

Міністерство охорони здоров'я України  
Буковинський державний медичний університет

**БУКОВИНСЬКИЙ**  
**МЕДИЧНИЙ**  
**ВІСНИК**

---

---

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

**ТОМ 17, № 1 (65)**

---

**2013**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,

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

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

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

Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,

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

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

**Наукові рецензенти:**

проф. Л.О. Безруков О.І., проф. І.І. Заморський,

проф. І.Й. Сидорчук

**Чернівці: БДМУ, 2013**

### Редакційна рада:

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

Видається згідно з постановою вченої ради Буковинського державного  
медичного університету (протокол № 6 від 28 лютого 2013 року)

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

Заснований у лютому 1997 р.  
Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997  
Published four times annually

Мова видання: українська,  
російська, англійська

Сфера розповсюдження  
загальнодержавна, зарубіжна

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

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

Адреса редакції: 58002, Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54, 54-36-61,  
52-40-78, 52-65-59  
Факс: (0372) 55-37-54  
e-mail: bmv@bsmu.edu.ua

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

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

# Наукові здобутки

УДК 61:378.1(477.85)

Т.М. Бойчук, О.І. Івашук, Т.І. Доманчук, О.І. Леб'як

## НАУКОВІ ДОСЯГНЕННЯ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ У 2012 РОЦІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ НА 2013 РІК

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі стисло проаналізовано наукові досягнення учених Буковинського державного медичного університету у 2012 р. Окремо звернено увагу на наукову продукцію кафедр. Визначено перспективи наукових розробок на 2013р.

**Ключові слова:** Буковинський державний медичний університет, наука, досягнення.

Наукова робота в Буковинському державному медичному університеті (БДМУ) виконувалася згідно з концепцією Державної цільової програми «Наука в університетах» на 2008-20012 роки (схваленої Кабінетом Міністрів України від 19 вересня 2007 р. № 1155) та іншими регламентуючими документами [1-5].

Цього року ДАК МОНМолодьспорту затвердив п'ять докторських та 27 кандидатських дисертацій. Докторами наук стали доценти Борисюк А.С., Боднар О.Б., Захарчук О.І., Ткачук О.В., Шкробанець І.Д. Кандидатами наук стали – Харабара О.Г., Бойчук Т.І., Куцобіна Н.Є., Іринчин А.В., Рева Т.В., Кушнір О.Ю., Меленко С.Р., Гончарук Л.М., Павлюкович Н.Д., Петрич О.А., Малишевський І.О., Соловей Ю.М., Гарас М.Н., Сажин С.І., Годованець О.С., Присяжнюк В.П., Антонів А.А., Чимпой К.А., Процак Т.В., Вакарчук Г.В., Юрценюк О.С., Височанська Т.П., П'ятницька Т.В., Міхалев К.О., Столяр Д.Б., Кривчанська М.І., Кушнір О.В.

Гарні результати 2012 року будуть продовжені у 2013 р. (табл. 1). Всього в університеті виконується 19 докторських та 127 кандидатських дисертацій.

В університеті на 562,25 посадах фактично працює 633 фізичні особи професорсько-викладацького складу, серед них 78 докторів наук, 66 професорів, 193 доценти, всього 326 кандидатів наук.

У 2012 році в університеті виконувалися 32 теми науково-дослідних робіт, чотири мали фінансування з Державного бюджету. Дві ініціативні НДР підлягали завершенню, керівники – проф. Білецький С.В., проф. Іфтодій А.Г.

На 2013 рік заплановано завершення трьох науково-дослідних робіт, які фінансуються за кошти Державного бюджету, керівники – проф. Сенютювич Р.В., проф. Ташук В.К., проф. Москалюк В.Д., та чотири ініціативні НДР, керівниками яких є проф. Пішак В.П., проф. Ткачук С.С., проф. Хухліна О.С., доц. Рак О.М.

Сімнадцятого грудня 2012 року на конкурсній комісії МОЗ України з оцінки проектів науко-

вих досліджень і розробок на 2013 рік було представлено чотири перехідних науково-дослідних роботи та ухвалено рішення про продовження фінансування з державного бюджету.

Термін виконання 2011-2013 рр.:

- «Патогенетичне лікування ішемічної хвороби серця, попередження серцевої недостатності за впливу депресивних розладів та хроноциркадності – реєстр малих міст України». Керівник теми – д.мед.н., проф. Ташук В.К.

- «Розробка та впровадження нових лазерних технологій діагностики і прогнозу перебігу передраку та раку найбільш поширених локалізацій». Керівник теми – д.мед.н., проф. Сенютювич Р.В.

- «Ендотеліальна дисфункція та кріопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, медикаментозна корекція». Керівник теми – д.мед.н., проф. Москалюк В.Д.

Термін виконання 2012-2014 рр.:

- «Патогенетичне лікування дисфункції проксимального відділу нефрона та синдрому втрати іонів натрію з сечею, попередження розладів клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку за умов впливу екологічно несприятливих чинників». Керівник теми – д.мед.н., проф. Роговий Ю.Є.

Активно працює науковий репозиторій Буковинського державного медичного університету, який створений у 2012 році, де з науковими працями можуть ознайомитися не тільки наші співробітники, але й науковці Вищих навчальних закладів України та за кордоном.

Важливим показником визнаності опублікованих наукових досліджень є індекс цитування. Відрадно є те, що за показниками наукометричної бази даних Scopus станом на 12.11.2012 року університет посідає 37-ме місце серед вищих навчальних закладів України та 7-ме серед вищих медичних навчальних закладів (табл. 2).

Серед науковців Буковинського державного медичного університету тільки дев'ять осіб мають індекс цитування наукових публікацій. Тому основну увагу в роботі наукового відділу та кафедр університету у 2013 році буде приділено

Таблиця 1

## Стан виконання докторських та кандидатських дисертацій у 2012 р.

	Докторські дисертації	Кандидатські дисертації
Заплановано	6	37
Подано до захисту	1	10
Захищені в спецрадах	3	12
Затверджено	5	27

Таблиця 2

## Рейтинг ВМ(Ф)НЗ України за показниками бази даних Scopus станом на 12.11.2012 р.

Місце	ВНЗ	К-сть публікацій	К-сть цитувань	Індекс Гірша (h-індекс)
1-ше	ДНМУ ім. М.Горького	839	3150	29
2-ге	ЛНМУ ім. Д.Галицького	355	1267	20
3-тє	НМУ ім. О.Богомольця	243	1001	18
4-тє	ДДМА	213	626	15
5-тє	ХНМУ	174	348	12
6-тє	ОДМУ	448	431	10
7-ме	НФаУ	319	327	9
8-ме	БДМУ	448≈	234	9
9-тє	ІФНМУ	50	235	7
10-тє	КДМУ ім. С.Георгієвського	99	161	7
11-тє	ХМАПО	26	169	6
12-тє	КМІ УАНМ	195	110	5
13-тє	ЛугНМУ	42	65	5
14-тє	ВНМУ ім. М.Пирогова	192	130	4
15-тє	УМСА	185	124	4
16-тє	ЗДМУ	99	90	4
17-тє	ТДМУ ім. І.Горбачевського	65	30	3

Таблиця 3

## Результати винахідницької та раціоналізаторської роботи БДМУ у 2012 р.

Об'єкти авторського права	2011	2012
Подано заявок	41	106
Отримано патентів	52	110
Зареєстровано та видано раціоналізаторських пропозицій	83	179
Проведено патентних пошуків	141	145
Отримано авторське право на твір	1	2

підвищенню рівня цитованості наукових публікацій, що виходять зі стін університету.

У 2012 році Державним агентством із питань науки, інновацій та інформатизації України Буковинський державний медичний університет внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави.

Для підвищення рівня презентації результатів наукових досліджень в університеті видаються п'ять науково-практичних журналів: «Буковинський медичний вісник», «Клінічна анатомія та оперативна хірургія», «Клінічна та експериментальна патологія», «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина», «Міжнародний ендокринологічний журнал» та Всеукраїнський студентський журнал «Хист».

Розпочата реєстрація електронного журналу «Клінічна та експериментальна патологія».

Усі електронні версії періодичних друкованих наукових фахових видань, що виходять зі стін університету, оприлюднюються на офіційному сайті Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського та зберігаються в репозиторії.

В університеті функціонують: Центральна науково-дослідна лабораторія та Центр клінічних досліджень, чотири міжкафедральних лабораторій (біохімічна, мікробіологічна, морфологічна, імунологічна), а також 17 кафедральних лабораторій. Майбутні лікарі та провізори впродовж навчання мають бути ознайомлені із сучасними науковими досягненнями, основними навичками організації і проведення наукових досліджень. Це

Таблиця 4

**Отримані охоронні документи у 2011 та 2012 рр.  
вищими медичним навчальними закладами України**

Назва ВНЗу	2011	2012
Харківський національний медичний університет	80	86
Буковинський державний медичний університет	28	81
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького	91	81
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова	98	80
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського	42	61
Одеський національний медичний університет	66	50
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького	43	37
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця	51	18
Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича	28	12
Івано-Франківський національний медичний університет	4	0

Таблиця 5

**Основні показники наукової діяльності професорсько-викладацького складу  
університету у 2012 році**

Вид видання	2011 рік	2012 рік
Монографії	20	18
Збірники наукових праць	1	-
Підручники	5	8
Навчальні посібники та навчально-методичні посібники	56	57
Методичні рекомендації	4	-
Інформаційні листи	15	12
Журнальні статті	813	850
Тези та матеріали наукових форумів різного рівня	1390	1569
Опубліковано наукові роботи за кордоном:	256	319
- статті	44	104
- тези та матеріали конгресів	212	215
Розроблено і подано до друку новоуведення	16	25
Внесено новоуведення до Державного реєстру галузевих новоуведень	4	18
Направлено заявки на одержання патентів на корисну модель	41	106
Отримано патенти на корисну модель	51	110
- позитивних рішень на видачу деклараційних патентів	11	15
Поставлено на бухгалтерський облік патенти	61	61
Видано посвідчення на раціоналізаторські пропозиції	81	175
Проведено наукові конференції та з'їзди	23	20

вимагає постійного удосконалення наукової роботи та приведення її до світових стандартів.

За звітний період колективом ЦНДЛ опубліковано 15 робіт: дві монографії, сім статей, три тези, отримано одне позитивне рішення на винахід, направлено дві заявки на новоуведення.

Новостворений центр клінічних досліджень (ЦКД) організовує свою роботу з дотриманням найвищих міжнародних стандартів з проведення клінічних досліджень на основі положень доказової медицини.

Завдяки організації ЦКД за звітний період отримано сім клінічних досліджень, ще декілька

знаходяться на стадії планування, заключено 14 нових контрактів на проведення клінічних досліджень.

Розроблено сторінку сайта в розділі «Наукова робота», присвячену ЦКД, де розміщені всі основні регламентуючі документи з організації та проведення клінічних досліджень, додаткові накази з їх виконання та розроблені локальні процедури подання та затвердження документів.

Наказом МОНМолодьспорту України від 29 березня 2012р. № 379 спеціалізованої ученої ради К 76.600.02 Буковинського державного медичного університету надано право терміном на

два роки приймати до розгляду та проводити захисти дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальностями:

14.03.04 – «Патологічна фізіологія»;

14.01.10 – «Педіатрія».

Спеціалізована вчена рада провела п'ять засідань, на яких проведено захист восьми кандидатських дисертацій, з них: п'ять – зі спеціальності 14.03.04 – «Патологічна фізіологія» та три – зі спеціальності 14.01.10 – «Педіатрія», вісім дисертацій написані українською мовою. Прийнято до захисту п'ять кандидатських дисертацій, з них: дві – зі спеціальності 14.01.10 – «Педіатрія» і три – зі спеціальності 14.03.04 – «Патологічна фізіологія», прийнято до попереднього розгляду три кандидатські дисертації зі спеціальності 14.03.04 – «Патологічна фізіологія».

Знаходиться на стадії перереєстрації рада К 76.600.01 за спеціальностями: 14.01.03 – «Хірургія»; 14.03.01 – «Нормальна анатомія».

В університеті функціонує цілісна система підготовки науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації через докторантуру, аспірантуру та магістратуру. У докторантурі перебувають чотири лікарі, в аспірантурі навчається 51 лікар, їх ефективність – 100%. План прийому до докторантури, аспірантури, магістратури та клінічної ординатури за державним замовленням у 2012 році виконано в повному обсязі.

Необхідно зазначити, що завідувачам кафедр слід ретельніше підбирати кандидатури для вступу до аспірантури. Також слід відмітити, що лікарі не виявляють бажання навчатися в аспірантурі на умовах угоди, оскільки віддають перевагу плануватись як здобувачі.

У магістратурі навчається 31 магістрант. У звітному періоді 11 магістрантів захистили магістерські роботи. Успішно здійснюється прийом до магістратури зі спеціальності «Стоматологія» на умовах угоди (14 осіб).

У клінічній ординатурі навчаються 64 лікарі. Значно зросла кількість прийому іноземних громадян до клінічної ординатури (27 осіб).

У перспективі планується відкриття аспірантури зі спеціальностей: «Стоматологія» та «Судова медицина».

Суттєво покращилася патентно-ліцензійна робота університету (табл. 3). Так, за звітний період подано до Укрпатенту 106 заявок на винахід та отримано 81 патент на корисну модель та два патенти на винахід, заявником та власником яких є БДМУ. Поряд з тим, неприпустимою залишається ситуація, коли 19 патентів на корисну модель були подані співробітниками самостійно.

Позитивну динаміку зростання кількості охоронних документів БДМУ забезпечили:

1. Упровадження суттєвих мотиваційних інструментів у вигляді матеріального заохочення кожного винахідника;
2. Патентно-інформаційний супровід основних етапів виконання науково-дослідних робіт із проблем медицини та фармації;

3. Ретельний аналіз науково-дослідних робіт, що виконуються, прогнозування їх результатів для визначення патентоздатності об'єктів інтелектуальної власності, доцільності їх правової охорони як в Україні, так і в іноземних державах;
4. Надання допомоги в оцінці наукового рівня розробок, захисту національного пріоритету на науково-дослідні роботи, винаходи, раціоналізаторські пропозиції, проведення їх попередньої експертизи на новизну;
5. Своєчасна підготовка та подання документів об'єктів інтелектуальної власності у визначені законодавством органи в Україні, а також контроль за їх подальшим проходженням;
6. Організація роботи з перевірки патентної «чистоти» об'єктів інтелектуальної власності, створених у БДМУ;
7. Проведення відповідної роботи з розвитку творчої активності винахідників та раціоналізаторів університету.

Згідно з базою даних Українського інституту промислової власності станом на 24.12.2012 р. Буковинський державний медичний університет посідає 2-ге місце серед медичних ВНЗів за кількістю отриманих охоронних документів (табл. 4).

Висвітлення результатів наукових досліджень відбувалися не тільки в наукових виданнях, а й на чисельних конференціях, проведених на базі БДМУ.

Упродовж 2012 року організовано та проведено 20 наукових заходів, з них вісім згідно з галузевим Реєстром (у т.ч. сім згідно з планом проведення науково-методичних конференцій та науково-практичних семінарів із проблем вищої освіти і науки професорсько-викладацького складу в системі Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України), три регіональні науково-практичні конференції, три міжрегіональні науково-практичні конференції, одну міжрегіональну науково-практичну конференцію з міжнародною участю, три науково-практичні конференції з міжнародною участю та одну телеконференцію.

Аналізуючи результати проведених наукових заходів, визначилася низка перспективних питань, які потребують вирішення в наступному році, а саме:

1. Залишається проблемним питання участі в міжнародних конференціях університету провідних закордонних фахівців, проведення у рамках конференцій майстер-класів, читання лекцій провідними закордонними та вітчизняними фахівцями.

2. Використання сучасних можливостей засобів зв'язку (онлайн, телеконференція тощо) для розширення наукової та фахової аудиторії.

Буковинським державним медичним університетом 5-7 грудня 2012 року вперше на теренах України організована Міжнародна конференція «Медична освіта на пострадянському просторі та європейський досвід».

На конференції ректори та проректори вищих медичних навчальних закладів України, Ро-

Таблиця 6

## Автори монографій, виданих у БДМУ у 2012 році

№ п/п	Автори	Кількість друкованих сторінок
1.	Волошин О.І., Бойчук Т.М., Волошина Л.О., Васюк В.Л.	35,67
2.	Таралло В.Л., Горський П.В., Шкробанец І.Д., Грыцок М.И.	30,29
3.	Польовий В.П., Бойко В.В., Сидорчук Р.І.	27,13
4.	Білецький С.В., Петринич О.А., Казанцева Т.В., Павлович Л.Б.	23,15
5.	Пішак В.П., Булик Р.Є., Заморський І.І., Ткачук С.С.	19,75
6.	Пашковська Н.В., Ляшук П.М., Ляшук Р.П.	18,22
7.	За редакцією Ахтемійчука Ю.Т.	17,98
8.	Іфгодій А.Г., Колотило О.Б., Якобчук С.О., Федорук О.С., Гребенюк В.І., Білик В.І., Рева В.Б., Русак О.Б.	13,58
9.	Пішак В.П.	11,47
10.	Бойчук Т.М., Івашук О.І., Сенотювич Р.В., Унгурян В.П.	10,91
11.	Хухліна О.С., Нечіпай Ж.А.	10,91
12.	Роговий Ю.Є., Злотар О.В., Філіпова Л.О.	10,35
13.	Геруш І.В., Григор'єва Н.П., Мещишен І.Ф., Мацьопа І.В.	10,12
14.	Іфгодій А.Г., Гродецький В.К., Шкварковський І.В., Рева В.Б., Гребенюк В.І., Русак О.Б.	9,42
15.	Ященко Ю.Б., Буряк О.Г.	9,22
16.	Бойчук Т.М., Роговий Ю.Є., Попович Г.Б.	9
17.	Польовий В.П., Бойко В.В., Сидорчук Р.І., Плегуча О.М.	8,96
18.	Usenko Y.A., Boychuk T.M., Vachunsky V.T., Mincer O.P.	6,25

сії, Білорусії, Румунії, Молдови, Узбекистану, Таджикистану, Грузії, Німеччини та США розглядали ключові питання вищої медичної освіти, які турбують усі представлені на конференції країни, зокрема: додипломна освіта в країнах СНД, Європи та США; особливості післядипломної освіти; пріоритетні напрями освітніх та наукових обмінів; академічна мобільність викладачів та студентів, основні стратегії розвитку медичних вишів тощо.

За підсумками конференції:

1. Визначено пріоритети у сфері співпраці між вищими медичними навчальними закладами європейських країн та медичними навчальними закладами країн пострадянського простору.

2. Ухвалено принципові рішення щодо реалізації програм викладацької та студентської мобільності між вищими медичними навчальними закладами України, Росії, Білорусії, Румунії, Молдови, Узбекистану, Таджикистану, Грузії, Німеччини в системі європейської освіти та про створення робочих груп щодо реалізації спільних міжнародних освітніх програм; інтернаціоналізації процесів вищої освіти програм, які дозволять розширити інформаційну взаємодію між навчальними закладами на національному і міжнародному рівнях.

Пріоритетними напрямками в підготовці та проведенні наукових конференцій у 2013 році будуть:

1. Організація та проведення міжнародних конференцій за обов'язкової участі провідних закордонних фахівців.

2. Спільна міжвишівська (міжкафедральна) організація та проведення науково-практичних, міжнародних конференцій.

3. Використання сучасних засобів комунікації під час проведення наукових заходів для розширення наукової та фахової аудиторії.

Підготовка перспективних наукових кадрів в університеті традиційно здійснюється через раду молодих учених та студентське наукове товариство.

У 2012 році працювало 47 студентських наукових гуртків, у тому числі два гуртки окремо для іноземних студентів англійською мовою, в яких займалося 1025 студентів всіх факультетів і спеціальностей.

Студенти активно брали участь у наукових форумах в Україні та за кордоном, у тому числі в онлайн-конференціях (435 учасників), публікаціях матеріалів наукових робіт (студентських праць – 556).

У роботі ІХ Міжнародної медико-фармацевтичної конференції студентів і молодих учених працювало 26 секцій (2011 рік – 19); вперше – дві секції англійською мовою, з яких проводилася онлайн-трансляція наукового форуму. Зросла кількість учасників, у т.ч. іноземних студентів БДМУ та ВНЗів інших країн: Росії, Білорусії, Молдови і вперше – Польщі та Чехії.

За матеріалами роботи конференції видано 14-й випуск журналу «Хист», де вперше за тематичним розподілом опубліковано 542 тези (у 2011 р. – 284).

Таблиця 7

## Загальна оцінка наукової діяльності кафедр БДМУ за 2012 рік

№ п/п	Кафедри	Разом балів	Місце
1.	Акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти	24,4	17-ге
2.	Акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології	22,4	19-ге
3.	Акушерства, гінекології та перинатології	15,9	25-ге
4.	Анатомії людини ім. М.Г. Туркевича	18,6	23-ге
5.	Анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії	46,4	5-ге
6.	Анестезіології та реаніматології	4,6	37-ме
7.	Біологічної фізики та медичної інформатики	3,5	39-ге
8.	Біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії	19,5	21-ше
9.	Внутрішньої медицини	28,8	12-ге
10.	Внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб	53,8	2-ге
11.	Внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини	57,5	1-ше
12.	Гігієни та екології	16,4	24-ге
13.	Гістології, цитології та ембріології	15,5	26-ге
14.	Дерматовенерології	24,5	16-ге
15.	Дитячої хірургії та отоларингології	38,7	8-ме
16.	Догляду за хворими та вищої медсестринської освіти	5,4	35-ге
17.	Загальної хірургії	27,8	13-ге
18.	Іноземних мов	3	41-ше
19.	Інфекційних хвороб та епідеміології	12,2	30-ге
20.	Клінічної імунології, алергології та ендокринології	12,5	28-ме
21.	Медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки	48	4-ге
22.	Медичної та фармацевтичної хімії	5,4	35-ге
23.	Мікробіології та вірусології	2	44-ге
24.	Нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка	25,2	14-ге
25.	Онкології та радіології	29,8	11-ге
26.	Ортопедичної стоматології	10,9	31-ше
27.	Офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського	8,2	34-ге
28.	Патологічної фізіології	10,8	32-ге
29.	Патоморфології	10,9	31-ше
30.	Педіатрії та дитячих інфекційних хвороб	38,8	7-ме
31.	Педіатрії та медичної генетики	15,3	27-ме
32.	Професії внутрішніх хвороб	18,6	23-ге
33.	Педіатрії, неонатології та перинатальної медицини	46,3	6-ге
34.	Психології та соціології	30,3	10-ге
35.	Сімейної медицини	33,4	9-ге
36.	Соціальної медицини та ООЗ	12,3	29-ге
37.	Судової медицини та медичного правознавства	9,5	33-ге
38.	Суспільних наук та українознавства	2,2	43-ге
39.	Терапевтичної стоматології	3,3	40-ве
40.	Травматології, ортопедії та нейрохірургії	4,3	38-ме
41.	Фармакології	19,3	22-ге
42.	Фармації	4,7	36-ге



Таблиця 7 (продовження)

№ п/п	Кафедри	Разом балів	Місце
43.	Фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата	50	3-ге
44.	Фтизіатрії та пульмонології	23,3	18-ге
45.	Хірургії	24,6	15-ге
46.	Хірургії та урології	21,1	20-ге
47.	Хірургічної та дитячої стоматології	2,8	42-ге

У рамках підготовки X Ювілейної Міжнародної медико-фармацевтичної конференції студентів і молодих учених уперше розроблено інтернет-сайт форуму "ВІМСО" та електронну форму реєстрації з онлайн-інструкцією для подання матеріалів учасників заходу.

У 2012 році присуджено стипендії Кабінетом Міністрів України для молодих учених:

Павлюкович Н.Д., к.мед.н., асистенту кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб;

Меленко С.Р., к.мед.н., асистенту кафедри інфекційних хвороб та епідеміології.

Степанченко М.С. нагороджений дипломом лауреата премії НАМН України та Асоціації ВМНЗ України за значні успіхи в науковій діяльності.

Перспективним на наступний рік є проведення Круглого столу між представниками студентських наукових товариств ВНЗів України та зарубіжжя в рамках X Міжнародної медико-фармацевтичної конференції з метою розширення міжнародної наукової співпраці; розвиток і поглиблення наукової співпраці молодих учених БДМУ та університетів, з якими підписано міжнародні угоди про співробітництво.

Аналіз наукової діяльності професорсько-викладацького складу університету засвідчив наступне (табл. 5).

На стабільному рівні залишається кількість виданих монографій ученими університету. Суттєво зросла кількість наукових публікацій за кордоном, новоуведень та отриманих патентів. Це свідчить про переорієнтацію науковців університету на кінцевий результат наукових досліджень, впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я, ознайомлення з результатами наукових досліджень ширшого кола колег, особливо за кордоном.

Що стосується видавничої діяльності в розрізі кафедр університету, то виявляється певний рейтинг.

Перші три місця щодо видавничої діяльності посіли клінічні кафедри, що свідчить про переважання клінічних досліджень. З іншого боку, теоретичним кафедрам та Центральній науково-дослідній лабораторії слід активізувати проведення наукових досліджень та публікацію наукової продукції.

Аналіз виданих науковцями університету монографій вказує на суттєве зростання їх обсягу, покращання якості (табл. 6).

Оцінюючи в сукупності результати наукової діяльності кафедр університету у 2012 році, слід відмітити як найкращі кафедри, так і ті, яким у 2013 році необхідно ретельніше попрацювати в науковій сфері (табл. 7).

Таким чином, переможцем за результатами комплексної оцінки у 2012 р. є кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини (13 виконавців НДР):

1. Загальна кількість наукових праць, опублікованих професорсько-викладацьким персоналом кафедри (монографія, статті, тези, методичні рекомендації, новоуведення, інформаційні листи, збірники наукових праць, патенти, рац. пропозиції, заявки на винахід, авторські свідоцтва), – 6,5 бала, у тому числі:

- кількість робіт, опублікованих кафедрою за кордоном (статті, тези) – 0,2 бала;

- участь робітників кафедр університету в опублікуванні тез та матеріалів конференцій (тези в Україні та за кордоном) – 3,7 бала;

- кількість патентів, отриманих співробітниками кафедри університету – 0,2 бала;

- участь кафедри університету в опублікуванні статей – 2,4 бала;

2. За виданий інформаційний лист – 1 бал;

3. За проведені конференції – 10 балів (5 конференцій).

