каспази-8 і каспази-3 у лізаті лімфоцитів хворих на хронічні обструктивні захворювання легень
- Ковальчук М. Т.
Показники ендотоксикозу та циркулюючих імунних комплексів у хворих на розацеа та супутні паразитози
- Король Л. В., Дудар І. О., Мигаль Л. Я., Гончар Ю. І., Селезньова І. Б.
Процеси ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії залежно від стану водовидільної функції нирок
- Кушнір І. Г., Бойчук Т. М., Доцюк Л. Г., Кокощук Г. І.
Порівняльний ефект нефротропної дії циталопраму та сертраліну в світлову і темнову фази добового циклу
- 27 A. A. Dariy
The Interrelation of Tissue Structures in the Choroid Plexuses of Third and Fourth Ventricles of the Brain
- 32 O. M. Denysiuk, G. I. Stepaniuk
Skринing of Cerebroprotective Activity in the Row of New Guanidine Derivates on the Models of Severe Cerebral Ischemia
- 35 T. M. Klimenko, L. A. Levchenko, O. V. Vorobyova, E. M. Dutov, I. G. Gerasimov
Efficiency of the Clinical Estimation of the Condition of Premature Newborns with Very Low Weight
- 38 G. D. Koval, L. Ya. Fedonyuk
Dysbiosis Influence on Activity of Caspase-8 and Caspase-3 in the Lymphocytes' Lysate of Patients with Chronic Obstructive Diseases of Lungs
- 43 M. T. Kovalchuk
Endotoxicosis and CIC Indexes in Patients with Rosacea and Combined Parasitoses
- 47 L.V. Korol, I. A. Dudar, L. A. Migal, Ya. I. Gonchar, I. B. Selezneva
Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense in Patients with Chronic Kidney Disease Depending on the State of Water Excretory Renal Function
- 50 I. G. Kushnir, T. M. Boichuk, L. G. Dotsyuk, G. I. Kokoshchuk
Comparative Effects of Nephrotrophic Action of Citalopram and Sertralin in the Light and Dark Phase of Circadian Rhythm

- Левицька С. А., Гладкий І. Ф.,
Колесник В. Л., Яковець К. І.
Бактеріоносійство умовно патогенних стафілококів у дітей, хворих на гнійний синусит
- Лыхман В. Н.
Современные аспекты хирургической тактики при травматических повреждениях органов грудной клетки
- Максим'юк В. В., Рошка В. М.,
Шеремет М. І., Тарабанчук В. В.
Окремі аспекти оптимізації проведення оперативних втручань при інфікованому панкреатогенному перитоніті
- Нуритдинова С. К.
Особенности показателей системы свертывания крови у больных ревматоидным артритом
- Паньків І. В.
Оцінка ефективності корекції ранніх порушень функції лівого шлуночка з використанням прямого інгібітору реніну у хворих на артеріальну гіпертонію і цукровий діабет 2 типу
- Петринич О. А.
Вплив піоглітазону на метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом другого типу
- Плеш І. А., Сидорчук Л. П.
Функціональні зміни артерій, смакова чутливість до кухонної солі у хворих на есенціальну гіпертензію II ст. за різних варіантів циркадіанної структури артеріального тиску
- Польовий В. П., Соловей Ю. М.