Загалом -  $0,2 + 3,7 + 0,2 + 2,4 + 1 + (5 \cdot 10) = 57,5$  бала.

Кафедри мікробіології та вірусології слід більш наполегливо працювати у 2013 році над науковою роботою, оскільки у 2012 році результати не є втішними:

1. Загальна кількість наукових праць, опублікованих професорсько-викладацьким персоналом кафедри (монографія, статті, тези, методичні рекомендації, нововведення, інформаційні листи, збірники наукових праць, патенти, рац. пропозиції, заявки на винахід, авторські свідоцтва), – 2 бали, у тому числі:

- кількість робіт, опублікованих кафедрою за кордоном (статті, тези) – 0,5 бала;

- участь робітників кафедр університету в опублікуванні тез та матеріалів конференцій (тези в Україні та за кордоном) – 0,8 бала;

- кількість патентів, отриманих співробітниками кафедри університету – 0 балів;

- участь кафедри університету в опублікуванні статей – 0,7 бала.

Загалом –  $0,5 + 0,8 + 0,7 = 2$  бали.

Буковинський державний медичний університет активно впроваджує політику щодо розширення співпраці із закордонними освітніми та науково-дослідними установами. У 2012 році міжнародна діяльність університету зосереджувалась навколо чотирьох основних напрямів: налагодження співпраці з зарубіжними організаціями, установами, лікарнями та підписання двосторонніх угод про співробітництво; стажування студентів та викладачів у закордонних медичних установах; участь студентів та молодих науковців у міжнародних заходах (конференціях, конгресах, симпозіумах та форумах); розширення географії набору іноземних громадян на навчання до БДМУ.

Станом на 01.12.2012 р. університетом підписано 27 угод про співпрацю в науково-освітній сфері із закордонними вищими навчальними закладами, з яких вісім було укладено у звітному році.

Наш університет приймав колег з Російської Федерації, Швеції, Німеччини, Молдови, Австрії та Італії. Упродовж року молоді науковці, викладачі та студенти БДМУ взяли участь у 29 міжнародних конференціях, конгресах та симпозіумах, які відбувалися в Німеччині, Болгарії, Іспанії, Польщі, Румунії, Російській Федерації, США та інших країнах. За підсумками міжнародної діяльності у 2012 році в закордонних фахових виданнях опубліковано 177 наукових праць. Отримано індивідуальних грантів на суму 8350 доларів США та 12400 Євро.

Вісімнадцять студентів пройшли стажування в клініках Австрії, Університетській клініці м. Любек (Німеччина) та Університетському госпітальному центрі м. Монпельє (Франція).

Підбиваючи підсумок наукової роботи вчених університету у 2012 році слід відмітити, що Буковинський державний медичний університет знаходиться на передових рубежах української та світової науки.

Наукове забезпечення реформи медичної галузі дозволяє ефективно впроваджувати наукові розробки як у навчальний процес, так і в практичну охорону здоров'я.

Ґрунтовний аналіз роботи у 2012 році окреслив перспективні напрямки подальшої роботи в науковій галузі.

### Література

1. Державна цільова науково-технічна та соціальна програма «Наука в університетах» на 2008-20012 роки (Постанова Кабінету Міністрів України від 19 вересня 2007 р. №1155).
2. Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника (Постанова Кабінету Міністрів України від 7 березня 2007 р. №423).
3. Міжгалузєва комплексна програма «Здоров'я нації» (Постанова Кабінету Міністрів України від 10 січня 2002 р. №14).
4. Про затвердження Порядку формування Переліку наукових фахових видань України (Наказ МОНМолодьспорту від 17.10.2012 р. № 1111).
5. Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (Наказ МОНМолодьспорту від 17.10.2012 р. № 1112).
6. Положення про атестаційну колегію Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України (Наказ МОНМолодьспорту України від 14.09.2011 р. № 1059).

## НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ БУКОВИНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В 2012 ГОДУ И ПЕРСПЕКТИВЫ НА 2013 ГОД

*Т.Н. Бойчук, А.И. Иващук, Т.И. Доманчук, Е.И. Лебяк*

**Резюме.** В работе сжато проанализированы научные достижения ученых Буковинского государственного медицинского университета в 2012 г. Отдельно обращено внимание на научную продукцию кафедр. Определены перспективы научных разработок на 2013 г.

**Ключевые слова:** Буковинский государственный медицинский университет, наука, достижения.

## SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY IN 2012 AND OUTLOOKS FOR 2013

*T.M. Boichuk, O.I. Ivashchuk, T.I. Domanchuk, O.I. Lebiak*

**Abstract.** The paper has analyzed concisely the scientific achievements of the researchers of Bukovinian State Medical University in 2012. Attention is paid separately to the scientific production of the Departments. Outlooks of scientific developments for 2013 have been outlined.

**Key words:** Bukovinian State Medical University, science, achievements.

Bukovinian State Medical University (Chernitsi)

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 3-10

Надійшла до редакції 07.02.2013 року

# Оригінальні дослідження

УДК 575.224.22:612.398.192:616.71-001.59

*Ю.О. Безсмертний*

## ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТ-РЕДУКТАЗИ C677T У ХВОРИХ ІЗ ХИБНИМИ СУГЛОБАМИ ДОВГИХ КІСТОК: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ЛІПІДНИМ ПРОФІЛЕМ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ

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

**Резюме.** Досліджено поширеність генетичного поліморфізму метилентетрагідрофолатредуктази C677T (MTHFR C677T) у 130 хворих із хибними суглобами довгих кісток. Встановлено, що в осіб із розладами репаративного остеогенезу частота виявлення дефекту гена MTHFR C677T в 1,4 раза вище ніж серед осіб із консолидованими переломами. Патологічний генотип гена MTHFR C677-TT асоціювався зі збільшенням

частки осіб із гіпо- та апластичним типами хибних суглобів, дисліпідемією та ендотеліальною дисфункцією центральних та периферичних судин.

**Ключові слова:** генетичний поліморфізм, метилентетрагідрофолатредуктаза, хибний суглоб, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** Порушення обміну сірковмісних амінокислот – гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є незалежним фактором розвитку серцево-судинних захворювань, неврологічних розладів, ниркової недостатності тощо [4]. В останні роки широко обговорюється роль ГГЦ як одного з провідних та незалежних чинників, які порушують метаболізм кісткової тканини [1, 7]. Згідно з даними [6, 9], підвищений рівень гомоцистеїну стимулює остеокластогенез, зумовлює розвиток остеопорозу та підвищує ризик остеопоротичних переломів. У проведених експериментальних та клінічних дослідженнях з'ясовано [1, 7, 11], що ГГЦ є одним із вагомих об'єктивних чинників порушень репаративного остеогенезу. За умов ГГЦ посилювались процеси резорбції кісткової тканини, сповільнювалось утворення кісткової мозолі, пригінчувалися колагеноутворення та зрощення переломів.

До найбільш поширених генетично-детермінованих причин ГГЦ належить поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази C677T (MTHFR C677T), частота якого в Україні є високою і сягає в цілому 40-42 % [3]. Проведені дослідження в європейських країнах продемонстрували можливість зв'язку генетичного поліморфізму за MTHFR C677T з підвищеним ризиком переломів у жінок літнього віку [8, 10]. Поряд із цим, поширеність поліморфізму за MTHFR C677T в українській популяції хворих із порушеннями регенерації кісткової тканини залишається нез'ясованою.

**Мета дослідження.** Вивчити генетичний поліморфізм метилентетрагідрофолатредуктази C677T у осіб із консолидованими переломами та хибними суглобами довгих кісток, оцінити його зв'язок із клінічно-рентгенологічними типами хибних суглобів, ліпідним профілем та ендотеліальною функцією.

**Матеріал і методи.** Обстежено 130 хворих із хибними суглобами кісток стегна та гомілки на рівні діафіза, які не мали встановлених об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік становив  $39,34 \pm 11,01$  року. Осіб чоловічої статі було – 101 (77,69 %), жіночої – 29 (22,31 %). Тривалість захворювання від 11 до 126 місяців. За клінічно-рентгенологічною характеристикою хибного суглоба нормопластичний тип діагностовано у 24 (18,46 %), гіперпластичний – у 21 (16,15 %), гіпопластичний – у 42 (32,31 %), атрофічний – у 43 (33,08 %) пацієнтів. До групи контролю увійшли 48 осіб із консолидованими діафізарними переломами на рівні стегна і гомілки. Група осіб із консолидованими переломами була репрезентативна групі пацієнтів із хибними суглобами за віком, статтю, локалізацією ушкодження, частотою супутньої патології.

Вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та тригліцеридів у сироватці крові визначали уніфікованими методами з використанням вітчизняних стандартних наборів «Холестерин-Ф», «Тригліцериди» (Філісит-Діагностика, Україна), «Альфа-холестерин» (Реагент, Україна). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) розраховувався за формулою W. Friedwald: Холестерин ЛПНГ = Загальний холестерин – холестерин ЛПВГ – (0,45 x Тригліцериди) [4]. При ранжируванні рівнів ліпідів у сироватці крові користувалися критеріями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2007), рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2011). Критеріями дисліпідемії вважали рівень загального холестерину > 5,0 ммоль/л, холестерину ЛПНГ > 3,0 ммоль/л, холестерину ЛПВГ < 1,0 та 1,2 ммоль/л (для чоловіків та жінок відповідно), тригліцеридів > 1,7 ммоль/л.

Інструментальні дослідження включали вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) плечових, стегнових та загальних сонних артерій (ЗСА) у мм та визначення судинорухливої функції плечових артерій проводили на апараті "Sonoline 6000 C" (Medisson, Південна Корея) за допомогою методу дуплексного ультразвукового сканування з лінійним датчиком 7 МГц. Оцінювали ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗВД ПА) на тлі проби з декомпресією за стандартною методикою D. Selertmayer [5].

Для генетичного дослідження відбирали проби цільної крові, стабілізованої цитратом натрію, які до тестування зберігали при -20°C. Генотипування проводилося методом полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим рестрикційним аналізом продуктів ПЛР та визначенням поліморфізму гена MTHFR C677T.

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження поліморфізму гена MTHFR C677T показало, що серед осіб із консолідованими переломами співвідношення нормальних гомозигот (677-CC), гетерозигот (677-CT) та гомозигот з патологічним генотипом 677-TT становило 52,1, 39,6 та 8,3 % відповідно (табл. 1).

Розподіл частот генотипів CC / CT / TT у групі осіб із консолідованими переломами відповідав рівновазі Харді-Вайнберга і узгоджувався з даними щодо поширеності поліморфізму гена MTHFR C677T серед практично здорових осіб –

мешканців Подільського регіону [3] та Східної України [2]. Розподіл частот зустрічальності вказаних генотипів у групі хворих із хибними суглобами також підлягав закону Харді-Вайнберга, однак відрізнявся від такого в групі порівняння. Серед осіб із хибними суглобами спостерігалася тенденція до зменшення частки нормальних гомозигот 677-CC, натомість зростала частка гетерозигот 677-CT та гомозигот 677-TT. Відповідно частота зустрічальності Т-алеля серед хворих із хибними суглобами була вищою, ніж серед осіб із консолідованими переломами, і становила 38,5 % проти 28,1 %.

Типологічний аналіз показав, що серед пацієнтів із нормопластичним типом поширеність Т-алеля MTHFR та співвідношення генотипів CC / CT / TT практично відповідала такій у групі осіб із консолідованими переломами (50,0, 41,7 та 8,3 %). Розподіл частоти зустрічальності генотипів у групі пацієнтів із гіперпластичним типом наближався до такого при нормопластичному типі. Водночас серед осіб із гіпопластичним та атрофічним типом частка нормальних гомозигот 677-CC була меншою, ніж серед осіб із нормопластичним типом, натомість частіше виявлялися гетерозиготи 677-CT і більш ніж удвічі зростала частка патологічних гомозигот 677-TT. Частота Т-алеля при авітальних типах хибних суглобів сягала 40-45 % порівняно з 29-31 % при вітальних типах.

Аналіз показників ліпідного обміну залежно від поліморфізму MTHFR C677T показав, що носійство Т-алеля асоціювалося з достовірним зниженням вмісту ЛПВГ (табл. 2).

Зокрема, у гетерозигот CT і гомозигот TT середній вміст холестерину ЛПВГ був достовірно

Таблиця 1

#### Частота генотипів MTHFR C677T у осіб із консолідованими переломами та у хворих із хибними суглобами довгих кісток

Характеристика групи		Частота генотипів MTHFR C677T, n (%)			Частота Т-алеля, %
		677-CC	677-CT	677-TT	
1	Консолідовані переломи, n=48	25 52,1%	19 39,6%	4 8,3%	28,1
2	Хворі з хибними суглобами, n=130	52 40,0%	56 43,1%	22 16,9%	38,5
	$p_{1,2}$	>0,05	>0,05	0,1	>0,05
У тому числі залежно від клінічно-рентгенологічного типу хибного суглоба					
3	Нормопластичний тип, n=24	12 50,0%	10 41,7%	2 8,3%	29,2
4	Гіперпластичний тип, n=21	10 47,6%	9 42,9%	2 9,5%	31,0
	$p_{3,4}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5	Гіпопластичний тип, n=42	16 38,1%	18 42,9%	8 19,0%	40,5
	$p_{3,5}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6	Атрофічний тип, n=43	14 32,6%	19 44,2%	10 23,3%	45,3
	$p_{3,6}$	>0,05	>0,05	0,1	>0,05

**Таблиця 2**  
**Вміст ліпідів у сироватці крові у хворих із хибними суглобами довгих кісток**  
**залежно від генотипу MTHFR C677T (M±m)**

Генотип MTHFR C677T		Вміст ліпідів у сироватці крові, ммоль/л			
		Загальний холестерин	Холестерин ЛПНГ	Холестерин ЛПВГ	Тригліцериди
1	Гомозиготи 677-CC, n=52	5,22±0,12	3,66±0,12	1,10±0,03	1,69±0,08
2	Гетерозиготи 677-CT, n=56	5,63±0,14	3,86±0,14	1,01±0,03	1,70±0,09
	p <sub>1,2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
3	Гомозиготи 677-TT, n=22	5,46±0,17	3,69±0,19	0,98±0,04	1,72±0,12
	p <sub>3,1</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	p <sub>3,2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3

**Частота виявлення аберантних рівнів ліпідів у сироватці крові у хворих із хибними суглобами залежно від генотипу MTHFR C677T, n (%)**

Генотип MTHFR C677T		Частота виявлення аберантних рівнів ліпідів, n (%)			
		Загальний холестерин	Холестерин ЛПНГ	Холестерин ЛПВГ	Тригліцериди
		> 5,0 ммоль/л	> 3,0 ммоль/л	< 1,0 ммоль/л	>1,7 ммоль/л
1	Гомозиготи 677-CC, n=52	35 67,3 %	34 65,3 %	19 36,5 %	19 36,5 %
2	Гетерозиготи 677-CT CT, n=56	34 60,7 %	33 58,9 %	25 44,6 %	21 37,5 %
	p <sub>1,2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Гомозиготи 677-TT, n=22	14 63,6 %	15 68,2 %	10 45,5 %	9 40,9 %
	p <sub>3,1</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p <sub>3,2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 4

**Стан ендотеліальної функції у хворих із хибними суглобами довгих кісток залежно від генотипу MTHFR C677T (M±m)**

Генотип MTHFR C677T		Товщина ІМ судин, мм			ЕЗВД ПА на 90 с
		Загальна сонна артерія	Плечова	Стегнова	
1	Гомозиготи 677-CC, n=52	0,883±0,023	0,392±0,012	0,904±0,024	8,48±0,39
2	Гетерозиготи 677-CT, n=56	0,877±0,026	0,388±0,011	0,918±0,028	7,80±0,38
	p <sub>1,2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Гомозиготи 677-TT, n=22	1,01±0,030	0,450±0,014	1,03±0,003	6,84±0,56
	p <sub>3,1</sub>	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
	p <sub>3,2</sub>	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05

нижчим на 8,9 та 12,2 %, ніж у нормальних гомозигот CC. Водночас, суттєвих відмінностей за рівнем загального холестерину, ЛПНГ та тригліцеридів у носіїв поліморфних алелів не виявлялось.

Результати ранжирування рівнів ліпідів у сироватці крові пацієнтів із хибними суглобами підтвердили, що серед гомо- та гетерозиготних носіїв T-алеля спостерігається недостовірне зрос-

тання частки осіб із низьким рівнем холестерину ЛПВГ (табл. 3).

Частки осіб з аберантними рівнями загального холестерину, холестерину ЛПНГ та тригліцеридів серед носіїв поліморфних генів MTHFR C677T суттєво не відрізнялись.

Аналіз стану ендотеліальної функції у пацієнтів із хибними суглобами залежно від генотипу

МТНFR С677Т показав, що гомозиготне носійство Т-алеля асоціювалося з погіршенням структурно-функціонального стану центральних та периферичних судин (табл. 4).

Наприклад, ТІМ загальної сонної, плечової та стегнової артерії гомозигот ТТ були достовірно вищими на 14,4, 14,7 та 13,9 %, ніж у нормальних гомозигот СС, та на 15,1, 15,9 та 12,2 %, ніж у гетерозигот СТ. У гомозигот ТТ показник ЕЗВД ПА на 90 с після гіперемії виявився достовірно нижчим (на 24,0 %), ніж у гомозигот СС.

Таким чином, за поширеністю поліморфізму гена МТНFR С677Т пацієнти з хибними суглобами відрізняються від осіб із консолидованими переломами: спостерігається суттєве зростання частоти зустрічальності Т-алеля, зростає частка патологічних гомозигот ТТ і зменшується частка нормальних гомозигот СС.

### Висновки

1. Порушення репаративної регенерації довгих кісток асоціюється з поліморфізмом гена МТНFR С677Т та збільшенням частки осіб із патологічним генотипом ТТ. Гомозиготи ТТ накопичуються переважно в групах хворих із гіпопластичним та атрофічним типом хибних суглобів, у той час як частотний розподіл генотипів серед осіб із нормопластичним типом наближається до такого в пацієнтів із консолидованими переломами.

2. В осіб із розладами репаративного остеогенезу гомозиготне носійство Т-алеля асоціювалося з достовірним зниженням вмісту ліпопротеїнів високої густини в сироватці крові та погіршенням структурно-функціонального стану центральних та периферичних судин.

**Перспективи подальших досліджень** направлені на розробку та впровадження патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування порушень репаративної регенерації довгих кісток у осіб із ГТЦ.

### Література

1. Безсмертний Ю.О. Вплив гіпергомоцистеїнії на стан стегнових артерій у різні терміни репаративного остеогенезу: можливості корекції декамевітом та глутаргіном / Ю.О. Безсмертний, Н.В. Заїчко // Клін. та експерим. патол. – 2011. – Т. X, № 3 (37). – С. 55-61.
2. Гречанина Е.Я. Сравнительная характеристика частот алелей С677Т МТНFR, А66С МТRR генов системы фолатного цикла и ВПР ЦНС / Е.Я. Гречанина, В.А. Гусар, Ю.Б. Гречанина //

Ультразвук. перинат. діагност. – 2009. – № 27-28. – С. 4-12.

3. Заїчко Н. В. Поширеність мутацій по фактору V Лейден, протромбіну G20210A та метилентетрагідрофолатредуктази С677Т у здорових осіб та у пацієнтів з венозними тромбозами Подільського регіону / Н.В. Заїчко: Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика». Випуск 17, кн.3. – К., 2008. – С. 169-177.
4. Коваленко В.М. Асоціація гіпергомоцистеїнії з метаболічними факторами ризику у хворих на ішемічну хворобу серця / В.М. Коваленко, І.І. Андрушко, Т.В. Талаєва // Укр. кардіол. ж. – 2011. – № 6. – С. 66-70.
5. Celermajer D. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. Celermajer, K. Sorensen // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
6. Hydrogen sulfide protects MC3T3-E1 osteoblastic cells against H(2)O(2)-induced oxidative damage-implications for the treatment of osteoporosis / Z.S. Xu, X.Y. Wang, D.M. Xiao [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2011. – Vol. 50, № 10. – P. 1314-1323.
7. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 467-475.
8. The effects of homocysteine and МТНFR genotype on hip bone loss and fracture risk in elderly women / K. Zhu, J. Beilby, I.M. Dick [et al.] // Osteoporos Int. – 2009. – Vol. 20, № 7. – P. 1183-1191.
9. The role of hyperhomocysteinemia as well as folate, vitamin B(6) and B(12) deficiencies in osteoporosis: a systematic review / M. Herrmann, J. Peter Schmidt, N. Umanskaya [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2007. – Vol. 45, № 12. – P. 1621-1632.
10. Shiraki M. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (МТНFR) polymorphism (С677Т) on fractures / M. Shiraki, T. Urano, T. Kuroda // J. Bone Miner Metab. – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 595-602.
11. Vitamin B(12) deficiency stimulates osteoclastogenesis via increased homocysteine and methylmalonic acid / B.L. Vaes, C. Lute, H.J. Blom [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 2009. – Vol. 84, № 5. – P. 413-422.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ С677Т У БОЛЬНЫХ С ЛОЖНЫМИ СУСТАВАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ

Ю.А. Бессмертный

**Резюме.** Исследована распространенность генетического полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы С677Т (МТНFR С677Т) у 130 больных с ложными суставами длинных костей. Установлено, что у больных с нарушением репаративного остеогенеза частота выявления дефекта гена МТНFR С677Т в 1,4 раза выше нежели среди

лиц с консолидированными переломами. Патологический генотип гена MTHFR C677-TT ассоциировался с увеличением доли лиц с гипо- и апластическим типами ложных суставов, дислипидемией и эндотелиальной дисфункцией центральных и периферических сосудов.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, ложный сустав, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция.

## GENETIC POLYMORPHISM OF METHYLENETETRAHYDROFOLATE-REDUCTASE C677T IN PATIENTS WITH PSEUDARTHROSIS OF THE LONG BONES: RELATIONSHIP WITH THE LIPID PROFILE AND ENDOTHELIAL FUNCTION

*Yu. O. Bezsmertnyi*

**Abstract.** The prevalence of genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C677T (MTHFR C677T) in 130 patients with pseudoarthrosis of the long bones has been investigated. It has been established that the rate of detecting a defect of the MTHFR C677T gene is 1.4 times higher in patients with impairments of reparative osteogenesis than in patients with consolidated fractures. An abnormal genotype of the MTHFR C677-CT gene was associated with an increase in the share of persons with hypo- and aplastic types of false joints, dyslipidemia and endothelial dysfunction of the central and peripheral vessels.

**Key words:** genetic polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, pseudoarthrosis, dyslipidemia, endothelial dysfunction.

Scientific Research Institute of Invalid Rehabilitation of National Pyrohov Memorial Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 11-15

Надійшла до редакції 21.01.2013 року

© Ю.О. Безсмертний, 2013

УДК 616.153-022.6

*М.Ю. Бессараб*

## КОНЦЕНТРАЦІЯ ІНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА, ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ОСНОВНИХ КЛАСІВ ТА КІЛЬКІСТЬ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНУ ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** За допомогою імуноферментного аналізу показано, що у хворих на респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію формується дисбаланс кількості імунокомпетентних клітин, суттєво знижується малоспецифічний IgM і зростає концентрація IgG та IgA, що призводить до зниження неспецифічного протиінфекційного захисту, на тлі якого розвивається захворюван-

ня. Тому при лікуванні таких осіб необхідно провести замісну терапію інтерфероном- $\alpha$  (ІФН- $\alpha$ ), концентрація якого суттєво знижена.

**Ключові слова:** респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція, ІФН- $\alpha$ , IgM, IgG, IgA.

**Вступ.** Респіраторно-синцитіальна вірусна (РС-вірусна) інфекція дуже поширена серед усіх вірусних інфекцій дихальних шляхів [1]. Вкрай несприятливого перебігу РС-вірусна інфекція може набувати на тлі імунодефіцитних станів. Від функціонального стану імунної системи залежить тривалість РС-вірусної інфекції, тяжкість перебігу, розвиток ускладнень [7]. Небезпека захворювання ускладнюється тим, що вірус здатний пригнічувати імунні реакції організму і тим самим посилювати тяжкість наявних хронічних захворювань, викликаючи їх декомпенсацію [6, 8, 9]. Точні знання структури гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) в окремих вогнищах є однією з важливих умов успішної розробки

нових методів лікування та профілактики ГРВІ. Від функціонального стану імунної системи залежить тривалість хвороби, тяжкість перебігу та розвиток ускладнень [5, 10].

**Мета дослідження.** Дослідити концентрацію інтерферону- $\alpha$ , імуноглобулінів основних класів та кількість імунокомпетентних клітин периферичної крові у хворих на РС-вірусну інфекцію.

**Матеріал і методи.** Обстежено і проліковано 40 хворих на РС-вірусну інфекцію, які перебували на стаціонарному лікуванні впродовж 2008-2011 рр. в інфекційному відділенні базового військового госпіталю м. Чернівці. Усі пацієнти чоловічої статі, віком від 19 до 24 років. При встановленні діагнозу брали до уваги клінічно-

© М.Ю. Бессараб, 2013

епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження (серологічного, імуноферментного, біохімічного, інструментального).

Розшифрування етіологічної структури респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції проводили у вірусологічній лабораторії обласної санітарно-епідеміологічної станції за допомогою імуноферментної тест-системи для виявлення антигену проти антигенів РС-вірусу в крові за методом парних сироваток та мазка з ротоглотки.

Для характеристики імунологічного статусу хворих на РС-вірусну інфекцію, виявлення порушень і встановлення ступеня їх вираженості в гуморальній ланці системи імунітету вивчали комплекс показників IgM, IgG, IgA, ІФН- $\alpha$ , методом імуноферментного аналізу.

Кров для імунологічних досліджень забирали із середньої вени ліктя методом венепункції натщесерце в об'ємі 5 мл у період з 9<sup>00</sup> до 10<sup>00</sup> год у пробірку для визначення показників гуморального імунітету. Загальний аналіз крові виконували за загальноприйнятою методикою з визначенням відсоткового співвідношення окремих субпопуляцій гранулоцитарних клітин при підрахунку їх у камері Горяєва.

Статистичну обробку виконували за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми для статистичних обрахунків PAST (version 1.84, freeware, Oyvind Hammer, D.A.T.Harper, 2008) [12].

**Результати дослідження та їх обговорення.** РС-вірус викликає гострі респіраторні захворювання в людей: катар верхніх дихальних шляхів, бронхіт, пневмонію. Захворювання набувають характеру епідемії протягом 2-3 місяців. Вони часто спостерігаються в зимово-весняному періоді. Епідемії, викликані РС-вірусами, повторюються щорічно. Інкубаційний період триває 4-9 днів, тривалість захворювання – 5-6 днів. РС-віруси викликають захворювання в дітей, в яких ще не сформований неспецифічний протівірусний і специфічний імунний захист, а також у дорослих з імунодефіцитним станом, особливо за клітинним типом.

Вивчення стану неспецифічного протиінфекційного захисту у хворих на РС-вірусну інфекцію полягало у встановленні концентрації ІФН- $\alpha$  та імуноглобулінів основних класів (табл. 1).

РС-вірусна інфекція не впливає на концентрацію ІФН- $\alpha$ , але призводить до суттєвого (у 3 рази) зниження концентрації IgM та значного зростання основного захисного IgG (у 2,5 рази) та IgA (у 3,4 рази). Результати вивчення абсолютної і відносної кількості імунокомпетентних клітин, імуногематологічних індексів і коефіцієнтів периферичної крові хворих на РС-вірусну інфекцію наведені в таблиці 2.

У хворих на РС-вірусну інфекцію значно (на 10,4 %) зменшується абсолютна кількість еритроцитів, гемоглобіну (на 7,5 %), тромбоцитів (на 25,1 %) та моноцитів (на 37,5 %). Відносна кількість останніх також знижена (на 33,8 %). На цьому тлі зростає відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів (у 2,1 рази) та ШОЕ (на 82,7 %).

Отже, у хворих на РС-вірусну інфекцію в перші дні маніфестації захворювання створюється дисбаланс абсолютної і відносної кількості імунокомпетентних клітин. Знижується абсолютна кількість еритроцитів, абсолютне значення гемоглобіну, абсолютна кількість тромбоцитів і моноцитів. При цьому знижується відносна кількість моноцитів і поліморфноядерних лейкоцитів (нейтрофілів), зростає відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ.

Інформативнішими щодо кількісних показників та взаємодії імунокомпетентних клітин є імуногематологічні індекси та коефіцієнти. Показово, що лейкоцитарний індекс, який дає інформацію про персистенцію вірусного або бактеріального збудника запалення, має тенденцію до підвищення (на 14,5 %). Тенденцію до зростання має й нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт (на 8,5 %), а індекс нейтрофільного зсуву зростає у 2,4 рази, але індекс зсуву лейкоцитів зростає лише на 13,2 % (P>0,05). Названі зміни абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин не впливають на зміни неспецифічного протиінфекційного захисту (за індексом неспецифічної резистентності).

Зростання індексу імунної резистентності на 27,3 % свідчить про формування різних типів імунної специфічної відповіді на персистенцію РС-вірусу.

Дисбаланс абсолютної і відносної кількості імунокомпетентних клітин та різноспрямованість взаємовідношень між ними (за імуногематологіч-

Таблиця 1

**Концентрація інтерферону- $\alpha$  та імуноглобулінів основних класів периферичної крові хворих на респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію при надходженні на стаціонарне лікування (M $\pm$ m)**

Гуморальний фактор	Одиниця вимірювання	Основна група (n=40)	Практично здорові особи (n=30)	Ступінь імунних порушень	P
ІФН- $\alpha$	пг/мл	4,31 $\pm$ 0,96	4,39 $\pm$ 0,92	I	>0,05
IgM	мг/мл	0,45 $\pm$ 0,04	1,37 $\pm$ 0,09	III	<0,01
IgG	мг/мл	31,11 $\pm$ 4,25	12,37 $\pm$ 0,09	III	<0,05
IgA	мг/мл	7,39 $\pm$ 0,90	2,15 $\pm$ 0,07	III	<0,01



Таблиця 2

**Кількість основних імунокомпетентних клітин периферичної крові у хворих на респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію при надходженні на стаціонарне лікування ( $M \pm m$ )**

Імунокомпетентні клітини	Одиниця вимірювання	Основна група (n=40)	Практично здорові (n=30)	Ступінь імунних порушень	P
Еритроцити	$x \cdot 10^9/\text{л}$	4,83±0,11	5,33±0,14	I	<0,05
Гемоглобін	г/л	138,65±2,54	149,00±2,12	I	<0,05
Тромбоцити	$x \cdot 10^9/\text{л}$	421,39±15,24	527,00±12,07	I	<0,01
Лейкоцити	$x \cdot 10^9/\text{л}$	6,24±1,08	6,38±0,17	I	>0,05
Нейтрофіли	%	63,97±1,85	62,28±0,99	I	>0,05
-паличкоядерні	%	6,42±0,74	3,03±0,19	III	<0,05
-сегментоядерні	%	57,05±2,46	59,25±1,79	I	>0,05
Еозинофіли	%	1,34±0,24	1,26±0,16	I	>0,05
Лімфоцити	%	29,48±2,82	31,15±1,59	I	>0,05
Моноцити	%	5,20±0,44	6,96±0,32	II	<0,05
ШОЕ	мм/год	8,04±0,18	4,40±0,13	III	<0,05
Лейкоцитарний індекс	у.о.	0,87±0,08	0,76±0,06	I	>0,05
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	2,17±0,14	2,00±0,02	I	>0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	1,89±0,17	1,67±0,03	I	>0,05
Індекс нейтрофільного зсуву	у.о.	0,12±0,02	0,05±0,01	III	<0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о.	2,85±0,16	1,58±0,02	III	<0,01
Індекс інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфа	у.о.	1,16±0,09	0,72±0,02	III	<0,05
Індекс неспецифічної резистентності	у.о.	5,17±0,13	5,26±0,07	I	>0,05
Індекс імунної резистентності	у.о.	5,93±0,06	4,66±0,04	I	<0,001
Індекс алергізації	у.о.	0,76±0,04	0,78±0,03	I	>0,05

ними індексами і коефіцієнтами) призводить до формування інтоксикації середнього ступеня за лімфоцитарним індексом інтоксикації (зростання на 80,4 %) та за індексом інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфа (зростання на 31,1 %).

У процесі розвитку РС-вірусної інфекції на перших порах не спостерігається алергізації організму хворих.

### Висновки

1. При формуванні та розвитку респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції спостерігається дисбаланс кількості імунокомпетентних клітин та дисоціація імуногематологічних індексів і коефіцієнтів: зменшується абсолютна кількість еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, моноцитів; відносна кількість моноцитів; зростає відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів і ШОЕ.

2. У хворих на респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію зростають індекс нейтрофільного зсуву та індекс специфічної імунної резистентності, а також формується інтоксикація, що сягає середнього ступеня.

3. Одержані та наведені результати клінічно-імунологічних та імунологічних досліджень свідчать про порушення у хворих на респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію взаємовідношень імунокомпетентних клітин, що призводить до зниження неспецифічного протипатогенного захисту, що необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики.

**Перспективи подальших досліджень.** На сьогодні єдиною медикаментозною корекцією РС-вірусної інфекції ще немає. Оскільки можливості етіотропної терапії обмежені, то використовуються переважно патогенетичні та симптоматичні засоби [4]. Ефективним у лікуванні таких

хворих є застосування інтерферонів, особливо у вигляді аерозолу [2, 3], що доцільно всебічно обґрунтувати.

### Література

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.
2. Москалюк В.Д. Нові підходи до лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій / В.Д. Москалюк // Бук. мед. вісник. – 2003. – № 1. – С. 91-93.
3. Удосконалення лікування грипу та інших ГРВІ / В.Д. Москалюк, А.Г. Трефаненко, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р.) «Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 19-21.
4. Москалюк В.Д. Ефективність аерозольної інтерферонотерапії в комбінації з протефлазидом при грипі А і В / В.Д. Москалюк, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 47-49.
5. Москалюк В.Д. Нові технології в лікуванні ГРВІ / В.Д. Москалюк // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 28-31.
6. Дранник Г.Н. Современные представления о строении и функции иммунной системы / Г.Н. Дранник // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 85-101.
7. Клинико-иммунологическое обоснование применения афлубина в профилактике и лечении вирусных заболеваний респираторного тракта у детей / Т.И. Гарашенко, М.В. Мезенцева, Л.И. Ильенко [и др.] // Дет. инфекции. – 2005. – № 3. – С. 49-53.
8. Крамарев С.О. Гриппферон як ефективний засіб профілактики та лікування грипу й інших ГРВІ / С.О. Крамарев, В.І. Мальцев, В.К. Казимирко // Інфекц. хвороби. – 2003. – № 1. – С. 70-72.
9. Кузнецов С.М. Влияние интерферонотерапии на интерфероновый статус больных и функциональную активность некоторых клеточных популяций крови / С.М. Кузнецов, Н.А. Смирнов, В.И. Латаш // Мед. иммунол. – 2003. – Т. 5, № 1-2. – С. 73-80.
10. Нагоев Б.С. Некоторые показатели иммунитета у больных гриппом / Б.С. Нагоев, Н.Г. Ораззаев: материалы. Росс. научно-практ. конф. (22-24.03.2006) [«Инфекционные болезни: пробл. здравоохран. и военной медицины»]. – СПб., 2006. – С. 224.
11. Enzyme Immunoassay for the detection and quantification of human IgA, IgM, IgG antibodies against Parainfluenza virus type 1/2/3, adenoviral, respiratory-syncytial virus. – Germany, DRG, 2009. – 18 p.
12. Hammer O. PAST: Palaeontological statistics software package for education and data analysis / O. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // Palaeontologia Electronica. – 2001. – Vol. 4, Issue 1. – P. 1-9.

## КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА, ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ОСНОВНЫХ КЛАССОВ И КОЛИЧЕСТВО ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНУЮ ВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

*М.Ю. Бессараб*

**Резюме.** С помощью иммуноферментного анализа показано, что у больных на респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию формируется дисбаланс количества иммунокомпетентных клеток, существенно снижается малоспецифический IgM и растет концентрация IgG и IgA, что приводит к снижению неспецифической противовирусной защиты, на фоне которой развивается заболевание. Поэтому при лечении таких больных необходимо провести заместительную терапию ИФН- $\alpha$ , концентрация которого существенно снижена.

**Ключевые слова:** респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ИФН- $\alpha$ , IgM, IgG, IgA.

## THE CONCENTRATION OF INTERFERON-ALPHA, IMMUNOGLOBULINS OF BASIC CLASSES AND THE NUMBER OF IMMUNOCOMPETENT CELLS OF THE PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH RESPIRATORY-SYNCYTIAL VIRAL INFECTION

*M.Yu. Bessarab*

**Abstract.** The state of the humoral immunity and the number of the immunocompetent cells of the peripheral blood in patients with respiratory-syncytial viral infection have been studied by means of the immune-enzyme analysis. It has been demonstrated that an imbalance of the number of immunocompetent cells is formed and low specific IgM essentially decreases, whereas the concentration of IgG and IgA elevates, resulting in a reduction of nonspecific anti-infectious defence, a disease developing against its background. Therefore, while treating such patients it is necessary to perform substitution therapy of IFN- $\alpha$  whose concentration is essentially reduced.

**Key words:** respiratory-syncytial viral infection, IFN- $\alpha$ , IgM, IgG, IgA.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 15-18

Надійшла до редакції 03.12.2012 року

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]:615.225.2

*С.В. Білецький, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева*

## ВПЛИВ ПІОГЛІТАЗОНУ НА ГЕМОСТАЗ ТА ПРОТЕОЛІЗ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**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. Встановлено, що лікування антигіпертензивними препаратами з метформіном або піоглітазоном супроводжується вірогідним зменшенням рівня фібриногену, зростанням активності антитромбіну

III та Хагеман-залежного фібринолізу, збільшенням потенційної активності плазміногена (у підгрупі метформіну), зниженням показників лізису низько- та високомолекулярних білків без змін колагенолітичної активності крові.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, піоглітазон, метформін, гемостаз, протеоліз.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – це взаємопов'язані патології, що володіють потужною взаємоповислюючою ушкоджувальною дією, спрямованою одразу проти декількох органів-мішеней. Серед основних складових лікування пацієнтів із вказаною поєднаною патологією є застосування високоефективних антигіпертензивних препаратів, які не порушують вуглеводного та ліпідного обмінів, а також цукрознижуючих препаратів, що впливають на основний патогенетичний стрижень ЦД 2-го типу – інсулінорезистентність (ІР). Тіазолідиндіони (представником яких є піоглітазон) 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 [4]. Хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ), у яких у більшості випадків мають місце відразу декілька факторів ризику, є особливо вразливою категорією щодо загрози тромбоутворення. Вважають, що в міру перебігу ГХ проявляються та наростають ознаки гіперкоагуляції крові, в основному за рахунок зниження антитромбінової активності та пригнічення фібринолізу [1].

ЦД 2-го типу також асоціюється з тромбофілією [5], що супроводжується виразним посиленням процесів згортання крові при одночасній депресії механізмів фібринолізу [2].

Основним механізмом активації згортання крові та фібринолізу є обмежений протеоліз, який відіграє вирішальну роль у регуляції більшості фізіологічних процесів, що проходять у організмі. Однак коагуляція та фібриноліз – це лише одна із ланок системного протеолізу організму. До основних протеолітичних систем крові також належать кінінова та ренін-ангіотензинова. Стан систем гемостазу й протеолізу у хворих на ГХ досліджувався неодноразово, проте зміни їх у динаміці лікування тіазолідиндіонами за наявності супутнього ЦД 2-го типу є вивченими недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив комбінації антигіпертензивних засобів (S-амлодипін та лізиноприл) з метформіном або піоглітазоном на показники гемостазу та протеолізу 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 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 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 прийомом препаратів усім пацієнтам 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 I-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  $\geq 133$  мкмоль/л для чоловіків і 124 мкмоль/л – для жінок), психічними розладами,

Таблиця

## Показники гемостазу та протеолітичної активності крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу під впливом лікування впродовж 1 місяця (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	Підгрупа А, n=15		Підгрупа Б, n=15	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Фібриноген, г/л	2,99±0,17	3,47±0,35	2,64±0,19**	3,65±0,24*	2,76±0,18**
Активність АТ ІІІ, %	102,05±2,67	88,62±4,70*	101,80±3,11**	87,40±4,83*	99,22±3,13**
СФА, мкг азофібрину/мл х год	1,53±0,07	1,57±0,09	1,66±0,04	1,61±0,06	1,62±0,07
ФФА, мкг азофібрину/мл х год	1,14±0,04	0,84±0,05*	0,94±0,02*	0,85±0,03*	0,90±0,03*
НФА, мкг азофібрину/мл х год	0,39±0,03	0,73±0,04*	0,72±0,02*	0,76±0,03*	0,72±0,04*
ХЗФ, хв	20,12±0,61	33,90±0,97*	32,20±0,77**	33,56±0,60*	31,33±0,65**/*
ПАП, хв	15,16±0,29	15,91±0,24	15,13±0,40**	16,43±0,21*	16,24±0,28*
ХІІІ фактор, %	83,51±2,20	73,40±2,18*	75,00±1,54*	76,11±2,41*	77,00±4,06
Лізіс азоальбуміну, мкг азоальбуміну/мл х год	3,22±0,12	4,11±0,14*	3,92±0,13**/*	4,19±0,14*	3,84±0,20**/*
Лізіс азоказеїну, мкг азоказеїну/мл х год	3,54±0,14	4,21±0,15*	4,04±0,13**/*	4,08±0,16*	3,60±0,15**
Лізіс азоколу, мкг азоколу/млхгод	0,99±0,07	1,05±0,09	1,06±0,07	1,16±0,05	1,14±0,10

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; АТ ІІІ – антитромбін ІІІ; СФА – сумарна фібринолітична активність; ФФА – ферментативна фібринолітична активність; НФА – ферментативна фібринолітична активність; ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз; ПАП – потенційна активність плазміногена

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 фібриногену (ФГ) у плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), стан сумарної фібринолітичної активності (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного (НФА) фібринолізу, Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), потенційної активності плазміногена (ПАП) у плазмі крові, XIII фактору, активність протеолізу за лізісом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу визначали за допомогою стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (Україна).

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 (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

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 Стьюдента, в інших випадках застосовували парний Т-критерій Уїлкоксона. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при  $p < 0,05$ .

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

Показники гемостазу та протеолізу у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу та їх зміни під впливом антигіпертензивного лікування із метформіном (підгрупа А) або піоглітазоном (підгрупа Б) упродовж одного місяця наведено в таблиці.

На фоні проведеного лікування у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу спостерігалось покращання гемостазу та протеолітичної активності крові за деякими показниками. В обох підгрупах встановлено вірогідне зменшення рівня ФГ (на 23,92 % та 24,38 % відповідно), зростання активності АТ III (на 14,87 % та 13,52 %). Окрім того, вказані показники після лікування вже не різнилися з аналогічними величинами у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Активність ХЗФ вірогідно покращилась як у пацієнтів підгрупи А (на 5,01 %), так і в пацієнтів підгрупи піоглітазону (на 6,64 %), однак нормалізації показника не досягнуто. ПАП вірогідно зросла і не відрізнялася від показника контрольної групи лише в підгрупі А (на 4,90 %).

Відомо, що метформін [6, 8] та піоглітазон [7, 9] здатні покращувати фібриноліз за рахунок зниження рівня інгібітору активатора плазміногена-1 (РАІ-1). Метформін може зумовлювати такий ефект за непрямим механізмом: сприяючи зменшенню маси вісцерального жиру, що є дже-

релом РАІ-1, проте встановлено і незалежний від індексу маси тіла його вплив щодо зниження РАІ-1 [8].

При дослідженні впливу лівообертального ізомеру амлодипіну та лізиноприлу з метформіном або піоглітазоном упродовж одного місяця на протеолітичну активність крові хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу встановлено, що в пацієнтів обох підгруп вірогідно зменшилися показники лізису низько- (на 4,62 % та 8,35 % відповідно) та високомолекулярних білків (на 4,04 % та 11,76 %), а в осіб підгрупи піоглітазону досягнуто нормалізації величини лізису азоказеїну. Змін колагенолітичної активності крові не виявлено.

Отже, у хворих на ГХ обох підгруп ми встановили позитивну динаміку показників гемостазу та протеолізу: зменшувався рівень ФГ, зростала активність АТ III, покращилась активність ХЗФ, зменшилися показники лізису низько- та високомолекулярних протеїнів із нормалізацією величини лізису азоказеїну в підгрупі піоглітазону. Проте всі перераховані ефекти лікування, окрім зниження лізису високомолекулярних білків, можуть бути зумовлені дією антигіпертензивних препаратів, оскільки аналогічні зміни ми спостерігали у хворих на ізольовану ГХ, які застосовували S-амлодипін та лізиноприл [3].

#### **Висновок**

Лікування хворих на гіпертонічну хворобу при її поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу комбінацією антигіпертензивних засобів (S-амлодипін+лізиноприл) із метформіном або піоглітазоном поліпшує стан системи гемостазу, знижує протеолітичну активність крові за лізісом низько- та високомолекулярних білків.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні впливу тривалого застосування піоглітазону на гемодинамічні та метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

#### **Література**

1. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Диротона (лизиноприла) на свертывание крови и фибринолиз у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью / Л.М. Ена, Т.Н. Платонова, О.Г. Гаркавенко [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3. – С. 37-41.
2. Горбарчук О.І. Стан системи гемостазу у хворих ІНЗЦД і ІЗЦД без клінічних проявів судинної патології / О.І. Горбарчук // Укр. біохім. ж. – 1998. – Т. 70, № 4. – С. 134-139.
3. Петринич О.А. Застосування S-амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом у хворих на гіпертонічну хворобу: вплив на гемодинаміку та метаболічні показники / О.А. Петринич // Актуал. пробл. сучас. мед.: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 10, Вип. 3. – С. 219-224.

4. 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-pacient.ru/archive/tr4-08/> (27.08.2010).
5. Grant P.J. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? Yes. / P.J.Grant // J. Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 2, № 5. – P. 690-691.
6. 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.
7. Pioglitazone reduces atherogenic outcomes in type 2 diabetic patients / M. Igarashi, A. Hirata, H. Yamaguchi [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 34-40.
8. The effect of metformin treatment on VEGF and PAI-1 levels in obese type 2 diabetic patients / C. Ersoy, S. Kiyici, F. Budak [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 81, № 1. – P. 56-60.
9. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: a possible role for PPARgamma in endothelial function / K. Kato, H. Satoh, Y. Endo [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 258, № 2. – P. 431-435.

### ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ГЕМОСТАЗ И ПРОТЕОЛИЗ У БОЛЬНЫХ НА ГИПЕРТОНИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

*С.В. Билецкий, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева*

**Резюме.** Обследовано 30 больных на гипертоническую болезнь в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в динамике лечения комбинацией антигипертензивных средств (S-амлодипин и лизиноприл) с метформин или пиоглитазоном. Было установлено, что лечение антигипертензивными препаратами с метформин или пиоглитазоном сопровождается достоверным снижением уровня фибриногена, повышением активности антитромбина III и Хагеман-зависимого фибринолиза, повышением потенциальной активности плазминогена (в подгруппе метформина), снижением показателей лизиса низко- и высокомолекулярных белков без изменений коллагенолитической активности крови.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, пиоглитазон, метформин, гемостаз, протеолиз.

### THE INFLUENCE OF PIOGLITAZON ON HEMOSTASIS AND PROTEOLYSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

*S.V. Bilets'kyi, O.A. Petrynich, T.V. Kazantseva*

**Abstract.** The authors have examined 30 patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus of type 2 in the dynamics of treating with a combination of antihypertensive agents (S-amlodipine and lisinopril) with metformin or pioglitazon. It has been established that treating with antihypertensive drugs with metformin and pioglitazon is accompanied with a significant decrease of the fibrinogen level, an elevated activity of antithrombin III and Hagemann's dependent fibrinolysis, an increase of the potential activity of plasminogen (in the subgroup of metformin), a decrease of the indices of the lysis of low- and high-molecular proteins without changes of the blood collagenolytic activity.

**Key words:** essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, pioglitazon, metformin, hemostasis, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 19-22

Надійшла до редакції 15.11.2012 року

УДК 612.172.2-02:616.89-008.441]-053.66

С.Н. Вадзюк, Б.О. Паласюк, О.Р. Ясній

**АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ В ДІТЕЙ СТАРШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ  
З РІЗНИМ РІВНЕМ ТРИВОЖНОСТІ**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

**Резюме.** У 57 дітей старшого шкільного віку з низькою, середньою та високою тривожністю вивчено стан автономної нервової системи з використанням методики 5-хвилинної реєстрації ЕКГ. Встановлено, що при низькій тривожності вегетативна рівновага забезпечується за рахунок парасимпатичної нервової системи. При середній тривожності зростає роль надсегментарних відділів вегетативної нервової системи (ВНС) та

посилюється симпатичний вплив. У дівчаток із високим рівнем тривожності відмічається перехід у регуляції серцевого ритму на гуморально-метаболічний, виснаження адаптаційних систем і зниження функціонального стану організму.

**Ключові слова:** діти середнього шкільного віку, автономна нервова система, тривожність.

**Вступ.** Адаптаційні можливості організму є одним із показників здоров'я [2]. Результатами досліджень показано, що погіршення регуляторних якостей, які здійснюються автономною нервовою системою, знижують стійкість механізмів регуляції до впливу зовнішніх навантажень як фізичних, так і психоемоційних [6]. Доведено, що серцево-судинна система є чутливим індикатором адаптаційних реакцій організму, що дозволяє виявити частку різних рівнів і систем регуляції [3, 5]. У структурі синусового серцевого ритму закладена інформація, яка відображає стан адаптаційно-компенсаторних механізмів цілісного організму [1].

Підлітковий вік – один із найбільш складних періодів розвитку людини. Незважаючи на відносно короткочасність, він практично багато в чому визначає все наступне життя індивіда [10]. Біологічні і соціальні чинники, такі, як гормональна перебудова організму, перехід до самостійності, включення, окрім звичного шкільного навчання в інші види соціальної діяльності, роблять підлітка особливо уразливим до впливів середовища, знижують адаптаційний потенціал організму [8]. Важливу роль у цих процесах відіграють порушення психоемоційного стану дітей, зокрема, виникнення тривожності.

У дослідженнях останніх років відзначається погіршення функціонального стану учнів, що призводить до виникнення цілого ряду хронічних захворювань [9]. Проте акцентуючи увагу на таких змінах, не завжди достатню увагу і правильні акценти розставляють на першопричині таких змін, а саме – на порушеннях психоемоційного стану підлітків. Інтенсифікація навчального процесу викликає порушення психоемоційного балансу дітей, що, у свою чергу, висуває додаткові вимоги до адаптаційних ресурсів організму підлітків [4].

**Мета дослідження.** Вивчити адаптаційні можливості організму в дітей 14-17 р. із різним рівнем тривожності.

**Матеріал і методи.** Нами проведено комплексне обстеження 57 дітей старшого шкільного віку (14-17 р.): 28 дівчаток та 29 хлопчиків. Для

визначення стану автономної нервової системи проводили аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) з використанням методики 5-хвилинної реєстрації ЕКГ за допомогою електрокардіографічного модуля "Поли-Спектр-8Е/8Б". Результати оцінювали у вигляді ритмограми показників часового аналізу, спектрограми та запису кардіоінтервалографії (КІГ) за Р.М. Басевським [3].

На основі психологічного тестування за шкалою Філіпса [7] виділені три психоемоційні групи школярів: із низьким (10 дітей), середнім (21 дитина) та високим (26 дітей) рівнями тривожності.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 8. Визначали наступні показники: середнє значення (М), стандартна похибка (m). Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз спектральних показників у хлопчиків 14-17 р. із низькою тривожністю показав високу потужність нейрогуморальної модуляції як загального спектра (TP), так і VLF, LF та HF хвиль (табл. 1). Співвідношення LF/HF  $0,33 \pm 0,03$  свідчило про переважання парасимпатичних впливів на структуру синусового ритму.

У дівчаток при низькій тривожності відмічались рівнозначні вагусні та надсегментарні впливи на синусовий ритм (співвідношення LF/HF склало  $1,0 \pm 0,02$ ). Одночасно відмічалось зниження рівня енергозабезпечення та метаболічних процесів порівняно з хлопчиками: достовірно ( $p < 0,05$ ) нижча потужність загального спектра, низькочастотної та високочастотної складових.

При середній тривожності в хлопчиків найбільше знижувалася амплітуда всіх показників спектра, що свідчить про значне ослаблення метаболічних процесів. Відмічалось зростання надсегментарних впливів (VLF), проте залишалася перевага автономної регуляції серця (співвідношення LF/HF склало  $0,57 \pm 0,02$ ).