Вплив імунорегуляторних пептидів імунофану та бластомунілу на показники протеолітичної активності, системи фібринолізу та ендотоксикозу плазми щурів з експериментальним перитонітом
- 52 S. A. Levytska, I. F. Gladkiy,
V. L. Kolesnik, K. I. Yacovec
Bacterial Carriage of Opportunistic Staphylococci in Children Afflicted with Purulent Sinusitis
- 56 V. N. Lykhman
Modern Aspects of Surgical Treatment in Case of Traumatic Injuries of the Chest Organs
- 61 V. V. Maksimyuk, V. M. Roshka,
M. I. Sheremet, V. V. Tarabanchuk
Some Aspects of Optimization of Carrying Out Operative Interventions in Case of Infected Pancreatogenic Peritonitis
- 65 S. K. Nuritdinova
Specific Characteristics of the Blood Coagulation System in Patients with Rheumatoid Arthritis
- 68 I. V. Pankiv
Estimation of Correction of Early Abnormalities of the Left Ventricle using Direct Renin Inhibitor in Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2
- 74 O. A. Petrynich
Effect of Pioglitazone on Metabolic Parameters in Patients with Essential Hypertension Combined with Diabetes Mellitus of Type 2
- 79 I. A. Plesh, L. P. Sydorhuk
Functional Changes of the Arteries, Gustatory Sensitivity to Common Salt in Patients with Essential Hypertension of Stage II with Different Variants of the Circadian Structure of Arterial Pressure
- 82 V. P. Polevoy, Yu. M. Solovei
Influence of Immuregulatory Peptides of Immunofan and Blastomunil on Indices of the System of Fibrinolysis, Proteolytic Activity and Endotoxycosis of Rats' Plasma with Experimental Peritonitis

- Пулик О. Р.
Моніторинг клінічного стану хворих з мозковим інсультом
- 86 *A. R. Pulyk*
Monitoring of the Clinical State of Patients with Cerebral Stroke
- Ринжук В. Є., Ринжук Л. В., Данчук А. Г.
Мікробний пейзаж сечі вагітних з безсимптомною бактеріурією: переважні збудники, їх видовий склад та популяційний рівень
- 89 *V. Ye. Rynzhuk, L. V. Rynzhuk, A. G. Danchuk*
Microbial Spectrum of the Urine of Pregnant with Asymptomatic Bacteriuria: Prevailing Agents, their Species and Population Level
- Семененко С. Б.
Хроноритмічна характеристика іонорегулювальної функції нирок під впливом блокади монооксиду нітрогену
- 92 *S. B. Semenenko*
Chronorhythmologic Characteristic of the Ion-Regulating Function of the Kidneys under the Influence of Monoxide Nitrogen Blockade
- Слободин Т. Н.
Нарушение ходьбы как проявление когнитивного дефицита у больных с болезнью паркинсона и подкорковой энцефалопатией
- 96 *T. N. Slobodin*
Gait Disturbances as a Marker of Cognitive Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease and Subcortical Encephalopathy
- Сорокман Т. В., Ластівка І. В., Ризничук М. О., Макарова О. В.
Епідеміологічна характеристика уроджених вад статевих органів
- 100 *T. V. Sorokman, I. V. Lastivka, M. O. Ryznychuk, O. V. Makarova*
Epidemiological Characteristics of Congenital Malformations of Genital Organs
- Сорокман Т. В., Підвисоцька Н. І., Швигар Л. В., Макарова О. В.
Взаємозв'язки між станом здоров'я батьків, окремими спадковими факторами та уродженими вадами серця в дітей
- 103 *T. V. Sorokman, N. I. Pidvysotska, L. V. Shvygar, O. V. Makarova*
Interrelation between a state of Health of the Parents, some Hereditary Factors and Congenital Heart Diseases in Children
- Ткачук О. В., Сидорчук І. Й.
Мікробна екологія загального препарату (порожнинної та мукозної мікрофлори) тонкої кишки в щурів зі стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом
- 106 *O. V. Tkachuk, I. Jo. Sydorчук*
Microbe Ecology of the General Specimen (Cavitary and Mucose Microflora) of the Small Intestine in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus
- Ткачук С. С., Бойчук Т. І.