При середній тривожності в дівчаток загальною потужністю спектра практично не змінювалася, проте значення VLF та HF достовірно ( $p < 0,05$ )

Таблиця 1

## Показники спектрального аналізу в дітей 14-17 р. із різною тривожністю, (M±m)

Показник	Значення					
	Низька тривожність		Середня тривожність		Висока тривожність	
	1	2	1	2	1	2
TP, мс <sup>2</sup>	41543,5± 67,2	9891,3± 82,1	3555,4± 59,3*	9838,2± 135,2	6747,5± 52,4*	3139,5± 58,4*
VLF, мс <sup>2</sup>	4981± 45,1	5223,6± 22,6	1240,1± 24,2*	3356,7± 38,3*	2257,2± 37,4*	1871,4± 19,6*
LF, мс <sup>2</sup>	9298,5± 48,7	2426,1± 40,5	842,6± 19,1*	4583,8± 51,8*	2500,3± 35,2*	987,5± 28,4*
HF, мс <sup>2</sup>	27493,2± 120,6	2241± 31,7	1476,3± 22,2*	1899,2± 25,6*	1989,8± 21,5*	280,5± 12,1*
LF norm, n.u.	24,9± 1,9	47,7± 2,2	36,3± 2,6*	70,4± 3,5*	55,9± 3,2*	78,4± 2,3*
HF norm, n.u.	75,1± 1,8	52,5± 2,1	63,7± 2,9	29,6± 2,7*	44,1± 1,9*	21,7± 2,4*
LF/HF	0,33± 0,03	1,0± 0,02	0,57± 0,02*	2,39± 0,02*	1,28± 0,09*	3,71± 0,2*
Структура спектра						
% VLF	12,1±1,0	53,8±0,9	34,9±0,9*	34,2±0,9*	33,2±0,5*	59,8±0,8
% LF	22,2±1,2	22,5±0,5	23,7±0,9	46,3±1,2*	37,1±0,5*	31,4±0,8*
% HL	66,1±1,4	23,7±0,8	41,5±1,0*	19,5±0,5*	29,8±0,7*	8,8±0,4*

Примітка. \* - показники вірогідні по відношенню до дітей із низькою тривожністю; 1 – хлопчики, 2 – дівчатка

Таблиця 2

## Показники кардіоінтервалографії в дітей 14-17 р. із різною тривожністю, (M±m)

Показник	Значення					
	Низька тривожність		Середня тривожність		Висока тривожність	
	1	2	1	2	1	2
ЧСС, уд./хв	74,5± 1,8	75,2± 1,9	76,8± 1,3	74,5± 2,0	75,5± 2,1	74,0± 3,2
M, с	0,85± 0,03	0,81± 0,02	0,80± 0,03	0,82± 0,03	0,80± 0,03	0,81± 0,02
СК, с <sup>2</sup>	0,21± 0,01	0,09± 0,02	0,05± 0,01*	0,09± 0,03	0,07± 0,01*	0,05± 0,02
Mo, с	0,83± 0,03	0,80± 0,04	0,81± 0,04	0,84± 0,05	0,80± 0,02	0,79± 0,02
AMo, %	21,40± 1,4	24,5± 1,0	42,4± 0,6*	25,3± 0,7	28,8± 0,9	43,2± 1,2*
Me, с	0,85± 0,03	0,81± 0,04	0,80± 0,04	0,82± 0,04	0,80± 0,02	0,81± 0,03
BP, с	0,91± 0,03	0,72± 0,03	0,39± 0,02*	0,49± 0,05*	0,27± 0,04*	0,32± 0,02*
IBP, y. o.	22,2± 0,7	34,1± 0,9	109,9± 1,1*	51,8,5± 0,8*	60,1± 2,4*	145,8± 3,9
ПАПР, y. o.	29,3± 0,9	30,5± 1,0	52,2± 0,8*	29,7± 0,9	35,2± 2,3	54,1± 1,0*
ВІПР, y. o.	1,51± 0,05	1,77± 0,08	3,21± 0,12*	2,44± 0,16*	2,56± 0,20*	3,52± 0,08*
ІН, y. o.	16,2± 0,5	12,3± 0,8	67,5± 1,5*	30,7± 1,1*	36,8± 1,0*	96,4± 4,5*

Примітка. \* - показники вірогідні по відношенню до дітей з низькою тривожністю; 1 – хлопчики, 2 – дівчатка



знижувалися, а LF – достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищувалися. Співвідношення низькочастотної та високочастотної складової становило  $2,39 \pm 0,02$ , що також підтверджує зростаючий вплив вазомоторного центру в регуляції серцевого ритму.

При високій тривожності на фоні деякого зростання метаболічних процесів зменшується роль парасимпатичних впливів та автономного контуру регуляції зі зростанням активності надсегментарних відділів ВНС, судинно-рухового центру.

При високій тривожності в хлопчиків зменшилася потужність TP хвиль у 6,2 раза, VLF – у 2,2 раза, LF – в 3,7 раза, а потужність HF – у 13 разів. Тобто, відмічалось відносне підвищення потужності низькочастотного спектра порівняно з високочастотним. Співвідношення LF/HF становить у таких дітей 1,28.

При високій тривожності в дівчаток TP зменшується у 3,2 раза, VLF – у 2,8, LF – у 2,4 раза, HF – у 8 разів. Тобто, при значному зниженні парасимпатичних впливів підвищується роль симпатичного відділу ВНС. Ці висновки підтверджуються співвідношенням LF/HF, яке становить  $3,71 \pm 0,2$ .

Результати КІГ свідчили про високий парасимпатичний вплив (показник СК) на регуляцію серцевого ритму в хлопчиків із низькою тривожністю і зниження цих впливів – при зростанні тривожності (особливо, при середньому рівні). У дівчаток не виявлено достовірної відмінності між значеннями СК при різній тривожності. Тобто, у дівчаток цієї вікової групи вплив парасимпатичної нервової системи на регуляцію серцевого ритму є достатньо низький.

Показник амплітуди моди (АМо), що є виявом симпатикотонічних впливів, найнижчий у хлопчиків і дівчаток із низькою тривожністю. Найвищі значення АМо виявлено в хлопчиків із середньою та в дівчаток із високою тривожністю. Тобто, симпатичні впливи переважають саме в цих групах дітей.

Максимальний розмах коливань значень кардіоінтервалів варіаційного розмаху (ВР) відмічався в дітей із низькою тривожністю зі зниженням при середній і високій тривожності. Тобто, при зростанні тривожності значно зменшувалися нервові впливи на регуляцію серцевого ритму і зростала роль гуморальних факторів. Індекс вегетативної рівноваги (ІВР) у хлопчиків достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищувався при середній (у 4,9 раза) та при високій тривожності (у 2,7 раза). У дівчаток найвищі значення ІВР спостерігалися при високій тривожності. Тобто, у хлопчиків та дівчаток із низькою тривожністю підтримання вегетативної рівноваги здійснювалося за рахунок парасимпатичної ВНС, а при середній у хлопчиків та високій у дівчаток – переважно за рахунок симпатичного відділу ВНС.

Відмічалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання показника адекватності процесів регуляції (ПАПР) у хлопчиків із середньою тривожністю

порівняно з дітьми з низькою тривожністю, а в дівчаток – з високою тривожністю, тобто, у цих групах дітей переважали гуморально-метаболічні впливи на регуляцію синусового ритму.

Вегетативний показник ритму (ВРП) вказував на високу активність синусового вузла в регуляції ритму серця в хлопчиків із низькою тривожністю та про зниження цієї активності при зростанні тривожності, особливо при середньому рівні. У дівчаток ВРП достовірно ( $p < 0,05$ ) зростав при високій тривожності. Тобто, у дітей 14-17 р. найбільша централізація керування ритмом серця відмічається в хлопчиків із підвищеною та в дівчаток – із високою тривожністю.

Індекс напруження (ІН) у хлопчиків та дівчаток із низькою тривожністю свідчили про ваготонію. При середній та високій тривожності в хлопчиків та середній – у дівчаток відмічалась ейтонія. При високій тривожності в дівчаток виявлена симпатикотонія: ІН –  $(96,4 \pm 4,5)$  у. о., що вказувало на значне напруження в них пристосувальних механізмів. Одночасне зростання ІН та підвищення ІВР у цих дітей вказувало на те, що збереження вегетативної сталості організму в них відбувається через підвищення активності симпатичного відділу ВНС.

Таким чином, показники КІГ у дітей 14-17 р. із низькою тривожністю вказували на те, що вегетативна рівновага в них підтримувалася за рахунок значних впливів парасимпатичної нервової системи. Відмічалась ваготонія. При цьому модулюючи симпато-парасимпатичні впливи переважали над гуморально-метаболічними. Відмічалась висока активність синусового вузла та діяльності автономного контуру регуляції. Функціональний стан хлопчиків оцінювався як добрий. Ритмограми дівчаток віднесені до II типу, а функціональний стан визначено як задовільний.

При середній тривожності посилюються симпатичні впливи зі зниженням автономізації серцевої регуляції та зростанням ролі надсегментарних відділів ВНС. Також посилюються гуморально-метаболічні та ерготропні церебральні впливи. Відмічався зсув вегетативної рівноваги в бік ейтонії, особливо в хлопчиків. Ритмограми дітей переважно відносилися до II типу, проте в частини школярів визначені показники не давали підстав класифікувати певний тип. Для уточнення стану ВНС необхідний лікарський висновок, хоча функціональний стан визначався як низький задовільний, причому в хлопчиків – нижчий, ніж у дівчаток.

При високій тривожності в хлопчиків відмічалось зниження напруженості показників вегетативної регуляції. ІН знижувався в бік наближення до ваготонії. Ритмограми таких дітей відповідали II класу із задовільним функціональним станом.

У дівчаток із високою тривожністю стан нейрогуморальної регуляції характеризувався високим рівнем гуморально-метаболічних впливів, збереженим рівнем симпатичних впливів при

зниженому рівні вагусних впливів на модуляцію серцевого ритму. Баланс відділів ВНС у них характеризувався переважанням симпатичного відділу: ІН відповідав симпатикотонії. Ритмограми відносилися до ІІІ або невизначеного типів. Функціональний стан цих дітей визначався як знижений.

#### Висновки

1. Рівень тривожності в дітей середнього шкільного віку впливає на функціональний стан вегетативної нервової системи.

2. При низькій тривожності вегетативна рівновага забезпечується за рахунок парасимпатичної нервової системи, достатніх саморегуляції та активації діяльності автономного контуру регуляції.

3. При середній тривожності зростає роль надсегментарних відділів вегетативної нервової системи, вазомоторного центру, підсилюється симпатичний вплив і зменшується роль синусового вузла в модуляції серцевого ритму.

4. У дівчаток із високим рівнем тривожності відмічається перехід у регуляції серцевого ритму з автономного рівня на гуморально-метаболический, активація симпатичного відділу нервової системи з виснаженням адаптаційних систем і зниженням функціонального стану організму.

**Перспективи подальших досліджень** вбачаються у вивченні впливу автономної регуляції на стан пародонта в дітей старшого шкільного віку.

#### Література

1. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты / [О.В. Корокушко, А.В. Писарук В.Б. Шатило и др.]. – К., 2002. – 191 с.
2. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья / Г.Л. Апанасенко // Валеология. – 2002. – № 3. – С. 27-31.

3. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р.М. Баевский // Клин. информатика и телемед. – 2004. – № 1. – С. 54-64.
4. Дубинко Н.А. Влияние когнитивных процессов на проявление агрессивности в детском возрасте / Н.А. Дубинко // Вопр. психол. – 2000. – № 1. – С. 53-58.
5. Коваленко С.О. Індивідуальні особливості хвильової структури серцевого ритму при дозованому фізичному навантаженні / С.О. Коваленко // Спорт. мед. – 2006. – № 1. – С. 3-9.
6. Попов В.В. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине / В.В. Попов, Л.Н. Фрицше // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 2 (52). – С. 6-9.
7. Психология: Навч. посібник / [О.В. Винославська, О.А. Бреусенко-Кузнецов, В.А. Зливнов та ін.]; за наук. ред. О.В. Винославської. – К.: Фірма «ІНКОС», 2005. – 352 с.
8. Сонькин В.Д. Особенности роста и физического развития ребенка в постнатальном онтогенезе / В.Д. Сонькин // Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. – 185-222 с.
9. Тарасова О.Л. Особенности психофизиологической адаптации к учебной деятельности у подростков с различным типом вегетативной регуляции: автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук / О.Л. Тарасова. – Томск, 1998. – 16 с.
10. Шэффер Д. Дети и подростки: психология развития / Д. Шэффер. – 6-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 973 с.

### АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ

*С.Н. Вадзюк, Б.О. Паласюк, О.Р. Ясний*

**Резюме.** У 57 детей старшего школьного возраста с низкой, средней и высокой тревожностью изучено состояние автономной нервной системы с использованием методики 5-минутной регистрации ЭКГ. Установлено, что при низкой тревожности вегетативное равновесие обеспечивается за счет парасимпатической нервной системы. При средней тревожности возрастает роль надсегментарных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) и усиливаются симпатические влияния. У девочек с высоким уровнем тревожности отмечается переход в регуляции сердечного ритма на гуморально-метаболический, истощение адаптационных систем и снижение функционального состояния организма.

**Ключевые слова:** дети среднего школьного возраста, автономная нервная система, тревожность.

### AUTONOMIC REGULATION IN CHILDREN OF OLDER SCHOOL AGE WITH A DIFFERENT LEVEL OF ANXIETY

*S.N. Vadziuk, B.O. Palasiuk, O.R. Yasnii*

**Abstract.** The state of the autonomic nervous system with the use of the technique of a 5-minute registration of ECG has been studied in 57 children of older school age with low, median and high anxiety. It has been established that with low anxiety a vegetative balance is provided at the expense of the parasympathetic nervous system. The role of the suprasedgmental portions of the autonomic nervous system (ANS) increases sympathetic influence enhances with median anxiety.

ety. A transformation of the regulation of the heart rate into the humoral-metabolic one, a depletion of the adaptive system and a reduction of the functional condition of the organism are marked in girls with the high level of anxiety.

**Key words:** children of middle school age, autonomic nervous system, anxiety.

SHEE «State Medical University Named after I.Ya. Horbachevskyi» (Ternopil’)

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 23-27

Надійшла до редакції 08.02.2013 року

© С.Н. Вадзюк, Б.О. Паласюк, О.Р. Ясній, 2013

УДК 615.454.1:616.314-083:687.972

*Т.С. Гараніна, О.М. Кавчук, І.П. Краснюк, В.І. Рожко*

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗУБНОЇ ПАСТИ «BLEND-A-MED COMPLETE 7 pH-BALANCE + КОРА ДУБА» ТА ЗУБНОЇ ЩІТКИ «ORAL-B EXCEED» У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті викладені результати клінічно-лабораторного дослідження зубної пасти «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» та зубної щітки «Oral-B eXceed». Вивчені гігієнічні та протизапальні властивості, вплив на швидкість утворення зубного нальоту та на стан слизової оболонки порожнини рота. Доведена ефективність застосування зубної пасти «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» та

зубної щітки «Oral-B eXceed» у комплексній гігієні порожнини рота.

**Ключові слова:** зубна паста «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба», зубна щітка «Oral-B eXceed», гігієнічна дія, протизапальна дія, швидкість утворення зубного нальоту.

**Вступ.** За даними чисельних наукових досліджень, у сучасному суспільстві відзначається значна розповсюдженість стоматологічних захворювань, зокрема захворювань пародонта, серед населення різних вікових груп. Захворюваність на карієс по Україні наближається до 92-95 % населення, а захворювання тканин пародонта відмічені в 75 %, причому 72 % обстежених становлять пацієнти віку 16-35 років [1, 2]. Рациональний догляд за порожниною рота є одним з основних методів профілактики, спрямованим на усунення причин захворювань органів порожнини рота [3].

Доведено, що провідна роль у профілактиці та лікуванні захворювань тканин пародонта належить гігієнічному стану порожнини рота. При цьому має значення не тільки механічне очищення зубів від м'якого зубного нальоту, а й фактор місцевого впливу біологічно активних речовин, що входять до складу зубних паст та інших засобів гігієни [4].

Вибір засобів гігієни для пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта повинен базуватися на індивідуальному підході, знанні фармакологічних властивостей інгредієнтів у складі засобів гігієни, інформації щодо компанії, які випускають і впроваджують дану групу товарів на вітчизняний ринок. Ринок засобів профілактики та лікування стоматологічних захворювань достатньо великий та різноманітний [5]. Тому

актуальним залишається обґрунтування вибору засобів гігієни порожнини рота для подальшого спрямування молоді у виборі засобів гігієни.

**Мета дослідження.** Проведення клінічної оцінки ефективності застосування зубної пасти «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» та зубної щітки «Oral-B eXceed» у студентів із запальними захворюваннями тканин пародонта.

**Матеріал і методи.** Проведено клінічне обстеження 30 пацієнтів (18 хлопців, 12 дівчат) віком 18-22 роки, студентів стоматологічного факультету Буковинського державного медичного університету, у яких виявлений хронічний катаральний гінгівіт легкого та середнього ступеня тяжкості (згідно із класифікацією захворювань тканин пародонта Данилевського М.Ф., 1994). Діагнози встановлені на підставі клінічного огляду та показників індексу гігієни порожнини рота Гріна-Вермільона, індексу швидкості утворення зубного нальоту, РМА, підтверджені результатами ортопантомограми та прицільної рентгенографії. Клінічне обстеження здійснювали за допомогою стандартного оглядового набору.

Студенти, які брали участь у дослідженні, були розподілені на дві групи. Основну групу склали студенти – дев'ять хлопців і шість дівчат, які застосовували зубну пасту «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» та зубну щітку «Oral-B eXceed» виробництва компанії «Oral-B» два рази на день (уранці та ввечері) протягом

2-3 хв тривалістю 30 днів. Група спостереження – дев'ять хлопців і шість дівчат - користувалася зубною пастою та зубною щіткою інших виробників, за аналогічною схемою.

Зі студентами обох груп проведений інструктаж щодо правил догляду за ротовою порожниною та чищення зубів, також проведена професійна гігієна ротової порожнини.

Стан гігієни порожнини рота оцінювали за динамікою показників індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона для зубного нальоту.

Для визначення цілісності твердих тканин зубів використовували контрольне забарвлення емалі 1 % водним розчином метиленового синього (колер тест).

Динаміку зміни швидкості утворення зубного нальоту визначали за допомогою індексу швидкості утворення зубного нальоту РМА.

Стан тканин пародонта оцінювали за даними індексу гінгівіту РМА.

Для оцінки ступеня запалення ясен визначали індекс кровоточивості ясенної борозни (індекс Mullermana).

Крім того, проведено анкетування обстежуваних з метою визначення рівня знань гігієни порожнини рота та суб'єктивної оцінки при користуванні запропонованим комплексом.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

За результатами первинного обстеження та показниками індексу гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона встановлено, що стан гігієни порожнини рота в студентів становив близько 1,6-2,0 бала. Даний результат оцінений як «задовільний» (рис. 1).

Вторинний огляд і визначення індексу гігієни проводили через сім днів. При огляді студентів основної групи індекс гігієни порівняно з вихідними параметрами зменшився і склав 0,62 бала та оцінювався як «добрий»; у групі спостереження цей показник був вищим і склав 1,32 бала.

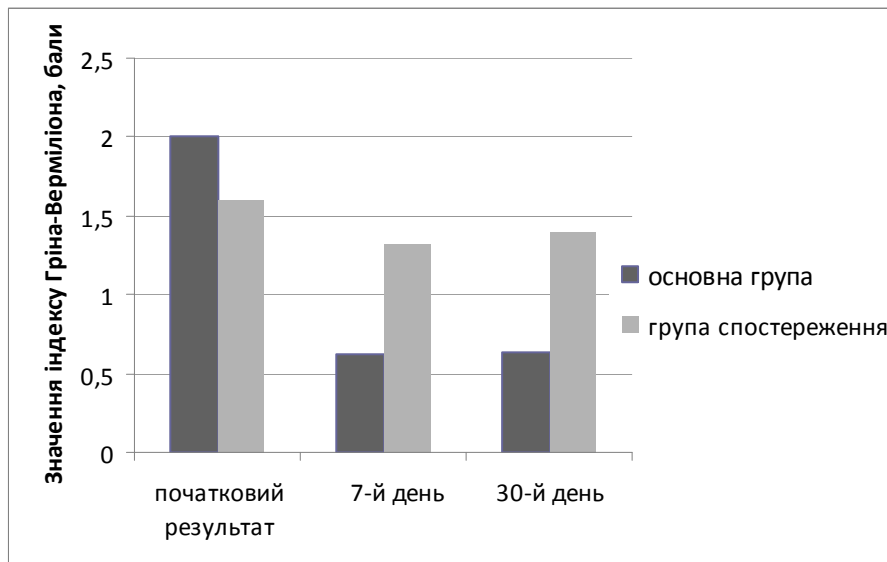


Рис. 1. Динаміка змін стану гігієни порожнини рота

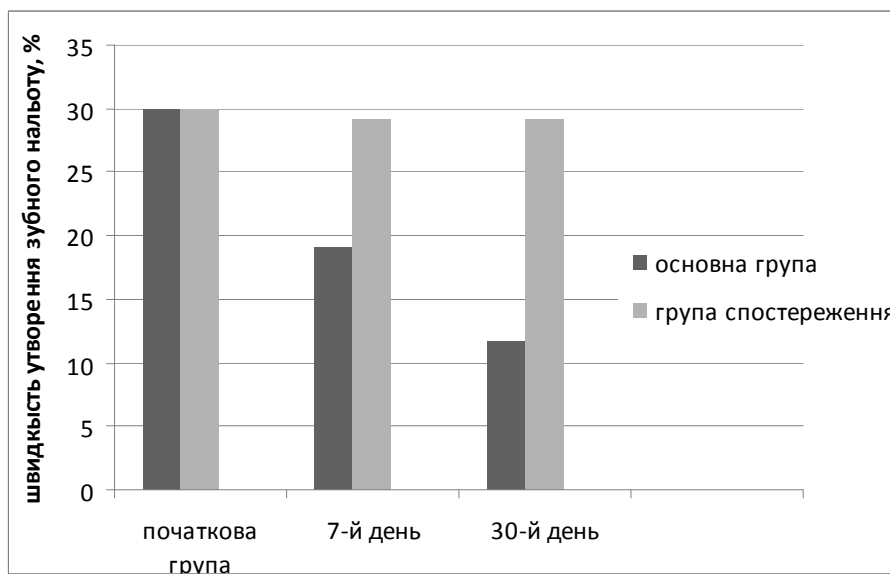


Рис. 2. Динаміка змін швидкості утворення зубного нальоту

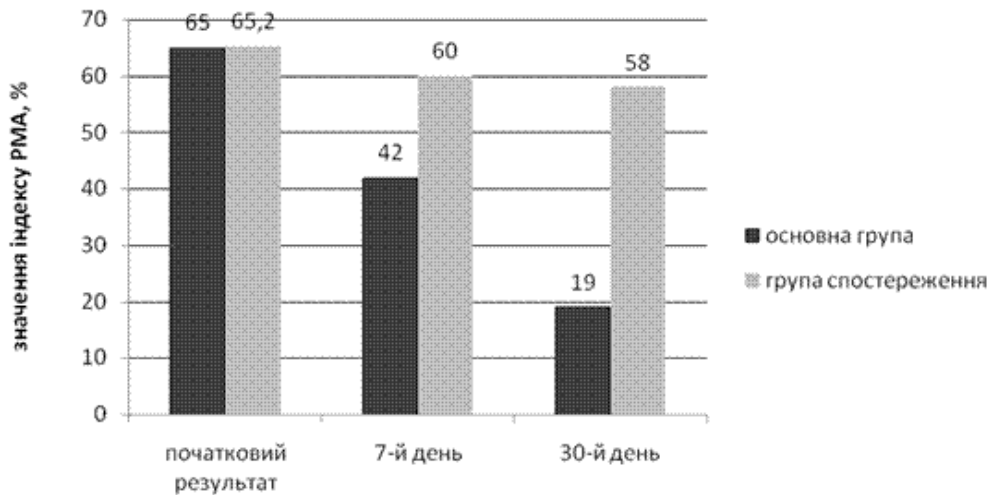


Рис. 3. Динаміка змін індексу РМА

Показовою була зміна індексу РМА (рис. 3) та індексу кровоточивості ясенної борозни. Досить значно змінився індекс РМА в основній групі студентів за 30 днів із 65 до 19 % порівняно з групою спостереження, індекс РМА якої залишився майже на тому самому рівні. Показники індексу кровоточивості ясенної борозни основної групи змінилися за 30 днів від 2,57 до 0,27 бала порівняно з показниками групи спостереження, які змінилися досить незначно (від 2,56 до 2,0). Беручи до уваги позитивну динаміку клінічних ознак запалення та сприятливі результати показників індексів РМА і кровоточивості ясенної борозни в пацієнтів основної групи, можна дійти висновку про добру лікувально-профілактичну дію зубної пасти «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» та зубної щітки «Oral-B eXceed» до тканин пародонта.

На основі даних первинного огляду та оцінки показників індексу швидкості утворення зубного нальоту зроблено висновок про високу швидкість утворення зубного нальоту: в обох групах індекс швидкості утворення зубного нальоту перевищував 29,5 % (рис. 2), що вказує на підвищену вірогідність виникнення карієсу зубів і захворювань пародонта. Індекс швидкості утворення зубного нальоту групи спостереження впродовж 30 днів залишався без значних змін. Динаміка зміни індексу швидкості утворення зубного нальоту на прикладі основної групи впродовж 30 днів довела, що використання наданих нам засобів гігієни порожнини рота знижує швидкість утворення зубного нальоту, а отже, і ризик виникнення захворювань тканин пародонта.

Унаслідок спостереження за динамікою змін індексних показників протягом семи перших днів можна дійти висновку про покращання стану порожнини рота в усіх обстежених. У пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом зменшилися набряк, гіперемія, кровоточивість ясен.

Контрольне визначення індексів через 30 днів (рис. 1, 2, 3) дозволило нам упевнитись у своїх висновках. Отже, основна група досягла статистично вищих результатів завдяки правиль-

ному використанню лікувально-профілактичного комплексу (зубної пасти «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» та зубної щітки «Oral-B eXceed»). При клінічному обстеженні встановлено, що в студентів цієї групи зникли основні симптоми запалення ясен (набряк, гіперемія, кровоточивість).

Студенти групи спостереження також дещо покращили гігієнічні показники порівняно з первинними параметрами за рахунок правильного та регулярного чищення зубів, хоча ці зміни не були настільки вираженими, як в осіб основної групи.

Аналіз анкет установив, що зубна паста «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» має приємний освіжаючий присмак, при цьому не викликає неприємних відчуттів протягом усього часу, потрібного для чищення зубів (2-3 хв). Студенти відмічали достатньо довге відчуття свіжості (дезодоруючий ефект), зменшення утворення зубного нальоту протягом дня. Обстежувані також відзначили легкість очищення міжзубних проміжків щіткою «Oral-B eXceed».

Отже, можна стверджувати, що зубна паста «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» має протизапальний вплив на тканини пародонта, очевидно, завдяки екстракту кори дуба, який відомий своїми в'язучими та протизапальними властивостями. Крім того, він знижує швидкість утворення зубного нальоту й відповідно зменшує ризик виникнення запальних захворювань тканин пародонта.

### Висновки

1. Зубна паста «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» із зубною щіткою «Oral-B eXceed» повною мірою задовольняє вимоги, які висувають до засобів гігієни порожнини рота стоматолога та пацієнта.

2. Відмітили високі очищувальні (гігієнічні) та протизапальні властивості запропонованого комплексу за даними індексів гігієни порожнини рота Гріна-Верміліона та РМА.

3. Даний профілактичний комплекс сприяє зниженню швидкості утворення зубного нальоту

за даними індексу швидкості утворення зубного нальоту.

4. Запропонований комплекс гігієнічних засобів доцільно пропонувати як засіб профілактики запальних захворювань тканин пародонта, а також включати як допоміжний засіб у лікувальний комплекс для пацієнтів із цією патологією.

#### Перспективи подальшого дослідження.

Подальше дослідження та рекомендації щодо використання населенням запропонованого лікувально-профілактичного комплексу сприятиме покращенню гігієни порожнини рота серед різних вікових верств населення та зменшенню захворювань тканин пародонта.

#### Література

1. Данилевський М.Ф. Распространенность основных стоматологических заболеваний и состояние гигиены полости рта населения различных регионов страны / М.Ф. Данилевський, Л.Ф. Сидельникова, А.Г. Ткаченко //

Современная стоматология. – 2003. – № 3. – С. 52-54.

2. Белоклицкая Г.Ф. Зубные пасты серии «Сенсодин» на этапах лечения и реабилитации больных с гиперестезией твердых тканей зубов / Г.Ф. Белоклицкая // Современная стоматология – 2004. – № 4. – С. 26-28.

3. Улитовский С.Б. Прикладная гигиена полости рта / С.Б. Улитовский // Новое в стоматологии. – 2000. – № 6. – С. 25-26.

4. Белоклицкая Г.Ф. Влияние зубной пасты «Пародонтас с фтором» на ткани пародонта и функциональную активность клеток буккального эпителия / Г.Ф. Белоклицкая, Я.С. Горбань // Современная стоматология. – 2005. – № 2. – С. 32-35.

5. Хоменко Л.А. Современные средства экзогенной профилактики полости рта / Л.А. Хоменко, Н.В. Биденко, Е.И. Остапко. – К., 2001. – 152 с.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗУБНОЙ ПАСТЫ «BLEND-A-MED COMPLETE 7 PH-BALANCE + КОРА ДУБА» И ЗУБНОЙ ЩЕТКИ «ORAL-B EXCEED» В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

*Т.С. Гараніна, О.М. Кавчук, І.П. Краснюк, В.І. Рожко*

**Резюме.** В статье изложены результаты клинко-лабораторного исследования зубной пасты «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» и зубную щетку «Oral-B eXceed». Изучены гигиенические и противовоспалительные свойства, влияние на скорость образования зубного налета и на слизистую оболочку полости рта. Обосновано применение зубной пасты «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба» и зубной щетки «Oral-B eXceed», в комплексной гигиене полости рта.

**Ключевые слова:** зубная паста «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Кора дуба», зубная щетка «Oral-B eXceed» гигиеническое действие, противовоспалительное действие, скорость образования зубного налета.

### CLINICAL EFFICIENCY OF BLEND-A-MED COMPLETE 7 PH-BALANCE + OAK BARK TOOTHPASTE AND ORAL-B EXCEED TOOTHBRUSH IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE PERIODONTIUM TISSUES

*T.S. Garanina, O.M. Kavchuk, I.P. Krasniuk, V.I. Rozhko*

**Abstract.** The paper presents the results of a clinicolaboratory research of the «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Oak bark» and the «Oral-B eXceed». The hygienic and anti-inflammatory properties the influence on the rate of the formation of dental deposit and on the state of the tunica mucosa of the moalh. The efficacy of using the «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Oak bark» toothpaste and the «Oral-B eXceed» tooth – brush in complex hygiene of the oral cavity has been corroborated.

**Key words:** toothpaste «Blend-a-med Complete 7 pH-balance + Oak bark», tooth-bruth «Oral-B eXceed», hygienic action, dental deposit rate, anti-inflammatory action.

Bukovinian State Medical University (Chernsvtsi)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 27-30

Надійшла до редакції 08.01.2013 року

УДК 616.831-001-036.869-02:616.839-009.86]-073

*Б.В. Задорожна***КЛІНІЧНО-ДОПЛЕРОГРАФІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ СИНДРОМІ  
ВЕГЕТО-СУДИННОЇ ДИСТОНІЇ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ  
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Наведені результати доплерографічного дослідження магістральних артерій голови (МАГ) хворих у зіставленні з клінічною симптоматикою домінуючого синдрому вегето-судинної дистонії віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).

**Ключові слова:** віддалений період ЧМТ, синдром вегето-судинної дистонії, транскраніальна доплерографія судин голови.

**Вступ.** За останні роки уявлення про травматичну хворобу головного мозку (ТХГМ) отримало суттєвий розвиток. Завдяки застосуванню методів нейровізуалізації (КТ, МРТ тощо) з'явилася можливість здійснювати прижиттєві клінічно-анатомічні зіставлення у віддаленому періоді ЧМТ [1, 6, 8]. Нові нейрофізіологічні, нейрохімічні, імунологічні дані дозволили уточнити патогенез ряду неврологічних синдромів віддаленого періоду ЧМТ, зокрема, легкої, яка не має чіткого морфологічного субстрату в гострому періоді [4, 6].

Синдром вегето-судинної дистонії, за даними ряду авторів, домінує в клінічній картині віддаленого періоду ЧМТ у 51-58,2 % хворих [5, 7]. Поруч з цим, гемодинамічні розлади мозкового кровообігу в даній категорії післятравматичних осіб вивчені недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості церебральної гемодинаміки при синдромі вегето-судинної дистонії у віддаленому періоді ЧМТ.

**Матеріал і методи.** Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клінічно-параклінічне обстеження 43 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, у яких у клінічній картині ТХГМ домінував синдром вегето-судинної дистонії. Факт перенесеної травми, її тяжкість та характер встановлювали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де хворі перебували на лікуванні в гострому періоді травми. Тяжкість травми визначалася відповідно до прийнятої у нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [9]. Середній вік пацієнтів складав  $40,00 \pm 0,64$  року. Групу контролю склали 22 практично здорові особи середнього віку  $38,27 \pm 1,81$  року. Пацієнти обстежувалися через шість місяців із моменту отримання травми до 20 і більше років, що дозволило охопити практично увесь резидуальний період перебігу ТХГМ.

Обстеження МАГ проводилося транскраніальним лінійним доплерографом Multigon 500 М виробництва американської фірми „Multigon Industries” (Inc. USA) ультразвуковим датчиком пульсууючого режиму з частотою випромінювання 2 МГц. Ефективність методу транскраніальної доплерографії (ТКД) визначається неінвазивністю, інформативністю, можливістю використання в динаміці як на амбулаторному, так і стаціонар-

ному етапі. Здійснювалася поетапна локація інтракраніальних (передніх (ПМА), середніх (СМА), задніх мозкових (ЗМА, хребтових (ХА) та основної (ОА)) артерій. Прилад визначав систолічну та діастолічну швидкість по локованих судинах, на основі чого автоматично вираховував середню швидкість току крові по судині (СШК). Оскільки в зарубіжних та вітчизняних виданнях найбільш інформативною вважається середня швидкість лінійного кровотоку, то саме її ми прийняли за основу при розгляді наявності чи відсутності патологічних змін церебральних судин [2, 3, 10, 11].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та програмних статистичних пакетів Windows XP, Microsoft Word, Excel (Office XP), Quattro Pro для Windows (Borland International 1993, версія 5.0). Рівень вірогідності усіх цифрових показників (p) визначався за допомогою параметричного критерію t (Ст'юдента).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Синдром вегето-судинної дистонії був провідним у клінічній картині ТХГМ у хворих, які перенесли легку ЧМТ. Пацієнтів із перенесеним струсом головного мозку було вдвічі більше (69,8 %), ніж осіб із забоем головного мозку легкого ступеня (30,2 %). Синдром вегето-судинної дистонії найчастіше виявляли в пацієнтів із давністю травми від одного до п'яти років, незначно переважав в осіб чоловічої статі (53,5%) і частіше траплявся в осіб віком 40-49 років і до 30 років (37,2% та 30,2% відповідно).

Синдром вегето-судинної дистонії проявлявся як перманентними (вегето-судинними і вегето-вісцеральними) розладами, так і пароксизмальними станами (панічними атаками). Клінічно простежувалися: постуральна тахікардія, ортостатична лабільність, порушення терморегуляції (субфебрилітет, термоасиметрії), екстралемніскові розлади чутливості (плямисто-мозаїчного характеру), парестезії і соматалгії. Пароксизмальні розлади змішаного (симптоадrenalового і вагоінсулярного характеру) проявлялися загальною слабкістю, болем голови, запамороченням, серцебиттям, лабільністю артеріального тиску і іншими симптомами, а також вітальним страхом. На-

ші спостереження не розходяться з існуючим уявленням про даний синдром як про психовегетативний, що має в собі компоненти психопатологічних (зазвичай емоційних) порушень. Вегетативну дистонію в поєднанні з астеничним синдромом виявили в 34 пацієнтів. Вочевидь, розлади вегетативної регуляції внаслідок ураження структур лімбікоретикулярного комплексу значно сприяють розвитку астеничного синдрому.

При проведенні ТКД МАГ здорових осіб ми отримали наступні значення СШК: у правій СМА –  $53,10 \pm 1,69$  см/с, у лівій СМА –  $55,98 \pm 1,63$  см/с, у правій ПМА –  $41,70 \pm 1,15$  см/с, у лівій ПМА –  $44,61 \pm 1,62$  см/с, у правій ХА –  $36,74 \pm 1,19$  см/с, у лівій ХА –  $37,10 \pm 1,01$  см/с, у ОА –  $37,44 \pm 1,12$  см/с, у правій ЗМА –  $35,81 \pm 0,86$  см/с, у лівій ЗМА –  $36,58 \pm 0,80$  см/с.

При обстеженні МАГ пацієнтів із провідним у клінічній картині віддаленого періоду ЧМТ синдромом вегето-судинної дистонії реєструвався вірогідний ( $p < 0,05$ ) ріст СШК у правій СМА ( $70,95 \pm 1,35$  см/с), лівій ПМА ( $64,31 \pm 0,62$  см/с) та правій ЗМА ( $41,71 \pm 1,45$  см/с) по відношенню до контрольної групи, тоді як показники СШК у лівій СМА, правій ПМА, ОА та лівій ЗМА від контрольних параметрів суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Так, СШК становила:  $56,80 \pm 0,36$  см/с у лівій СМА,  $44,38 \pm 1,31$  см/с у правій ПМА,  $37,08 \pm 0,97$  см/с у ОА та  $34,87 \pm 0,61$  см/с у лівій ЗМА.

Вірогідних відмінностей току крові у двох ХА в обстежених осіб із домінуючим у віддаленому періоді ЧМТ синдромом вегето-судинної дистонії порівняно з контролем ми також не відмітили ( $p > 0,05$ ). У них СШК у лівій ХА складала в середньому  $36,17 \pm 0,85$  см/с, у правій ХА –  $35,32 \pm 0,55$  см/с.

### Висновок

Підводячи підсумки проведених нами досліджень, можна дійти висновку, що при домінуючому у віддаленому періоді черепно-мозкової травми синдромі вегето-судинної дистонії поруч із клінічними проявами захворювання наявні розлади церебральної гемодинаміки в різних судинах обох півкуль головного мозку, а саме – ріст кровотоку по правій середній мозковій артерії, лівій передній та правій задній мозкових артеріях, що, ймовірно, може свідчити про різноскеровані механізми порушення авторегуляції магістральних артерій голови в цих хворих та, очевидно, може мати певний зв'язок з особливостями клінічних проявів, що потребує подальших досліджень.

**Перспективи подальших досліджень.** Ми сподіваємося, що виявлені нами гемодинамічні розлади в різних судинах обох півкуль головного мозку при синдромі вегето-судинної дистонії віддаленого періоду ЧМТ можуть мати певне діагностичне і прогностичне значення та допомо-

жуть клініцистам у підбиранні патогенетичної терапії.

### Література

1. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова; НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН. – М., 1998. – Т. I. – С. 47-128.
2. Лущик У.Б. Основы клінічної ультразвукової діагностики цереброваскулярних захворювань: артеріальний та венозний аспекти; клініко-гемодинамічні інтерпретація. – К., 1998. – 102 с.
3. Лущик У.Б. Основы методики ультразвукової діагностики судів головного мозку: артеріальний та венозний аспекти, клінічна інтерпретація. – К., 1997. – 108 с.
4. Макаров А.Ю. Черепно-мозгова травма / А.Ю. Макаров, В.Г. Помников, П.А. Маккавейский // Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы / Под ред. Макарова А.Ю. – СПб, 1998. – С. 211-232.
5. Одинак М.М. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм / М.М. Одинак, А.Ю. Емельянов // Воен.-мед. ж. – 1998. – Т. 319, № 1. – С. 46-51.
6. Патогенез, диагностика и лечение черепно-мозговой травмы и ее последствий / А.Н. Коновалов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман [и др.] // Вопр. нейрохирургии. – 1994. – № 4. – С. 18-25.
7. Песочина Э.А. Значение наследственно-конституциональных факторов в формировании отдаленных последствий черепно-мозговой травмы: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28. «Нейрохирургия» / Э.А. Песочина. – Харьков, 1989. – 23 с.
8. Рудас М.С. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике повреждений головного мозга у больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы / М.С. Рудас, Т.Ю. Скворцова, А.Д. Коротков // Вопр. нейрохирургии. – 1996. – № 3. – С. 8-12.
9. Черепно-мозговая травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч.-метод. посібник] / Є.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.М. Пилипенко. – К.: ВАРТА, 2007. – 312 с.
10. Batjer H.H. Transcranial dopplre pulsativity in vasodilatation and stenosis / H.H. Batjer // J. Neurosurgery. – 1990. – Vol. 72, № 6. – P. 901-906.
11. Hashimoto B.E. New Method of Adult Transcranial Doppler / B.E. Hashimoto, C.W. Hattrick // J. Ultrasound Med. – 1991. – Vol. 10. – P. 49-53.



**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ***Б.В. Задорожная*

**Резюме.** Приведены результаты доплерографического исследования магистральных артерий головы больных в сопоставлении с клинической симптоматикой доминирующего синдрома вегето-сосудистой дистонии отдаленного периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

**Ключевые слова:** отдаленный период ЧМТ, синдром вегето-сосудистой дистонии, транскраниальная доплерография сосудов головы.

**CLINICAL AND DOPPLEROGRAPHIC CORRELATES OF VEGETOVASCULAR DYSTONIA SYNDROME OF A REMOTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY***B.V. Zadorozhna*

**Abstract.** The results represent a dopplerographic study of the great arteries of the head (GAH) and a comparative evaluation of the clinical symptoms of dominant vegetovascular dystonia syndrome in patients of a remote period of traumatic brain injury (TBI).

**Key words:** remote period of craniocerebral trauma, vegetovascular dystonia syndrome, transcranial dopplerography of cranial vessels.

National Medical University Named after Danylo Halyts'kyi (L'viv)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 31-33

Надійшла до редакції 10.08.2012 року

© Б.В. Задорожна, 2013

УДК 616.61.-008.9

*О.В. Зубаренко, Т.Л. Годлевська, Т.В. Стоєва***КОРЕКЦІЯ УРОДИНАМІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ІЗ НЕЙРОГЕННИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ СЕЧОВОГО МІХУРА**

Одеський національний медичний університет

**Резюме.** У роботі наведено результати комплексного уродинамічного та психологічного обстеження 95 дітей із нейрогенними розладами сечового міхура. Показано, що ступінь уродинамічних порушень має прямий лінійний зв'язок із виразністю тривожності пацієнтів.

Застосування в комплексі терапії динамічної нейроелектростимуляції в комбінації з М-холінолітиком справляє потенціювальний коригувальний вплив.

**Ключові слова:** діти, нейрогенний сечовий міхур, уродинаміка, динамічна нейроелектростимуляція.

**Вступ.** Порушення сечовипускання в дитячому віці є досить поширеним явищем і трапляється в 30% дітей віком від 4 до 15 років [1, 11]. У віці п'яти років нейрогенні порушення спостерігаються в 15-20 %, а на момент вступу до школи – у 7-12% дітей [1, 3, 7]. Уродинаміка нижніх сечовивідних шляхів у дитячому віці значною мірою визначається властивостями психоемоційного стану дитини, його особистісними особливостями сприйняття дії факторів навколишнього середовища [2, 6, 8]. Представляє інтерес дослідження взаємозв'язку рівня тривожності і характеристик уродинамічних порушень з боку нижніх сечовивідних шляхів [1, 2, 10]. Існуючі сьогодні терапевтичні підходи при нейрогенних розладах сечовипускання складаються із заходів медикаментозного та немедикаментозного напрямку, оцінка ефективності яких зазвичай базується лише на клінічних параметрах, і не перед-

бачає комплексного обстеження психологічного та уродинамічного статусу дітей.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність застосування динамічної електростимуляції (ДЕНС) у комплексному лікуванні дітей із нейрогенними розладами сечового міхура з урахуванням виразності тривожності та ступеня уродинамічних порушень.

**Матеріал і методи.** Обстежено 95 дітей (43 дівчинки та 52 хлопчики) віком від 5 до 11 років (середній вік склав  $9,7 \pm 1,3$  року) із нейрогенними дисфункціями сечового міхура, які розвивалися за гіперактивним типом. Всі діти скаржилися на порушення уродинаміки у вигляді імперативних позивів, епізоди нетримання сечі та часте сечовипускання протягом денного періоду доби.

Оцінку клінічних проявів імперативного сечовипускання проводили згідно з опитувальни-

ком Є.Л.Вишневецького та співавт. [3] відповідно до якого результати дослідження виражали у балах, що відображували ступінь виразності позиву до сечовипускання, нетримання сечі, полакіурію, ніктурію, зменшення середнього об'єму сечового міхура, наявність та виразність лейкоцитурії, енурез. Також реєстрували добовий ритм сечовипускань. При цьому тяжкий характер перебігу захворювання визначався в тому випадку, коли сумарне число балів за шкалою [3] перевищувало 21. Всім дітям поряд із загальноклінічними методами проводили урологічне та неврологічне обстеження, ультразвукове дослідження нирок та сечовивідних шляхів. Уродинамічне дослідження включало реєстрацію ритму спонтанних сечовипускань, проведення урофлоуметрії і ретроградної цистометрії в горизонтальному та вертикальному положенні за допомогою уродинамічної системи ACS 180 Plus (MENFIS BioMed., США).

З метою визначення психоемоційного стану дитини використовували тест Р.Теммла, М.Доркі, В.Амен [6, 8]. При цьому визначали індекс тривожності (ІТ), який розраховували як співвідношення числа емоційно негативних виборів (сумний вираз обличчя) до загального числа рисунків [6]. Залежно від величини ІТ всіх пацієнтів розподіляли на групи: високий рівень тривожності – ІТ >50 %; середній рівень тривожності – ІТ від 20 до 50 % і низький рівень тривожності – ІТ від 0 до 20 % [6, 8].

Всі дослідження проводили до лікування і протягом першого тижня з моменту його завершення. До дизайну дослідження не включали пацієнтів з обструктивними нефропатіями, гострим запаленням верхніх та нижніх сечовивідних шляхів, неврологічними та імунними захворюваннями.

За дизайном дослідження пацієнтів розподілили на три групи: у першій групі було 30 дітей, яким призначали традиційне лікування відповідно до діючого протоколу, із застосуванням препарату М-холінолітичної дії (дриптану). Друга група включала 32 пацієнти, яким призначали лікування із використанням динамічної електронейростимуляції. Процедури ДЕНС проводили за допомогою апарату «ДіаДЕНС-ПКМ» (Свідоцтво держ.реєстрації України №6523/2007), який дозволяє проводити черезшкірну електростимуляцію біологічно активних зон. Вплив виконували паравертебрально на рівні сакральних сегментів S3-S5 в енергетичному діапазоні ЕД-2 (комфортний режим) при частоті 77 Гц і експозиції тривалістю 5 хв з кожного боку в дітей віком 5-7 років та 7 хв у дітей віком 8-11 років. Вплив здійснювали в процесі рівномірних повільних переміщень випромінювача вздовж хребта в напрямку зверху вниз. У цілому пацієнтам проводили 10 сеансів ДЕНС. Пацієнти третьої групи (33 дитини) отримували процедури ДЕНС на фоні прийому М-холінолітику. Групу контролю (27 дітей) склали діти, які були практично здорові.

Отримані результати обробляли статистично із використанням загальноприйнятих у медико-

біологічних дослідженнях критеріїв оцінки відмінностей між групами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За отриманими результатами встановлено, що в більшості обстежених дітей (58,9 %) дисфункція сечовивідних шляхів з енурезом спостерігалася з раннього віку без «сухого» періоду (первинний енурез), у той час, як у решти пацієнтів захворювання носило набутий характер давністю від двох місяців до 3,5 року. Перинатальні фактори (асфіксія в пологах, пологова травма, недоношеність) визначені в 57 дітей.

У дітей, в яких визначалися легкі (до 10 балів) за виразністю порушення уродинаміки, високий ІТ реєструвався в 15,8% обстежених, ще в 34,2% осіб цієї ж групи реєструвався середній рівень тривожності та в половині дітей тривожність мала слабкий ступінь виразності (табл.).

У той же час у пацієнтів, у яких уродинамічні порушення носили середній ступінь виразності (11-20 балів), високий рівень тривожності спостерігався в 37,8 % хворих, середній – у 45,9 % і в 16,2 % пацієнтів тривожність мала низький ступінь виразності. У підгрупі пацієнтів, в яких реєструвалися тяжкі прояви уродинамічних порушень (більше від 21 бала), високий рівень тривожності встановлено в більшості пацієнтів (65,0 %). Середній рівень тривожності спостерігався у 25,0 % і тільки в 10,0 % пацієнтів цієї групи мав місце низький рівень тривожності.

Регресійну модель динаміки пацієнтів із високим рівнем тривожності наведено на рисунку 1.

Високе значення коефіцієнта апроксимації  $R^2$  свідчить про задовільний опис за допомогою лінійного регресійного рівняння виразності тривожності в групах дітей із різною тяжкістю проявів уродинамічних порушень.

У дітей із високим рівнем тривожності реєструвалося збільшення часу затримки сечовипускання, яке перевищувало контрольний показник на 32,5 % ( $P<0,05$ ), причому в групі з легкими проявами тривожності цей параметр був вищим від такого у контролі (на 17,6 %) ( $P<0,05$ ) й одночасно – меншим, ніж у пацієнтів з високим рівнем тривожності ( $P<0,05$ ) (рис. 2).