Порівняльний аналіз впливу двобічної каротидної ішемії-реперфузії на стан окиснювальної модифікації білків у структурах мозку дорослих та старих щурів
- 110 *S. S. Tkachuk, T. I. Bojchuk*
Comparative Analysis of the Bilateral Carotid Ischemia-Reperfusion Effect on the State of Protein Oxidative Modification in Brain Structures of Adult and Old Rats

- Ткачук С. С., Гавалешко В. П.**
Модифікація фібрино- та протеолітичної активності в нирках щурів поєднаним впливом стрептозотоцину-індукованого діабету та ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку
- Тяжка О. В., Мелліна Т. В., Барзилович В. Д., Левадна Л. О.**
Особливості диспансерного спостереження дітей із спадковою алергічною схильністю
- Чимпой К. А., Пашковська Н. В.**
Патогенетичне обґрунтування застосування селеновмісних препаратів у лікуванні синдрому еутиреїдної патології у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки
- Шкварковський І. В., Рева В. Б., Білик О. В., Москалюк О. П.**
Спосіб діагностики жовчного рефлюксу
- Янчій Р. І., Джуран Б. В., Швець В. І., Дорошко В. А.**
Гормональна регуляція водно-сольового обміну і параметрів фібринолітичної системи плазми крові при ізоосмолярній гіпо- і гіпергідратації
- Практичному лікарю**
- Замятин П. Н., Иванова Ю. В., Османов Р. Р.**
Современные принципы профилактики и лечения стопы Шарко при сахарном диабете
- Маслова Є. П., Ілляшенко Ю. М., Маслов Д. В., Калмиков О. О.**
Роль хелікобактерної інфекції в розвитку захворювань травного тракту та пародонту
- 113 **S. S. Tkachuk, V. P. Havaleshko**
Modification of Fibrino- and Proteolytic Activity in the Rat Kidney by a Combined Influence of Streptozotocin-Induced Diabetes and Ischemic-Reperfused Brain Damages
- 117 **O. V. Tiazka, T. V. Mellina, V. D. Barzylovych, L. O. Levadna**
Percularites of Regular Medical Check-Up of Children with Hereditary Susceptibility to Allergic Diseases
- 121 **K. A. Chympoy, N. V. Pashkovska**
Pathogenetic Substantiation of Using Selenium-Containing Drugs for the Management Euthyroid Syndrome Pathology in Patients with Chronic Diffuse Liver Diseases
- 126 **I.V. Shkvarkovskyi, V.B. Reva, O.V. Bilyk, O.P. Moskaliuk**
Method to Diagnose Bile Reflux
- 129 **R. I. Yanchi, B. V. Dzhuran, V. I. Shvets, V. A. Doroshko**
Hormonal Regulation of Water – Salt Metabolism and the Parameters of Blood Plasma Fibrinolytic System in Case of Isoosmolar Hypo- and Hyperhydration
- For practician**
- 134 **P. M. Zamyatin, Y. V. Ivanova, R. R. Osmanov**
Up-To-Date Principles of Prophylaxis and Treatment of Sharko Foot in Diabetes
- 137 **Ye. P. Maslova, Yu. N. Iliashenko, D. V. Maslov, O. O. Kalmykov**
Role of Helicobacter Infection in Development of Diseases of the Digestive Tract and Parodontitis

Наукові огляди**Глубоченко О. В., Глубоченко В. Г.,
Захарчук Т. В.****Сучасні аспекти лікування
остеопорозу****Scientific Reviews****140 O. V. Glubochenko, V. G. Glubochenko,
T. V. Zaharchuk****Contemporary aspects of the treatment of
osteoporosis****Наконечний А. Й., Гаврилюк А. М.,
Курпіш М., Чопяк В. В.,
Наконечний Р. А.****Погляд на патологію опускання яєчок
з боку імунної системи****147 A.Y. Nakonechny, A. M. Havryliuk,
M. Kurpish, V. V. Chopyak,
R. A. Nakonechny****The View on Pathology of Testes Lowering
from the Side of Immune System****Новини інтернет****За редакцією Дейнеки С. Є.,
Бліндер О. О., Яковець К. І.
INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXX.****Internet News****151 S.Ye. Dejneka, O. O. Blinder, K.I. Yakovets
INTERNET NEWS OF CLINICAL
AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY.
PART XXX****До уваги авторів****Єдині вимоги до оформлення статей****For the authors****154 Requirements for Drawing up Manuscripts**