Максимальна швидкість току сечі була меншою в групі з високим рівнем тривожності порівняно до контролю на 18,7 % ( $P<0,05$ ), у той час як у групі з легким рівнем тривожності відмінності становили 9,8 % ( $P>0,05$ ). Середня швидкість току сечі в обох групах була меншою, ніж у контролі – відповідно на 23,7 % та на 17,6 % ( $P<0,05$ ). Час досягнення максимальної швидкості току сечі в дітей із високим рівнем тривожності був більшим порівняно до показника в контролі на 32,5 % ( $P<0,05$ ) і перевищував такий у групі дітей із низьким ступенем тривожності на 17,6 % ( $P<0,05$ ). Загальна тривалість сечовипускання в групі з високим рівнем тривожності перевищувала контрольні значення на 47,3 % ( $P<0,05$ ), а також на 29,2 % – показник у групі дітей із низьким ступенем тривожності ( $P<0,05$ ). Причому цей

Таблиця

Ступені уродинамічних порушень залежно від рівня тривожності в обстежених пацієнтів

Показники тривожності	Ступінь уродинамічних порушень		
	Легкий (n=38)	Середній (n=37)	Тяжкий (n=20)
Високий ІТ, > 50%	6 (15,8±5,8)	14 (37,8±7,9)	13 (65,0±10,6)
Середній ІТ, 20-50%	13 (34,2±7,1)	17 (45,9±8,2)	5 (25,0±9,7)
Низький ІТ, <20%	19 (50,0±8,1)	6 (16,2±6,1)	2 (10,0±6,7)

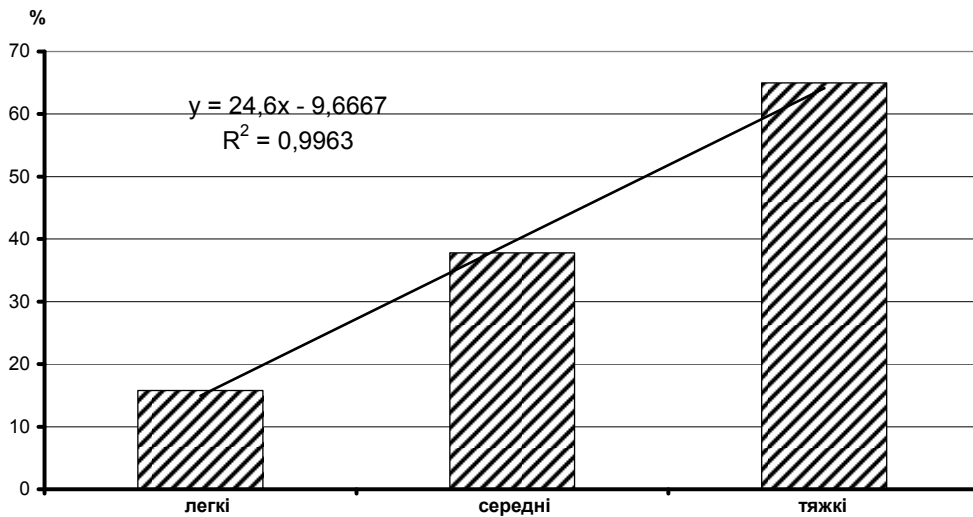


Рис. 1. Асоціація тяжкості уродинамічних порушень з рівнем тривожності у групах обстежених дітей

Примітка. вісь абсцис – групи пацієнтів із різною тяжкістю проявів уродинамічних порушень; вісь ординат – число пацієнтів із високим рівнем тривожності (% по відношенню до числа пацієнтів у групі). Додано лінію тренда, регресійне рівняння і коефіцієнт апроксимації R<sup>2</sup>

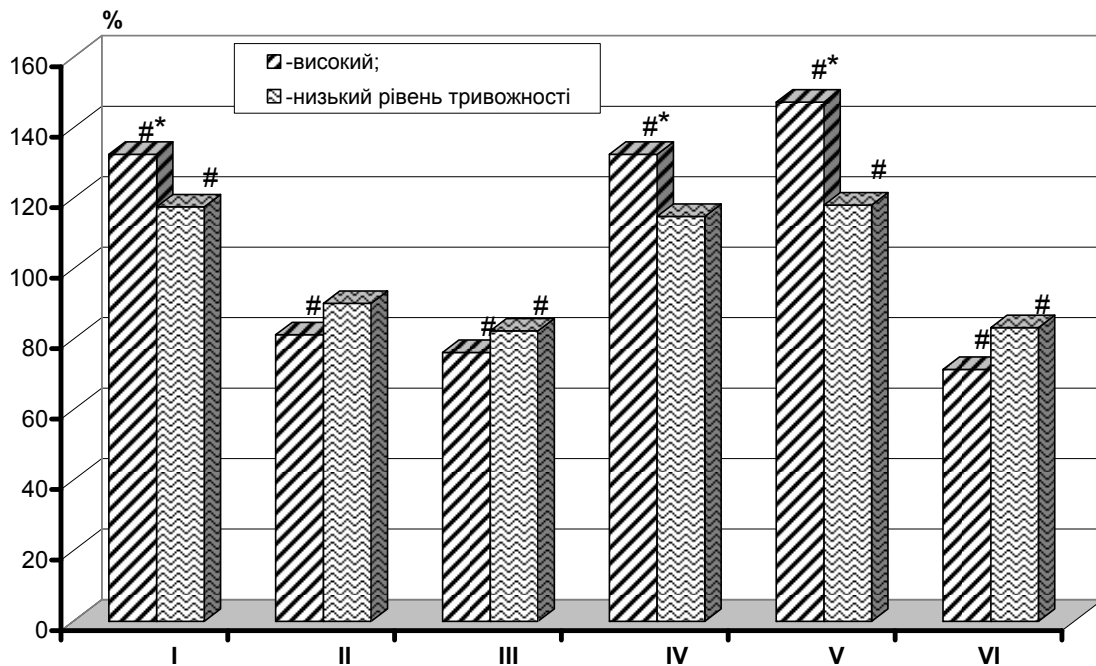


Рис. 2. Показники урофлоуметрії в дітей із різним рівнем тривожності

Примітка. вісь абсцис: I – час затримки сечовипускання; II - максимальна швидкість току сечі; III - середня швидкість току сечі; V – час сечовипускання; VI – об'єм виділеної сечі; вісь ординат – величина досліджуваного показника у % по відношенню до такої у практично здорових дітей (100%). # P<0,05 – порівняно до показника в групі контролю; \* P<0,05 – порівняно до показника в групі дітей із низьким рівнем тривожності (ANOVA+ Newman- Keuls тест)

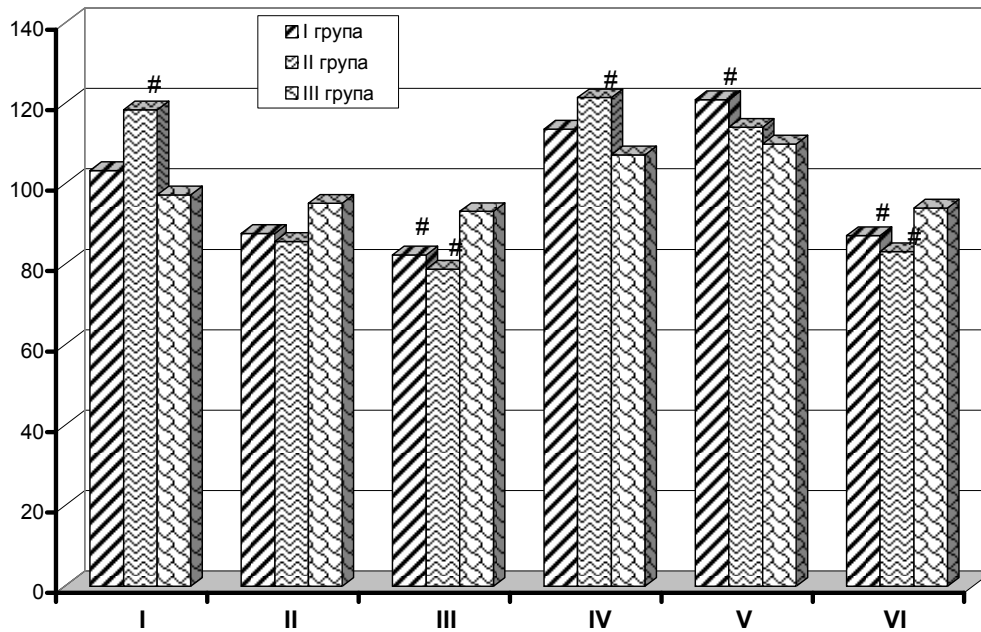


Рис. 3. Показники урофлоуметрії в дітей із високим рівнем тривожності за різних умов лікування

Примітка. I – час затримки сечовипускання; II – максимальна швидкість току сечі; III – середня швидкість току сечі; V – час сечовипускання; VI – об'єм виділеної сечі; #  $P < 0,05$  – порівняно до показника в групі контролю

показник у пацієнтів із низькою тривожністю перевищував такий, який зареєстровано в групі контролю на 18,1 %, ( $P < 0,05$ ). Об'єм виведеної сечі в обох групах був меншим, ніж у контролі – відповідно на 28,5 % та на 16,7 % ( $P < 0,05$ ).

Після закінчення традиційного лікування в пацієнтів першої групи час затримки сечовипускання незначно (на 3,4 %) перевищував такий, який був у пацієнтів у групі контролю ( $P > 0,05$ ) (рис. 3).

Максимальна швидкість току сечі була меншою на 12,3 % ( $P > 0,05$ ), у той час як середня швидкість току сечі була меншою на 17,6 % ( $P < 0,05$ ) порівняно з показниками в контролі. Час досягнення максимальної швидкості току сечі перевищував такий у контролі на 13,7 % ( $P > 0,05$ ), а загальна тривалість сечовипускання була більшою, ніж у контролі на 21,0 % ( $P < 0,05$ ). Також меншим порівняно до контролю був загальний об'єм виділеної сечі (на 12,7 %,  $P < 0,05$ ).

У групі пацієнтів, які отримували процедури ДЕНС спостерігалась корекція показника максимальної швидкості току сечі, який був більш високим, ніж у контролі на 14,3 % ( $P > 0,05$ ). При цьому час затримки сечовипускання та час досягнення максимальної швидкості току сечі перевищували такі, які спостерігались у контролі відповідно на 18,5 % та на 21,5 % ( $P < 0,05$ ), а показник середньої швидкості току сечі і загального об'єму виділеної сечі були меншими відповідно на 21,1 % та на 16,8 % ( $P < 0,05$ ). За умов лікування з включенням ДЕНС поєднано з традиційним лікуванням, яке включало використання М-холінолітики, всі досліджувані урофлоуметричні

показники не мали достовірних відмінностей порівняно з такими в групі контролю ( $P > 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що рівень тривожності, який визначали в дітей із синдромом нейрогенного сечового міхура на підставі тесту Теммла Р., Доркі М., Амен В. мав лінійну пряму залежність від тяжкості уродинамічних порушень. Так, при високому рівні тривожності в дітей спостерігалось порушення практично всіх показників, які визначалися за допомогою урофлоуметрії, в той час як при низькому рівні тривожності зміни спостерігались тільки у відношенні до чотирьох з шести урофлоуметричних показників. При цьому такі показники, як час затримки сечовипускання, час досягнення максимальної швидкості току сечі, а також загальний час сечовипускання були стійкими до корекції і перевищували відповідні показники, які спостерігались у дітей із низьким рівнем тривожності.

Беручи до уваги залежність тривожності та ступені порушення уродинаміки, наведені результати можуть свідчити про центральний характер механізмів, які забезпечують патогенез проявів нейрогенного сечового міхура [7, 9]. Реалізація подібних механізмів може відбуватися за рахунок змін функціональної активності центрів парасимпатичної регуляції діяльності детрузора на рівні спінальних сегментів.

Наведені результати вказують на високу ефективність застосування ДЕНС на фоні прийому препарату М-холінолітичної дії. Слід зазначити, що ізольоване використання дриптану в комплексі традиційного лікування в дітей із високим рівнем тривожності ефективно дозволило норма-

лізувати деякі з урофлоуметричних показників, а саме показники часу затримки сечовипускання, максимальної швидкості току сечі, часу досягнення максимальної швидкості току сечі, що відповідає даним відносно ефективності цього препарату [4, 5]. У той же час застосування ДЕНС сприяло нормалізації максимальної швидкості току сечі і загального часу сечовипускання. Наразі поєднане використання ДЕНС та дриптану усувало порушення всіх порушень, які виявлялися за допомогою урофлоуметричного дослідження. Можливо припустити, що в основі подібного ефекту знаходяться механізми поєданого впливу як на центральні (спинальні), так і на периферійні холінергічні механізми контролю активності детрузора.

### Висновки

1. У дітей із проявами нейрогенного сечового міхура спостерігається пряма лінійна залежність між ступенем порушень уродинаміки нижніх сечовивідних шляхів та рівнем тривожності.

2. Використання динамічної нейроелектростимуляції на фоні застосування препарату М-холінолітичної дії забезпечує потенційований лікувальний ефект при уродинамічних порушеннях у дітей.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні ефективності інших методів електростимуляції в дітей із нейрогенними розладами сечового міхура.

### Література

1. Аляев Ю.Г. Расстройства мочеиспускания / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, З.К. Гаджиева. – М.: Литера, 2006. – 208 с.
2. Антропов Ю.Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков / Ю.Ф. Антропов // Рос. психиатр. ж. – 1998. – № 3. – С. 63-70.
3. Вишневский Е.Л. Оценка расстройств мочеиспускания / Е.Л. Вишневский, О.Б. Лоран, А.Л. Вишневский. – М.: Терра, 2001. – 96 с.

4. Вишневский Е.Л. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном / Е.Л. Вишневский, И.В. Казанская, Р.О. Игнатъев // Врач. сословие. – 2005. – № 4-5. – С. 32-35.
5. Гусарова Т.Н. Оценка эффективности применения оксибутинина (дриптана) у детей с гиперактивностью мочевого пузыря / Т.Н. Гусарова, С.Н. Зоркин // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 67-71.
6. Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. – СПб.: Речь, 2002. – 176 с.
7. Джавад-Заде М.Д. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря / М.Д. Джавад-Заде, В.М. Державин, Е.Л. Вишневский. – М.: Медицина, 1989. – 382 с.
8. Собчик А.Н. Введение в психологию индивидуальности. Теория и практика психодиагностики. – М.: ИПП, 1999. – 2000. – 589 с.
9. Хан М.А. Применение динамической электро-нейростимуляции при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и энурезе у детей / М.А. Хан, И.П. Бобровницкий, В.В. Малахов // Рефлексология. – 2006. – № 2 (10). – С. 60-63.
10. Gudjonsson G.H. Interrogative suggestibility: its relationship with assertiveness, social evaluative anxiety, state anxiety and method of coping / G.H. Gudjonsson // Brit. J. Clin. Psychol. – 1988. – Vol. 27. – P. 159-166.
11. Neveus T. The standardization of terminology of lower urinary tract functions in children and adolescents. Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society / T. Neveus, A. Gontard, P. Hoebeke // Neurourol. Urodyn. – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 90-102.

## КОРРЕКЦИЯ УРОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОГЕННЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*А.В. Зубаренко, Т.Л. Годлевская, Т.В. Стоева*

**Резюме.** В работе приведены результаты комплексного уродинамического и психологического обследования 95 детей с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря. Показано, что степень уродинамических нарушений имеет прямую линейную зависимость от выраженности тревожности пациентов. Применение в комплексе терапии динамической нейроэлектростимуляции в сочетании с М-холинолитиком оказывает потенцирующий корригирующий эффект.

**Ключевые слова:** дети, нейрогенный мочевой пузырь, уродинамика, динамическая электронейростимуляция.

## CORRECTION OF URODYNAMIC DISTURBANCES IN CHILDREN WITH NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTIONS

*O.V. Zubarenko, T.L. Hodlevska, T.V. Stoieva*

**Abstract.** The results of a complex urodynamic and psychological examination of 95 children with neurogenic bladder dysfunction are presented in this paper. It has been demonstrated that the degree of the neurogenic urodynamic distur-

bances has a linear direct dependence upon the marked character of anxiety. The application of dynamic electroneurostimulation in combination with M-cholinergic antagonist causes a potentiated therapeutic effect.

**Key words:** children, neurogenic bladder, urodynamics, dynamic electroneuro-stimulation.

National Medical University (Odesa)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 33-38

Надійшла до редакції 18.01.2013 року

© О.В. Зубаренко, Т.Л. Годлевська, Т.В. Стоєва, 2013

УДК 616.24-002.2+616.24-002.5:616-08:616.24-008.8:577.17

*Я.В. Иванова*

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TNF-АЛЬФА В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ

ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского", г. Симферополь

**Резюме.** У больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), перенесших туберкулез (ТБ) легких, изучено влияние различных схем лечения на регионарный (в индуцированной мокроте) уровень провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ . Доказано преимущество применения комбинированного лечения обострения ХОЗЛ с использованием  $\beta_2$ -агониста и

антихолинергического препарата (беродуал), а также доксофиллина (аэрофиллин) с целью коррекции регионарного (эндобронхиального) дисбаланса цитокинового гомеостаза.

**Ключевые слова:** цитокин TNF- $\alpha$ , хроническое обструктивное заболевание легких, туберкулез легких.

**Введение.** В ряду возможных механизмов быстрого прогрессирования хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у лиц, перенесших туберкулез (ТБ) легких, центральное место занимает дисбаланс цитокинового гомеостаза, выполняющий при туберкулезе важную саногенетическую ("антимикобактериальную") миссию, а при ХОЗЛ – патогенетическую, способствующую поддержанию хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе [1, 6]. Таким образом, поиск новых путей антицитокиновой терапии при ХОЗЛ у больных, перенесших ТБ легких, представляется перспективным направлением современной пульмонологии.

Учитывая, что попытки использования "анти-TNF-стратегии" (etanercept, infliximab, adalimumab) у больных ХОЗЛ, перенесших ТБ легких привели к развитию серьезного осложнения – реактивации скрытой туберкулезной инфекции за счет уменьшения субпопуляции и функциональной активности "антимикобактериальных" CD4+ Т-клеток памяти [4, 5], актуальным становится изучение влияния на цитокин-зависимые механизмы патогенеза ХОЗЛ основных бронходилататоров, рекомендуемых в качестве базисной терапии ХОЗЛ современными положениями GOLD [3].

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности использования комбинированной терапии ( $\beta_2$ -агониста и антихолинергического препарата (беродуал), а также доксофиллина (аэрофиллин)) для коррекции регионарного (в индуцированной мокроте) уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  у больных ХОЗЛ, перенесших туберкулез легких.

**Материал и методы.** Под наблюдением состояло 98 больных мужского пола, страдающих ХОЗЛ и перенесших различные формы ТБ легких. В 1-ю группу вошли 18 больных ХОЗЛ I-II степени тяжести (стабильное течение ХОЗЛ,  $\beta_2$ -агонисты и ксантины не получали). Для сравнительной оценки клинической эффективности использования различных групп лекарственных средств и их комбинаций, нами отобраны еще три группы больных. Так, для оценки клинической анти-TNF- $\alpha$ -активности в качестве комбинированного препарата для использования в комплексной терапии обострения ХОЗЛ I-II степени тяжести у лиц, перенесших ТБ легких (2-я группа, 19 больных), нами выбран Беродуал ("Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG", Германия; дозированный аэрозоль, по 2 ингаляции 3 раза в день курсом 21 день), сочетающий два компонента – ипратропия бромид и фенотерол.

© Я.В. Иванова, 2013

Для оценки клинической анти-TNF- $\alpha$ -активности лекарственных средств из группы ксантинов (3-я группа, 21 больной), нами использовался доксофиллин (аэрофиллин, ABC Farmaceutici, Турин, Италия; табл. 400 мг) по 1 табл. 2 раза в день курсом 21 день. Для оценки клинической анти-TNF- $\alpha$ -активности комбинированной бронхолитической терапии (4-я группа, 16 больных), нами использовалась комбинация Беродуала (по 2 ингаляции 3 раза в день курсом 21 день) и аэрофиллина (по 1 табл. 2 раза в день курсом 21 день).

Концентрацию TNF- $\alpha$  в индуцированной мокроте (которую собирали после 15-минутной ингаляции 3 % гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер [2]) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем НПО "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Цифровые данные, характеризующие динамику уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в индуцированной мокроте под влиянием курса

Таблица

**Динамика уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в индуцированной мокроте под влиянием курса лечения у больных 2-й, 3-й и 4-й групп (M $\pm$ m, пг/мл на ед. белка)**

Группа	Этап исследования	Стат. показ.	TNF- $\alpha$
1-я группа (стабильное течение ХОЗЛ, $\beta_2$ -агонисты и ксантины не получали)	При поступлении на обследование в противотуберкулезный диспансер	M $\pm$ m n	54,17 $\pm$ 0,95 18
	До лечения	M $\pm$ m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> p <sub>3</sub>	318,74 $\pm$ 7,18 19 <0,001 – – –
2-я группа (обострение ХОЗЛ, больные получали Беродуал)	До лечения	M $\pm$ m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> p <sub>3</sub>	260,50 $\pm$ 6,44 18 <0,001 <0,001 – –
	После лечения	M $\pm$ m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> p <sub>3</sub>	311,08 $\pm$ 7,20 21 <0,001 – < 0,5 –
3-я группа (обострение ХОЗЛ, больные получали Аэрофиллин)	До лечения	M $\pm$ m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> p <sub>3</sub>	246,31 $\pm$ 6,28 19 <0,001 <0,001 < 0,2 –
	После лечения	M $\pm$ m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> p <sub>3</sub>	306,32 $\pm$ 6,84 16 <0,001 – <0,5 >0,5
4-я группа (обострение ХОЗЛ, больные получали Беродуал + Аэрофиллин)	До лечения	M $\pm$ m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> p <sub>3</sub>	167,40 $\pm$ 4,30 16 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001
	После лечения	M $\pm$ m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> p <sub>3</sub>	

Примечание. p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с больными 1-й группы, p<sub>1</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем до лечения у больных той же группы, p<sub>2</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы на соответствующем этапе исследования, p<sub>3</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 3-й группы на соответствующем этапе исследования

лечения у больных 2-й, 3-й и 4-й групп представлены в таблице.

Анализ представленного в таблице цифрового материала свидетельствует, что у больных ХОЗЛ, перенесших туберкулез легких, уровень провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в индуцированной мокроте при обострении хронического неспецифического заболевания (2–4-я группы) в 5,9–5,7 раз ( $p < 0,001$ ) выше, чем у больных в фазе ремиссии со стабильным течением заболевания (1-я группа).

Установлено также, что под влиянием 3-недельного курса применения комбинированного препарата беродуал (2-я группа) исследованный показатель достоверно снижается на 18,3 % ( $p_1 < 0,001$ ), а под влиянием курса аэрофиллина (3-я группа) – на 20,8 % ( $p_1 < 0,001$ ), что существенно не отличается от соответствующего этапа исследования у больных 2-й группы, получавших беродуал. Таким образом, нами установлено, что аэрофиллин и беродуал у больных ХОЗЛ, перенесших туберкулез легких, оказывают сходное (анти-TNF- $\alpha$ -активное) влияние на регионарный (эндобронхиальный) уровень цитокина.

У больных 4-й группы, получавших как беродуал, так и аэрофиллин, под влиянием проводимой терапии уровень TNF- $\alpha$  в индуцированной мокроте снижается на 45,4 % ( $p_1 - p_3 < 0,001$ ), что может свидетельствовать о суммировании антицитокиновой (в отношении TNF- $\alpha$ ) активности каждого из компонентов комплексной терапии – беродуала и аэрофиллина.

#### Выводы

1. При обострении (неинфекционного характера) хронического обструктивного заболевания легких у больных после клинического излечения туберкулеза легких в сравнении со стабильным течением хронического обструктивного заболевания легких у подобных больных выявлено многократное возрастание регионарного (эндобронхиального) уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ .

2. Доказано преимущество применения комбинированного лечения обострения хронического

го обструктивного заболевания легких с использованием  $\beta_2$ -агониста и антихолинергического препарата (беродуал), а также доксофиллина (аэрофиллин) с целью коррекции регионарного (эндобронхиального) дисбаланса цитокинового гомеостаза.

**Перспективы дальнейших исследований.** Коррекция патогенетической терапии хронического обструктивного заболевания легких у больных, перенесших туберкулез легких.

#### Литература

1. Detection of in vitro interferon-gamma and serum tumour necrosis factor-alpha in multidrug-resistant tuberculosis patients / A. Fortes, K. Pereira, P.R. Antas [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2005. – Vol. 141, № 3. – P. 541-548.
2. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V.M. Keatings, P.D. Collins, D.M. Scott, P.J. Barnes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153. – P. 530-534.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: NHLBI / WHO Updated December 2011. – 28 p.
4. Inhibition of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation / T. Trebble, N.K. Arden, M.A. Stroud [et al.] // Br. J. Nutr. – 2003. – Vol. 90. – P. 405-412.
5. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients / N. Paquot, M.J. Castillo, P.J. Lefebvre [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1316-1319.
6. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity / O.Y. Saliu, C. Sofer, D.S. Stein [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 15, № 194. – P. 486-492.

### ВПЛИВ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ НА РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНОГО ЦИТОКІНУ TNF-АЛЬФА В ІНДУКОВАНОМУ МОКРОТИННІ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ОСІБ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Я.В. Іванова

**Резюме.** У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), які перенесли туберкульоз легень, вивчено вплив різних схем лікування на регіонарний (в індукованому мокротинні) рівень прозапального цитокину TNF- $\alpha$ . Доведено перевагу застосування комбінованого лікування загострення хронічного обструктивного захворювання легень з використанням  $\beta_2$ -агоніста та антихолінергічного препарату (беродуал), а також доксофіліну (аерофілін) з метою корекції регіонарного (ендобронхіального) дисбалансу цитокинового гомеостазу.

**Ключові слова:** цитокин TNF- $\alpha$ , хронічне обструктивне захворювання легень, туберкульоз легень.



THE INFLUENCE OF VARIOUS REGIMENS OF TREATMENT ON THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE TNF- $\alpha$  IN INDUCED SPUTUM IN CASE OF AN EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) IN PERSONS, WHO SUFFERED FROM PULMONARY TUBERCULOSIS

Ya.V. Ivanova

**Abstract.** The influence of various regimens of treatment of the regional (in induced sputum) level of proinflammatory cytokine TNF- $\alpha$  in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), who have suffered from pulmonary tuberculosis (PT), has been studied. An advantage of using a combined treatment of COPD exacerbation by means of  $\beta_2$ -agonist and an anticholinergic preparation (berodual), and also doxofyllin (aerofillin) for the purpose of correcting regional (endobronchial) imbalance of cytokine homeostasis is proved.

**Key words:** cytokine TNF- $\alpha$ , chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis.

Crimean State Medical University Named after S.I. Georgievsky (Simferopol)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 38-41

Надійшла до редакції 24.12.2012 року

© Я.В. Иванова, 2013

УДК 616.366-002+616 -052+572.7+616.36

Н.Я. Іваночко

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ОСІБ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Проаналізовано результати хірургічного лікування 104 хворих на гострий та 50 хворих на хронічний калькульозний холецистит. Встановлено значні порушення в системі показників перекисного окиснення ліпідів у осіб літнього та старечого віку, хворих на гострий холецистит, що є індикаторними критеріями

триваючого запального процесу в жовчному міхурі та вказують на необхідність медикаментозної корекції.

**Ключові слова:** гострий і хронічний калькульозний холецистит, особи літнього та старечого віку, перекисне окиснення ліпідів.

**Вступ.** Основним методом лікування хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) на сьогоднішній день залишається хірургічний [1, 2, 3]. До останнього часу серед хірургів не припиняється дискусія з приводу раціональної хірургічної тактики лікування гострого холециститу(ГХ), використовуючи алгоритм якої лікар міг би вирішити питання оптимальних термінів, в які слід виконувати оперативні втручання з максимальною користю для хворого. Аналіз даних літератури показує, що відслідкувати спільну стратегічну схему лікувальної тактики в даній категорії осіб досить тяжко [4, 5, 6]. Вирішальним у цьому питанні має бути час із моменту початку гострого нападу, характер перебігу захворювання, наявність супровідної патології, ускладнень, а також морфологічна форма ГХ на етапі доопераційної підготовки та лікування. У своїй основі саме ці чинники є домінуючими у виборі методу та терміну оперативного втручання. Різні автори трактують покази до проведення операцій досить індивідуально, через що хірургічна активність при ГХ в осіб літнього і старечого віку в середньому становить 30 % [7]. У даній категорії пацієнтів хірургічна тактика тісно пов'язана з наявністю зниженої реактивності організму та супутньою патологією [8].

Жовчнокам'яна хвороба передбачає наявність холестазу різного ступеня, що, у свою чергу, сприяє активації системи порушеного процесу перекисного окиснення ліпідів, який корелює з процесами антиоксидантного захисту і поглиблює ступінь ендотоксемії, що володіє пошкоджуючою гепатоцелюлярною дією [8, 9].

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність хірургічного лікування хворих на гострий калькульозний холецистит у осіб літнього та старечого віку, шляхом корекції синдрому ендогенної інтоксикації та функції печінки.

**Матеріал і методи.** Хворі на гострий і хронічний калькульозний холецистит(ХКХ) літнього та старечого віку. В основу клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень покладено аналіз результатів лікування 154 осіб, у яких на тлі жовчнокам'яної хвороби виникли різні форми ГКХ. Серед обстежених 154 осіб чоловіків було 27 (17,53 %), жінок – 127 (82,47 %). Вік пацієнтів літньої групи був у межах (60-74 р.), а старечої – 75-89 р. Осіб молодого віку – 19-45 років.

При надходженні пацієнтів до стаціонару проводили дослідження загального аналізу крові, загального аналізу сечі за загальноприйнятими методиками з 3 – разовим контролем, а саме: до-

та післяопераційного лікування (3-5-та, 7-10-та доба). Для з'ясування адекватності застосованого лікування проводили кількісне визначення ступеня інтоксикації, використовуючи лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Я.Я. Кальф – Каліфа, у нормі  $0,89 \pm 0,20$  у.о., стан процесів перекисного окиснення ліпідів – використовували тест з тіобарбітуровою кислотою в модифікації Н. Коробейникова. Принцип методу базується на тому, що при нагріванні в кислому середовищі частина продуктів перекисного окиснення ліпідів розкладається з утворенням малонового альдегіду (МА), який при взаємодії з двома молекулами тіобарбітурової кислоти утворює забарвлений комплекс. У нормі рівень МА  $3,507 \pm 0,006$  нмоль/мл.

Обстеження та лікування вказаних груп хворих відбувалося на базі хірургічного відділення центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська.

Усіх пацієнтів розподілено на наступні клінічні групи:

I група – 54 особи літнього і старечого віку з діагнозом ГКХ;

II група – 50 осіб літнього і старечого віку з діагнозом ХКХ;

III група – 50 осіб молодого віку з діагнозом ГКХ.

Найбільшу частину хворих на калькульозний холецистит (КХ) склали пацієнти старших вікових груп (67,5 %). Тривалість захворювання на жовчнокам'яну хворобу становила від 1 до 10 років і більше. Серед групи осіб, старших 60 років, вперше захворіли лише 2 %, в інших „камененосійство” тривало від 1 до 10 років (98,7 %). У 65,4 % хворих напади ГХ виникали протягом 5-10 років. Серед супровідної патології найчастіше спостерігали ішемічну хворобу серця (65,58 %), дифузний міокардіосклероз (63,64 %), гіпертонічну хворобу (29,87 %), ожиріння (8,18 %), варикозне розширення підшкірних вен обох нижніх кінцівок (20,13 %), захворювання шлунково-кишкового тракту (11,2 %). Госпіталізовано 83,3 % осіб після 24 год, і лише 16,66 % – доправлено до 24 год з моменту захворювання. При надходженні до стаціонару всім пацієнтам призначали консервативну терапію, спрямовану на ліквідацію запального процесу, лікування супровідної патології. Операції проводили шляхом виконання лапароскопічної та лапаротомічної (конверсія) холецистектомії. У групі осіб літнього та старечого віку екстрено прооперовано (7,4 %); терміново – (14,8 %); невідкладно – (20,4 %); вимушено – (12,9 %); планово – (44,4 %) і загалом до 72 годин прооперовано (55,6 %).

У II клінічній групі всі пацієнти були прооперовані планово (100%), тому що надійшли до стаціонару хірургічного відділення в стані повної клінічної ремісії на заплановане хірургічне оздоровлення.

У III клінічній групі: екстрено прооперовано 16,0 %; терміново – 30,0 %; невідкладно – 20,0 %;

вимушено – 16,0 %; планово – 18,0 % і загалом до 72 годин прооперовано 82 %.

При проведенні операційного втручання пацієнтів першої клінічної групи виявлено флегмонозний холецистит у 46,3%, гангренозний – у 53,7 % осіб. У III клінічній групі флегмонозний холецистит відзначено у 18,0 %; гангренозний – у 16,0%; катаральний – у 66,0 %.

Накопичення продуктів ліпопероксидації в пацієнтів I клінічної групи було максимальним, про що свідчило збільшення дієнових кон'югат (ДК) і малонового альдегіду (МА). Рівень МА до оперативного лікування складав в середньому  $5,72 \pm 0,13$  нмоль/мл, що перевищувало норму на 62,96 %, а ДК  $2,05 \pm 0,1$  у.о.в/мл, що також перевищувало норму на 41,37 %. Після проведеного операційного лікування показники мали тенденцію до зменшення і на 3-5-ту добу з моменту проведеної операції знизилися, відповідно на 33,4 % та 20,48 %, але до норми не повертались. На 7-10-ту добу показники наблизились до нормальних величин; рівень МА перевищував норму лише на 4,65 %, а ДК – на 7,59 %. Отже, рівень ДК мав тенденцію до зростання разом з МА до операційного лікування та зменшення після операції.

При дослідженні пацієнтів II клінічної групи виявлено незначну активацію стану перекисного окиснення ліпідів у вигляді наростання МА та ДК.

При доставленні до стаціонару рівень МК та ДК перевищував норму на 13,48 % та 25,52 %. На 3-5-ту добу після оперативного втручання дані показники зменшилися на 0,51 % та 13,77 %. Після проведеного лікування на 7-10-ту добу рівень МА зменшився на 11,81 %, ДК – на 19,78 %.

У третій клінічній групі рівень МА та ДК становив до операційного втручання  $4,002 \pm 0,008$  нмоль/мл та  $2,076 \pm 0,04$  у.о. в/1 мл, що переважало норму на 14,11 % та 4,17 %.

Внаслідок проведеного операційного лікування на 3-5-ту добу рівень МА та ДК знизився до  $3,75 \pm 0,090$  нмоль/мл та  $1,64 \pm 0,042$  у.о.в/мл, тобто 6,29 % та 21,01 % і на 7-10-ту добу від проведеного лікування зменшилися на 12,29 % та 29,68 % і порівняно з нормою на 7-10-ту добу рівень МА та ДК практично стабілізувався.

Отримані дані свідчать про значне порушення окиснювально-відновних процесів в організмі хворих на ГКХ у літньому та старечому віці, де проходить більш виражена активізація ПОЛ, ніж у пацієнтів даної вікової групи при ХКХ та ГКХ в осіб молодого віку. Очевидно, це відбувається тому, що в старечому і літньому віці суттєво змінений метаболізм ліпідів.

У I групі пацієнтів при госпіталізації рівень МА перевищував норму на 62,96 %, а ДК – на 41,37 % і зменшувався на 3-5-ту добу до  $3,81 \pm 0,019$  нмоль/мл, а на 7-10-ту добу перевищував норму лише на 4,65 %. Рівень ДК становив на 3-5-ту добу післяопераційного періоду  $1,63 \pm 0,08$  у.о./мл та на 7-10-ту добу перевищував

норму лише на 7,59 %. Це свідчить про те, що у хворих на 3-5-ту добу стабілізації запального процесу ще немає, а на 7-10-ту добу є значна тенденція до його затихання. Достовірна різниця до вихідного рівня показника МА та ДК у першій групі мала місце як на 3-5-ту, так і на 7-10-ту добу, а рівень МА і ДК перевищував норму до лікування відповідно в 1,63 раза та 1,45 раза.

У II клінічній групі відмічена незначна активація процесів ПОЛ на фоні хронічного запального процесу в жовчному міхурі, що можна пояснити вищими компенсаторними процесами організму даної вікової групи у зв'язку з тривалістю захворювання та, відповідно, вищими процесами відновлювального характеру. При госпіталізації їх рівні перевищували норму: МА – на 13,48 %, а ДК – на 25,52 %.

У даній групі спостерігалася недостовірна різниця між показниками на 3-5-ту добу післяопераційного періоду та вихідним рівнем показника МА, який мав тенденцію до зменшення. Достовірна різниця показників ДК по відношенню до вихідного рівня мала місце на 3-5-ту добу та на 7-10-ту добу.

У III клінічній групі рівень МА та ДК переважав норму на 14,11 % та 43,17 %. У процесі лікування зменшувався плавно, достовірна різниця по відношенню до вихідного рівня і в процесі лікування спостерігалася на 3-5-ту добу та 7-10-ту добу лікування.

Отже, рівень МА в пацієнтів I клінічної групи був більший при шпиталізації, порівняно з пацієнтами другої клінічної групи, на 49,48 %, а від показника в третій клінічній групі – більший на 48,85 %.

Відносно ДК - рівень їх у першій клінічній групі був більший при надходженні, порівняно з другою клінічною групою на 15,85 %, а від показника третьої клінічної групи був навпаки, меншим лише на 1,8 %.

На 3-5-ту добу післяопераційного періоду рівень МА в I клінічній групі був більшим за норму на 8,64 % і, відповідно, меншим за показник у II групі - на 4,28 %, та більшим за рівень у III групі – на 1,71 %. Рівень ДК був більшим за такий у II групі на 4,13 % і меншим, ніж у III групі – на 0,69 %. На 7-10-ту добу рівень МА в I клінічній групі перевищував норму на 4,65 % і більший за такий у II і III групах на 4,56 %, а рівень ДК вищий від рівня за показник у II та III групах – на 6,9 %.

Таким чином, активація процесів перекисного окиснення ліпідів значною мірою відображається на зростанні показника величини МА та ДК, що пов'язано з перебігом запального процесу. Використаний як об'єктивний критерій для оцінки ступеня ендогенної інтоксикації рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації показав, що в першій групі осіб старших вікових категорій вихідний рівень склав  $3,97 \pm 0,14$  у.о. і був підвищеним порівняно з нормою у 4,5 раза, на 3-5-й день після операційного лікування ЛПІ зменшився і становив  $3,63 \pm 0,18$  у.о., а на термін виписки (7-

10-та доба) знизився до  $2,62 \pm 0,22$  у.о. і залишався більшим за норму в 2,9 раза. У другій групі хворих показник ЛПІ при госпіталізації складав  $2,41 \pm 0,16$  у.о. – перевищують норму у 2,8 раза і на 7-10-ту добу –  $1,62 \pm 0,25$  у.о., що залишалося вищим за норму лише в 1,8 раза. У третій групі ЛПІ був вищим за норму до лікування у 3,8 раза, на 7-10-ту добу після лікування залишався більшим від норми у 2,7 раза.

Значне підвищення рівня ЛПІ у хворих вказує на реакцію організму на пошкоджуючу дію ендотоксикозу і було найбільш виражене в осіб старших вікових груп з ускладненим перебігом ГКХ (флегмонозний, гангренозний), меншою мірою у третій групі, яку склали особи молодого віку з неускладненим перебігом ГКХ, і найменше, – у другій групі хворих на ХКХ. Високі показники ЛПІ в осіб першої групи, що утримувалися і після лікування підтверджують, що для стабілізації його потрібен досить значний період часу лікування і вказують на неспроможність пацієнтів даної групи протистояти ендоінтоксикації. Вірогідність показників по відношенню до вихідного рівня спостерігалась у всіх групах на 7-10-ту добу післяопераційного лікування.

Порушення рівноваги між швидкістю утворення активних форм кисню та їх утилізації призводить до посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, що зумовлює порушення структури і відповідно функції біологічних мембран. Велике значення має нормалізація функціонального стану гепатоцитів, яке є важливим ланцюгом у детоксикаційних метаболічних перетвореннях, що ми супутньо проводимо в доопераційній підготовці пацієнтів різних вікових груп із ГКХ, застосовуючи розчини кристалоїдів (електроліти, глюкозу), а також середники гепатопротекторної дії, що дає можливість покращити перебіг післяопераційного періоду в пацієнтів із даною патологією. Таким чином, своєчасне визначення необхідності та термінів операційного втручання, характеру доопераційної підготовки та методу операційного лікування сприяє значно кращому результату післяопераційного періоду. Особливо це стосується пацієнтів старших вікових груп, у яких існують розбіжності в питанні термінів планового операційного втручання після затихання запального процесу в жовчному міхурі.

### Висновки

1. Клініка гострого калькульозного холециститу в пацієнтів старших вікових груп на фоні супровідної патології характеризується малою вираженістю симптомів, в'ялим перебігом, неманіфестаційністю скарг, вираженими ознаками ендоінтоксикації і більш частими, порівняно з пацієнтами молодшої вікової групи, деструкційними формами. Кількість пацієнтів цієї категорії становить 67,5 % всіх доставлених до клініки за останні п'ять років.

2. У хворих на гострий калькульозний холецистит літнього та старечого віку настає значна активація процесів перекисного окиснення ліпідів

дів, що супроводжується зростанням у крові концентрації продуктів ліпопероксидації – рівень концентрації малонового альдегіду перевищує норму на 62,96 % ( $5,72 \pm 0,13$  нмоль/мл), а дієнових кон'югатів – на 41,37 % ( $2,05 \pm 0,1$  у.о в /мл), що є прогностично несприятливим критерієм і вказує на тривалий запальний процес у жовчному міхурі.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлені порушення можуть бути перспективними в обґрунтуванні дослідження функціонального стану печінки у хворих на гострий калькульозний холецистит літнього та старечого віку та розробки додаткового патогенетичного лікування із застосуванням препаратів антиоксидантної та гепатопротекторної дії.

#### Література

1. Андрущенко В.П. Поодинокі, численні, послідовні ускладнення гострого холециститу та можливості їх корекції з використанням загальноприйнятих і сучасних хірургічних технологій / В.П. Андрущенко, В.І. Прикупенко, Д.В. Андрущенко // Клін. хірургія. – 2004. – № 4-5. – С. 39.
2. Бобров О.Е. О необходимости единых взглядов на классификацию хирургических вмешательств у больных острым холецистом / О.Е. Бобров, Ю.С. Семенюк / Хірургія України. – 2003. – № 2. – С. 97-98.
3. Бучнев В.І. Переваги мінілапаротомії при хірургічному лікуванні хворих гострим калькульозним холециститом на фоні хронічних обструктивних захворювань легень / В.І. Бучнев // Наук. вісн. Ужгородського ун-ту., серія „Медицина”. – 2001. – № 14. – С. 63-64.
4. Бондаренко М.М. Діагностичні можливості доплерівського ультразвукового дослідження у пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою, ускладненою обтураційною жовтяницею / М.М. Бондаренко, В.П. Кришень, В.В. Задорожний // Клін. хірургія. – 2007. – № 2-3. – С. 66.
5. Васильєв О.О. Профілактика ускладнень лапароскопічної холецистектомії у хворих на гострий холецистит / О.О. Васильєв // Шпит. хірургія. – 2001. – № 2. – С. 22-24.
6. Выбор хирургической тактики у больных с обтурационной желтухой и высоким риском возникновения полиорганной недостаточности / Н.Н. Велигоцкий, А.А. Велигоцкий [и др.] // Клін. хірургія. – 2001. – № 7. – С. 10-13.
7. Гордієнко В.М. Особливості запальної реакції при хронічному холециститі / В.М. Гордієнко // Клін. хірургія. – 2004. – № 4-5. – С. 10.
8. Горобець Р.М. Прогнозування ускладнень калькульозного холециститу / Р.М. Горобець // Клін. хірургія. – 2004. – № 4. – С. 11.
9. Горобець Р.М. Синдром ендогенної інтоксикації при ускладненому гострому холециститі / Р.М. Горобець // Клін. хірургія. – 2004. – № 3. – С. 14-15.

### СОСТОЯНИЕ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ЛИЦ ПРЕКЛОННОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*Н.Я. Иваночко*

**Резюме.** Проанализировано результаты хирургического лечения 104 больных с острым и 50 больных с хроническим калькулезным холециститом. Обнаружены значительные отклонения в системе показателей пероксидного окисления липидов у лиц преклонного и старческого возраста, больных острым холециститом, которые являются индикаторными критериями наличия воспалительного процесса в желчном пузыре и указывают на необходимость медикаментозной коррекции.

**Ключевые слова:** острый и хронический калькулезный холецистит, больные преклонного и старческого возраста, пероксидное окисление липидов.

### THE STATE OF LIPID PEROXIDATION IN ELDERLY AND SENILE PERSONS, SUFFERING FROM ACUTE CHOLECYSTITIS

*N.Y. Ivanochko*

**Abstract.** The results of surgical treatment of 104 patients with acute and 50 patients with chronic calculous cholecystitis have been analyzed. Considerable violations have been revealed in the system of the indices of lipid peroxidation in persons of elderly and senile age, that are indicative criteria of an inflammatory process in the gallbladder and point out to the necessity of medicamentous correction.

**Key words:** acute and chronic calculous cholecystitis, patients of alderly and senile age, lipid peroxidation.

SHEE «National Medical University» (Ivano- Frankivs'k)

Рецензент – проф. В.П. Польвовий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 41-44

Надійшла до редакції 15.11.2012 року

УДК 616.311.3-007.23.-084+616.314-089.843+616.31-089-07+004.9:378.147

*М.В. Касіянчук*

## ПРОТЕТИКА НА ІМПЛАНТАХ - ЯК ЦІЛІСНІСТЬ КОНСТРУКЦІЇ ІМПЛАНТОЛОГІЧНОЇ СИСТЕМИ, ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВЛАСНОЇ МЕТОДИКИ ПРОТЕЗУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Приватна спеціалізована лікарська практика, м. Чернівці

**Резюме.** Розглянуто застосування власної методики протезування на імплантатах разом із запатентованим способом виготовлення протетичної конструкції (патент № 40621). Встановлено ефективність використання запропонованої методики на основі сучасних технологій. Представлено поєднання протезування і

дентальної імплантації як єдиного лікувально-реабілітаційного процесу. Встановлено клінічні протипоказання до застосування запропонованої методики.

**Ключові слова:** імплантат, абатмент, імплантоясенні кишені, протетична реабілітація, медична навігація.

**Вступ.** Широке застосування дентальних імплантів мають великий показник успішності. Наприклад, J. Zöller [15] вважає, що у 86,1 % випадків втрати зубів доцільним є застосування різних варіантів дентальної імплантації. Багаторічний практичний досвід використання внутрішньокісткових імплантів у стоматологічних клініках відкриває нові можливості підвищення якості ортопедичного лікування пацієнтів [4, 16-18]. Використання імплантів при дефектах зубних рядів як опірних елементів, фіксаторів і стабілізаторів протезів у переважній своїй більшості стає єдиним заходом задоволення вимог хворого щодо якості протезування; при цьому переваги знаходяться на боці внутрішньокісткових імплантів і протетичним конструкціям із дискретним часом фіксації на них [1, 5, 6, 15, 19, 20]. Але пропозиція виробників імплантологічних систем завершується виготовленням супраструктури [16]. Протезування на них є справою і технічними можливостями клініки (лабораторії), які часто обмежені. Поява на ринку нових імплантологічних систем не завжди дозволяє клініцистам мати можливість досягти високого естетичного результату та ефективного відновлення функції жуваального апарату [1-5, 13, 15, 17]. Провідними виробниками імплантологічної продукції пропонується виготовлення супраструктури і протетичної конструкції централізовано. Ця пропозиція є вартісною, і пропонується як окрема опція [16, 17, 19, 21]. У зв'язку з вищенаведеними ми застосували одну з імплантологічних систем, яка має в базовій пропозиції конструктивні елементи, придатні для виготовлення протезної конструкції на імплантаті [3].

Нами розроблений, впроваджений та захищений патентом України власний метод протезування на імплантаті [7]. На рис. 1 а, б, в представлені основні лабораторні етапи виготовлення протетичної конструкції за запропонованою методикою. Вперше метод протезування на імплантатах із використанням базових елементів імплантологічної системи ми оприлюднили у 2006-му році. Імплантологічна система представлена як цілісна концепція реабілітації пацієнта при втраті

зубів із використанням дентальних імплантів, у якій є ортопедичний аспект у її базовій пропозиції [8].

**Мета дослідження.** Логідуально визначити ефективність застосування методики протезування із застосуванням протетичної конструкції, виготовленої на основі базової пропозиції імплантологічної системи.

**Матеріал і методи.** Протетичні конструкції виготовлені з використанням базової пропозиції імплантологічної системи "U-імпл" (Україна) [3, 4, 7, 8]. Лабораторні роботи виконувались одним спеціалістом, з однаковим технічним забезпеченням, за нетривалий проміжок часу. Спостереження проводились у період до десяти років експлуатації протетичних конструкцій.

Вибірку склали 20 пацієнтів, яким протезування на імплантатах виконали за запропонованою методикою у 2002-2004 роках. І яким було виготовлено 30 одиниць протезування. Співвідношення чоловіки-жінки складало 1:2, середній вік пацієнтів становив 43±4 роки. Використано дескриптивний та аналітичний дизайн дослідження із дотриманням вимог щодо проведення клінічних досліджень (поінформована згода).

Пацієнтів розподілили на дві групи: до основної (дослідної) увійшли пацієнти (10 осіб), в яких протезування виконано за власною методикою (патент України № 23147) [7], і які мали ускладнення (злами, неадекватна зношеність протезної конструкції), косметичний дефект внаслідок процесу ремоделювання анатомічних структур коміркового відростка щелепи в приясенній ділянці тощо (рис. 3, 8). До контрольної (10 пацієнтів) – особи, в яких протезування виконано за власною методикою, але не має потреби в заміні ортопедичної конструкції на імплантаті (рис. 2).

Пацієнтів обох груп обстежували за стандартними схемами: вивчали анамнез, звертали увагу на загальносоматичний стан пацієнтів, оцінювали їх психоемоційний статус, мотивацію ортопедичної реабілітації, дотримання гігієни порожнини рота. У комплексному стоматологічному обстеженні пацієнтам проводили зовнішньоротовий огляд та внутрішньоротові обстеження, застосо-

ували рентгенологічні методи дослідження: ортопантомографію, радіовізіографію. Визначали стан протезної конструкції (зношеність, злам, фіксацію). Виявлення прихованого запального процесу м'яких тканин проводили за тестом Шиллера-Писарева (Ю. Писарев, 1956).

З метою вивчення топографії анатомічних структур у приімплантатній ділянці [14] ми застосували одну з інтерактивних методик – медичну навігацію. При цьому ми використали експериментальну версію приладу для медичної навігації власної конструкції [5, 9, 10], у комплексі зі спеціалізованою комп'ютерною програмою [19]. Калібрування приладу проводилося за відомими, видимими, не змінними параметрами, наприклад діаметр шийки імплантата тощо. Для порівняльного аналізу використовувались архівні матеріали, (радіовізіографічні, томографічні, фотографічні, гіпсові та цифрові моделі), приватної спеціалізованої клініки, де проводилося лікування пацієнтів. Статистичну обробку результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики [11, 12] та кореляційного аналізу з використанням пакета комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Перед практичним лікарем ставиться завдання відновити втрачені анатомічні структури коміркового відростка таким чином, щоб завершити результат успішної імплантації. Перед науковцем ставиться завдання знайти альтернативу класич-

ним методам протезування, наприклад мостоподібні протези тощо, які б запобігали прояву запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта прилеглих зубів.

При порівнянні результатів спостереження за пацієнтами дослідних груп у динаміці, визначена незначна статистична різниця при огляді (рис. 5).

При подальшому спостереженні за пацієнтами до 10 років в осіб основної і контрольної групи серед скарг, у першу чергу, акцентувалась увага на періодично неприємні відчуття в яснах, потребу в спеціальній гігієні міжімплантних просторів тощо (рис. 6).

У п'яти пацієнтів дослідної групи (50 %) проводилося повторне протезування з причини злам облицювання протезної конструкції. Проводячи аналіз, ми встановили причинну залежність. Злам облицювання відбувається в боковій ділянці зубів у випадку значної ширини оклюзійної поверхні протезної конструкції по відношенню до діаметра титанового каркаса протезної конструкції (рис. 3, 4) при збільшенні функціонального навантаження на протезну конструкцію, що має місце, наприклад: при втраті зубів, стирнанні твердих тканин інших зубів, не раціональній реставрації тощо (рис. 7).

Проте ми не спостерігали зламів облицювання при незначній ширині оклюзійної поверхні протезної конструкції по відношенню до діаметра титанового каркаса (максимум 1/2), або використанні двох опорних імплантів на одну протезну конструкцію в чотирьох пацієнтів контрольної групи (40 %) (рис. 8).



а



б



в

Рис.1а,б,в. Основні лабораторні етапи виготовлення протезної конструкції



Рис.2. Клінічний приклад: контрольний огляд через 10 років



Рис.3. Клінічний приклад: злам протезної конструкції

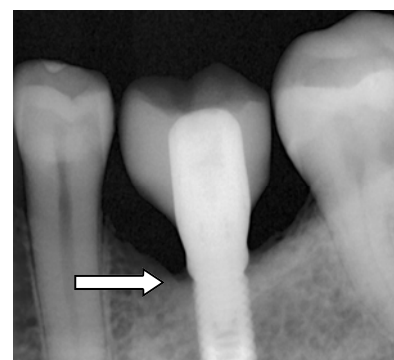


Рис.4. Клінічний приклад: ризик зламу протезної конструкції

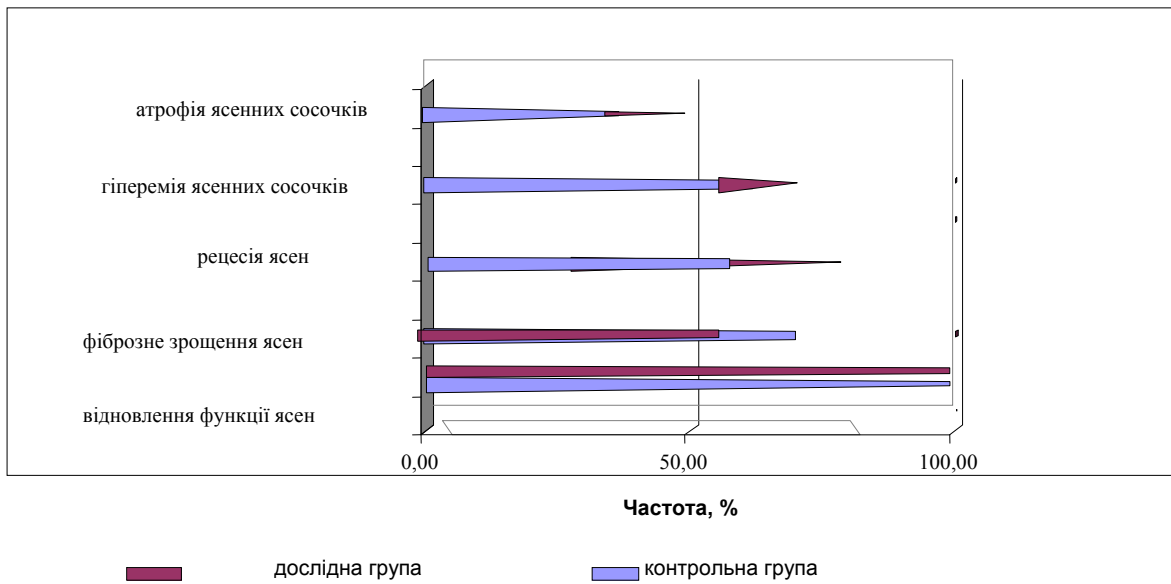


Рис. 5. Частота симптомів у динаміці післяпротезного періоду (5 років) у пацієнтів основної та дослідної групи  
Примітка. вірогідність різниці  $p < 0,05$

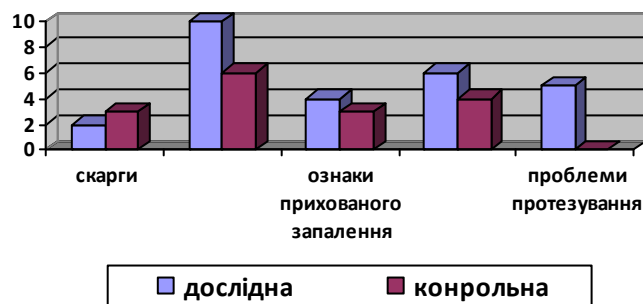


Рис. 6. Частота симптомів у динаміці після протезування (10 років) у пацієнтів основної та дослідної групи  
Примітка. \* - вірогідність різниці  $p < 0,05$

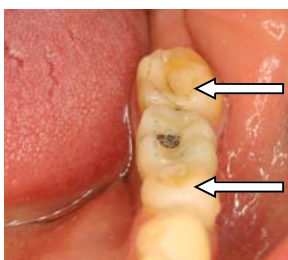


Рис. 7



Рис. 8

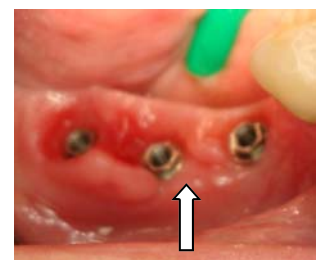


Рис. 9

Рис. 7. Клінічний приклад: збільшення функціонального навантаження на протезну конструкцію

Рис. 8. Клінічний приклад: використання двох опорних імплантів на одну протезну конструкцію, утворення дефектів у приясенній ділянці

Рис. 9. Клінічний приклад: виявлення прихованого запального процесу

Рецесію ясен у приімлантатній ділянці ми спостерігали в обох групах із різною частотою зустрічальності (рис. 8, 9). Дефекти в приясенній ділянці, одонтогліфічні особливості ми корегували, за потреби, у лабораторних умовах, завдяки дискретності фіксації протезної конструкції, продовживши термін її експлуатації.

Для оцінки ефективності застосування методу протезування нами вивчено об'єктивні параметри в пацієнтів основної та контрольної групи – ширину коміркового відростка, ступінь вертикальної резорбції кісткової тканини протягом 10 років спостереження за пацієнтами. В основній та контрольній групі ширина коміркового відростка

після протезування вірогідно не відрізнялась і складала  $7,4 \pm 2$  мм для обох груп та  $6,8 \pm 2$  мм для обох груп ( $p > 0,05$ ) на теперішній час. Подібне спостерігається при оцінці вертикальної резорбції кісткової тканини.

Виявлення прихованого запального процесу, за тестом Шиллера-Писарева, зафіксовано у 3 (30 %) випадках у контрольній групі та в 4 (40 %) випадках основної (дослідної) (рис. 9).

Клінічний прояв запалення м'яких тканин усунуто застосуванням курсу лазеротерапії за відомою методикою, мінімізацією травматичного фактору. Отже, протипоказом до застосування запропонованої методики протезування на імплантатах є значна ширина оклюзійної поверхні протезної конструкції по відношенню до діаметра її титанового каркаса (більше 2/1). У цих випадках рекомендовано застосування двох опірних імплантів або моделювання розширеної оклюзійної платформи, при виготовленні титанового каркаса протезної конструкції.

### Висновок

Зважаючи на досвід роботи в галузі дентальної імплантології і протетики, проведеного дослідження ми прийшли до висновку, що виготовлення протетичної конструкції на остеоінтегрованому імплантаті запропонованим способом дозволяє:

1. Компенсувати втрачені функції зуба та усунути клінічну симптоматику.
2. Зменшити ризик втрати тканин у віддалений період після імплантації в ділянці окістя в приімплантатній зоні.
3. Визначити ефективність застосування та встановити протипокази до застосування запропонованої методики.
4. Прогнозувати термін використання запропонованої протетичної конструкції та можливі ускладнення при її застосуванні.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення та подальша розробка цього методу в різних вікових групах дозволить прогнозовано проводити корекцію або заміну протетичної супраструктури при збереженні діючого імплантата. Перспективно її застосовування в навчальному процесі у ВНЗх і факультетах післядипломної освіти.

### Література

1. Заблоцький Я.В. Порівняльний аналіз ускладнень ортопедичного лікування незнімними зубними протезами з опорою на природні зуби та імплантати / Я.В. Заблоцький // Імплантологія. Парадонтологія. Остеологія. – 2006. – № 1. – С. 42-46.
2. Чинники ризику та шляхи їх подолання при проведенні дентальної імплантації / [Пюрік В.П., Проць Г.Б. та ін.]: матеріали III Українського міжнародного конгресу [«Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція»] 15-17 травня 2008р. – С. 128.
3. Угрин М.М. Досвід використання імплантів вітчизняного виробництва при заміщенні де-

фектів зубних рядів / М.М. Угрин // Акт. пробл. ортопед. стоматології. – Львів, 1996. – С. 21.

4. Касіяничук М.В. Ефективність використання стандартної титанової капсули для імплантів U-IMPL при виготовленні ортопедичних конструкцій. / М.В. Касіяничук // Імплантологія. Парадонтологія. Остеологія. – 2009. – № 1. – С. 80-83.
5. Обґрунтування удосконалення технології дентальної імплантації при використанні імплантів з розширеною платформою (на прикладі імплантів U-IMPL) / М.В. Касіяничук, П.М. Фочук, П.Ф. Пшенічка [та ін.] // Імплантологія. Парадонтологія. Остеологія. – 2010. – № 3. – С. 27-32.
6. Касіяничук М.В. Обґрунтування удосконалення методики етапу встановлення формувача ясен при дентальній імплантації (на прикладі імплантів U-IMPL) / М.В. Касіяничук, Г.Ю. Колачова, Ю.М. Касіяничук // Імплантологія. Парадонтологія. Остеологія. – 2011. – № 3. – С. 70-73.
7. Пат. 68641 Україна, МПК А61С 8/00. Прилад "Навігатор ЮК" для визначення позиціонування інструмента чи імплантату при оперативних втручаннях / Касіяничук Ю.М., Пшенічка П.Ф., Касіяничук М.В.; Заявник Касіяничук Ю.М., Пшенічка П.Ф., Касіяничук М.В. – № заяви u201107759 від 20.06.2011; опубл. 10.04.2012. Бюл. № 7.
8. Касіяничук М.В. Комплексне застосування консервації коренів молярів і системи "U-impl", як метод попередження атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи / М.В. Касіяничук: матеріали II Східноєвропейської конференції з проблем стоматологічної імплантації ["Спільні стратегії в імплантології"]. – Львів, 2006 – С. 112.
9. Пат. 40621 Україна, МПК А61С 13/00. Спосіб виготовлення протетичної конструкції на імплантатах U-IMPL / Касіяничук М.В., Угрин М.М.; Заявник Касіяничук М.В., Угрин М.М. – № заяви u200809000 від 09.07.2008; опубл. 27.04.2009. Бюл. № 8.
10. Медична навігація, як метод оптимізації навчального процесу в клініці ортопедичної стоматології / Касіяничук М.В., Пшенічка П.Ф., Фочук П.М., Касіяничук Ю.М.: матеріали Всеукраїнської наукової конференції: ["Впровадження нових технологій за кредитно-модульної системи організації навчального процесу у ВМ(Ф) НЗ III-IV рівнів акредитації"]. – Тернопіль, 2012. – С. 314-316.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
12. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л., 1973. – 122 с.



13. Callan D. Дентальные имплантаты и атрофия кости вокруг шейки имплантата / P. Donald Callan // Стоматолог. – 2000. – № 9. – С. 16-19.
14. Cooper L. Роль поверхностной топографии в создании и обслуживании кости на титановых имплантатах промышленной очистки / L.F. Cooper // Новое в стоматологии. – 2002. – № 8 (108). – С. 83-92.
15. Zöller J. Curriculum Implantologi of BDIZ EDI and the University of Colonge, Germany / J. Zöller, J. Neugebauer // The University of Colonge. – 2006. – P. 40.
16. Engels H. Handbuch zum BDIZ/EDI Implant Register / Helmut B. Engels. – Nov., 2003. – 630 p.
17. Marginal bone reaction to oral implants: a prospective comparative study of Astra Tech and Branemark System implants / B. Engquist, P. Astrand [et al.]. – Clin Oral implants Res, 2002. – P. 30-37.
18. Karapetian E. Immtdiate implant loading in augmented upper end lover jav. / E. Karapetian, J. Neugebauer, J. Zoller // University Colonge, Germany. – 2007. – P. 85.
19. Computer Guided Implantology & 3d medical modelling. Materialise Head lines. – 2004. – № 2. – P. 7.
20. Fast and easy 3D implant treatment plening. European Journal for Dental Implantologists. – 2011. – № 3. – P. 100.

### ПРОТЕТИКА НА ИМПЛАНТАТАХ - КАК ЦЕЛОСТНОСТЬ КОНСТРУКЦИИ ИМПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОБСТВЕННОЙ МЕТОДИКИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ

*М.В. Касиянчук*

**Резюме.** Рассмотрено применение собственной методики протезирования на имплантатах, вместе с запатентованным способом изготовления протетической конструкции (патент № 40621). Установлена эффективность использования предложенной методики на основе современных технологий. Представлено единение протезирования и дентальной имплантации, как единого лечебно-реабилитационного процесса. Установлено клинические противопоказания к применению предложенной методики.

**Ключевые слова:** имплантат, абатмент, имплантодесневые карманы, протетическая реабилитация, медицинская навигация.

### PROSTHETICS ON IMPLANTS AS AN INTEGRITY OF THE CONSTRUCTION OF THE IMPLANTOLOGIC SYSTEM, THE LONG-TERM RESULTS OF APPLYING THE AUTHOR'S OWN METHOD OF PROSTHETICS

*M.V. Kasiyanchuk*

**Abstract** The use of the author's own technique of prosthetics on implants along with a patent method of manufacturing prosthetic construction (patent №40621). The efficacy of using the proposed technique on the basis of modern technologies has been established. A combination of prosthetics and dental implantation as an integral medicative – rehabilitative process is presented. Clinical contraindications to the use of the suggested procedure have been established.

**Key words:** implant, abutment, implantogingival pockets, prosthetic rehabilitation, medical navigation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Private Specialized Medical Practice (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузьяк

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 45-49

Надійшла до редакції 15.11.2012 року

УДК 618.3-06:616.24-002.5]-079

Л.М. Коптєва<sup>1</sup>, С.П. Польова, О.С. Гурський

## ТУБЕРКУЛЬОЗ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

<sup>1</sup>Міський клінічний пологовий будинок № 1, м. Чернівці,  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** Наведені дані діагностики туберкульозного ураження репродуктивної системи в жінок, хворих на туберкульоз легень. Показано, що в даного контингенту пацієнок репродуктивна функція зазнає кількісних та якісних змін, раннє виявлення яких сприяє ефек-

тивній профілактиці захворювань, що спричинені туберкульозним процесом.

**Ключові слова:** туберкульоз, репродуктивна функція, діагностика.

**Вступ.** У літературі висвітлені неоднозначні дані щодо клінічних порушень репродуктивної функції пацієнок, хворих на туберкульоз легень, впливу туберкульозної інтоксикації та застосування тривалої протитуберкульозної терапії на фертильність. Проблема трансформації *M. tuberculosis* в інфекційний процес геніталій дискусійна, механізми впливу туберкульозу на репродуктивну функцію жінок складні, відсутній обґрунтований підхід до вирішення питань діагностики туберкульозного ураження статевих шляхів, недостатньо вивчені функціональні зміни стану жіночих статевих органів за умов туберкульозу легень, що вимагає поглибленого вивчення питань репродуктології в жінок, хворих на туберкульоз [2, 4, 8].

Біоценоз піхви в жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, залишається складною динамічною системою і зумовлений чисельними едогенними і екзогенними чинниками [1, 5, 7]. Найбільш значимими серед них є вік, репродуктивна поведінка жінок, акушерсько-гінекологічний анамнез, гормональний статус, застосування протитуберкульозної терапії та клінічний перебіг і поширення туберкульозного процесу в легенях.

Ступінь ураження геніталій значною мірою корелює з тяжкістю туберкульозного процесу легень, тривалістю специфічного лікування та імунodefіцитним станом організму, що суттєво знижує резистентність слизових оболонок піхви [3, 6, 7]. Встановлено, що більше як у 30 % жінок зміни в статевій системі передують виявленню туберкульозного процесу в легенях або проявляються одночасно, що підтверджує патогенетичний зв'язок між порушеннями репродуктивної функції і туберкульозною інфекцією [4, 5, 6].

Проте діагностика збудника *M. tuberculosis* у виділеннях зі статевих шляхів у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз легень, не завжди дає позитивний результат, що потребує застосування молекулярно-генетичних досліджень [2, 3, 8].

**Мета дослідження.** Удосконалити діагностику туберкульозного ураження геніталій у жінок репродуктивного віку шляхом застосування молекулярно-генетичних методик.

**Матеріал і методи.** Проведено молекулярно-генетичне дослідження вагінальних виділень

у 36 жінок репродуктивного віку, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень I категорії диспансерного нагляду (основна група) та 30 пацієнок із залишковими змінами (5.1 категорія диспансерного нагляду) після перенесеного туберкульозу (контрольна група). Матеріал для дослідження забирали із задньо-бокової стінки піхви у пробірку Еппендорфа, що містила 1 мл фізіологічного розчину. ДНК виділяли за допомогою тест-системи «Фемофлор» та комплексу реагентів ООО «НПО ДНК-Технологія» (Росія) на багатоканальному ампліфікаторі ТП-4 ПЦР-01 «Терцик» (Росія).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Ретроспективним порівняльним аналізом перебігу туберкульозу легень в обох групах пацієнок не встановлено статистично достовірних відмінностей щодо розподілу туберкульозного процесу за клінічними формами, поширеністю, наявністю деструкцій легеневої тканини. Виділення *M. tuberculosis* з мокротинням відмічали в 11(30,5 %) жінок основної групи, в тому числі в 5(13,8 %) осіб методом ПЛР у мокротинні виявлено *M. tuberculosis* генотипу *Beijing*. Особливістю перебігу легеневого туберкульозу в жінок, інфікованих збудниками родини *Beijing*, є значна асоціація між інфікуванням мікобактеріями вказаного сімейства легень та статевих шляхів, що спостерігали в подальших дослідженнях.

З метою вивчення патоморфозу туберкульозного ураження легеневої та генітальної локалізації нами досліджено вплив генотипу збудника *M. tuberculosis* (приналежність його до сімейства *Beijing*) на репродуктивну функцію жінок.

Приналежність *M. tuberculosis* до сімейства *Beijing* визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) за наявності IS6110 інсерції в міжгенній *dnaA-dnaD* ділянці. У виділеннях зі статевих шляхів у 7 (19,4 %) осіб основної групи отримані ізоляти належали до сімейства *Beijing*.

У результаті досліджень виявлено, що чинником поширення вказаних штамів на статеві шляхи, очевидно, є медикаментозна резистентність до протитуберкульозних препаратів, що зумовлена властивостями хромосомної ДНК та наявністю значної кількості (від 15 до 26) вставних елементів IS6110. За нашими дослідженнями при спонгілотипуванні у *M. tuberculosis* даного

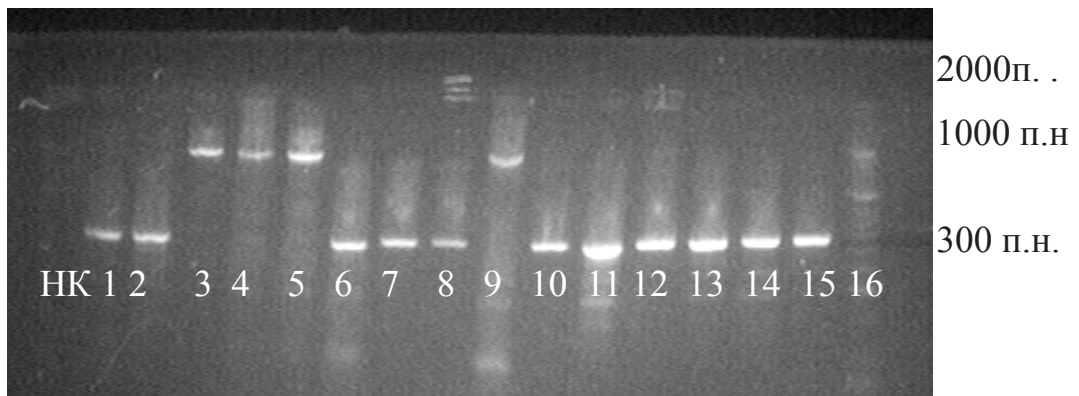


Рис. 1. Хвора Т., 27 років. Уперше виявлений дисемінований туберкульоз легень. Електрофореграма ДНК *M. tuberculosis*. На 3,4,5-й та 9-й доріжках ДНК ізолятів родини Beijing, розмір ампліфікованого фрагмента 2000 пар нуклеотидів (п.н). НК – негативний контроль. 16-та доріжка – маркер молекулярної маси. Стрілками вказані ділянки розміром 2000, 1000 і 300 пар нуклеотидів

генотипу відсутні спейсери від 1-го по 34-й та наявні 9 останніх спейсерів (з 35-го по 43-й), яким властивий високий показник кластерності (92,5 %) порівняно з іншими генотипами.

Отримані результати засвідчили наявність значної асоціації між інфікуванням мікобактеріями *M. tuberculosis* генотипу *Beijing* легень та ураженням статевих шляхів вказаним штамом, що має вагомим практичне значення для вибору лікувальної тактики порушень репродуктивної функції в даного контингенту жінок з урахуванням тривалої протитуберкульозної терапії в пацієнток з активною формою туберкульозу легень.

#### Висновки

1. Поширення легеневого туберкульозу серед жінок репродуктивного віку вимагає широкого впровадження молекулярно-генетичних методів дослідження в гінекологічну практику.

2. Молекулярно-генетичні технології сприяють ранній діагностиці збудника туберкульозу (92,5 %) у виділеннях зі статевих шляхів та порушень репродуктивної функції на тлі специфічного процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження матимуть перспективу для розробки ефективних профілактично-лікувальних заходів щодо корекції порушень репродуктивної функції у жінок, хворих на туберкульоз легень.

#### Література

1. Биосенос влагалища с точки зрения количественной полимеразной реакции: что есть норма? / Е.С. Ворошилина, Л.В. Тумбинская, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекол. – 2011. – № 1 – С. 57-65.
2. Запорожан В.М. Репродуктивне здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В.М. Запорожан, С.П. Польова, Ю.І. Бажора // Ж. Акад. мед. наук України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 734-742.
3. Польова С.П. Дослідження мікрофлори піхви у жінок репродуктивного віку, хворих на туберкульоз / С.П. Польова, Н.І. Каленчук, Т.І. Козар // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 3 (55). – С. 27-29.
4. Салина Т.Ю. Современные технологии лабораторной диагностики туберкулеза (эффективность использования в клинической практике) / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 1. – С. 42-43.
5. Тумбинская Л.В. Особенности биоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / Л.В. Тумбинская, Е.С. Ворошилина, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекол. – 2011. – № 1. – С. 66-71.
6. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика) / Е.В. Липова, М.Н. Болдырева, Д.Ю. Трофимов [и др.] // Пособие для врачей. – М., 2009. – 30 с.
7. Nicol M. P. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* / M.P. Nicol, R.J. Wilkinson // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 102, № 10. – P. 955-965.
8. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing. Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates / Y. Kong, M.D. Cave, L. Zhang [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 409-414.

## ТУБЕРКУЛЕЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*Л.Н. Коптева, С.П. Полева, А.С. Гурский*

**Резюме.** Приведены данные диагностики туберкулезного поражения репродуктивной системы в пациенток, больных туберкулезом легких. Показано, что в данного контингента женщины репродуктивная функция претерпевает количественные и качественные функциональные изменения, раннее выявление которых способствует эффективной профилактике заболеваний, обусловленных туберкулезным процессом.

**Ключевые слова:** туберкулез, репродуктивная функция, диагностика.

## TUBERCULOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

*L.M. Koptieva, S.P. Poliova, O.S. Hurskyi*

**Abstract.** The data of the diagnosis of a tuberculous lesion of the reproductive system in women with pulmonary tuberculosis are presented. It is shown that in this group of patients the reproductive function undergoes quantitative and qualitative changes whose, early detection contributes to effective prevention of diseases caused by the tuberculous process.

**Key words:** tuberculosis, reproductive function, diagnostics.

Municipal Clinical Maternity Hospital № 1 (Chernivtsi),  
M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 50-52

Надійшла до редакції 16.01.2013 року

© Л.М. Коптева, С.П. Полева, О.С. Гурський, 2013

УДК 616.43/44-07-053.2:612.392.64:612.014.4

*Н.С. Косминіна, О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко, Н.Р. Кеч*

## ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЙОДОДЕФІЦИТНИХ СТАНАХ У ДІТЕЙ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО ЗАБРУДНЕНОМУ РЕГІОНІ

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

**Резюме.** Проведено оцінку функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи при йододефіцитних станах у дітей, що проживають в екологічно несприятливому регіоні Івано-Франківської області. Виявлена висока частота субклінічного гіпотиреозу серед обсте-

жених дітей, що проходить під «маскою» різних захворювань та має полісистемний характер.

**Ключові слова:** діти, щитоподібна залоза, субклінічний гіпотиреоз.

**Вступ.** Упродовж останніх років спостерігається тенденція до підвищення захворюваності щитоподібної залози. Основними причинами вважається, насамперед, дефіцит йоду в навколишньому середовищі та дисбаланс мікроелементів. Погіршення екологічної ситуації посилює йодну недостатність, що також створює умови для збільшення частоти тиреоїдної патології [3].

Останнім часом у науковій літературі активно дискутується питання місця ендокринних дисрапортов довілля у формуванні тиреоїдної патології у людей різних вікових груп. Адекватний рівень тиреоїдного гормонотонусу є неодмінним компонентом адаптивних реакцій, які відбуваються в організмі людини під впливом інтенсивного техногенного навантаження. У той же час фактори антропогенного забруднення середовища здатні порушувати тиреоїдний синтез, що призводить до виникнення прихованої гіпотирок-

синемії, внаслідок чого відбувається компенсаторне збільшення щитоподібної залози [6]. Відомо, що щитоподібна залоза легко піддається впливу несприятливих екологічних факторів як через свою поверхневу локалізацію, так і у зв'язку з властивим цьому органу метаболічним особливостям (кумуляцією йоду й інших мікроелементів, інтенсивним вільнорадикальним переокисленням ліпідів).

На жаль, більшість наукових праць, присвячених йододефіциту та його ролі в патогенезі ендемічного зоба, розглядають погіршення здоров'я дитячої популяції без урахування загально-екологічного становища (природного та техногенного) на конкретній території. Водночас доведено, що низка природних речовин збільшує тяжкість зобної ендемії [2].

У структурі зобної ендемії одне з вагомих місць посідає як маніфестний, так і субклінічний

© Н.С. Косминіна, О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко, Н.Р. Кеч, 2013

гіпотиреоз. При гормональному дослідженні у таких дітей можна виявити стійке підвищення рівня тиреотропного гормону при нормальному рівні гормонів щитоподібної залози або їх незначному дисбалансі. Прихована гіпотироксинемія, яка супроводжує довгоіснуючий дифузний зоб при нестачі йоду в довікллі, призводить до формування йододефіцитних захворювань та зумовлює подальше прогресування цієї патології, що є небезпечним для здоров'я зростаючого покоління. Дані щодо поширеності субклінічного гіпотиреозу досить суперечливі, а його вплив на стан здоров'я є недостатньо вивченим [7].

Пильна увага клініцистів до субклінічної дисфункції щитоподібної залози зумовлена перспективою її подальшої трансформації в маніфестну форму [5].

Найбільш чутливими до дефіциту йоду є діти, тому загальноприйняті критерії оцінки йододефіциту основані на даних обстеження дітей.

**Мета дослідження.** Оцінити функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи в дітей різного віку та статі, що проживають на екологічно несприятливій та водночас йододефіцитній території.

**Матеріал і методи.** Обстежено 31 дитину віком від 1 до 16 років, які з народження проживають у йододефіцитному екологічно несприятливому за підвищеним радіаційним навантаженням районі Івано-Франківської області (Рогатинському – с. Черче) [4].

Дослідження рівня трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксину ( $T_4$ ), тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ)

та антитіл до тиреоглобуліну (ТГ) у сироватці крові проводилось імуноферментним методом.

Кров для дослідження збиралась упродовж 24 годин напередодні забору аналізів.

Всім дітям крім специфічних досліджень проводилось загальноклінічне обстеження, яке включало вивчення даних первинної медичної документації (форма 112/0), збір анамнезу (у тому числі генеалогічного), огляд педіатра, вимірювання артеріального тиску, ультразвукове дослідження внутрішніх органів та щитоподібної залози.

Лабораторні дослідження проводились у лабораторіях Інституту спадкової патології НАМН України (директор – проф. Гнатейко О. З.).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за загальноприйнятою методикою із застосуванням персонального комп'ютера в пакеті програм "Statistica" [1].

Результати обстежень ми порівнювали із загальноприйнятими віковими референтними нормативними значеннями оцінки функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи в дітей, спираючись на протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Незважаючи на постійний підвищений рівень уваги до проблеми йододефіцитних захворювань та удосконалення методів профілактики, аналіз результатів проведеного дослідження показав значний рівень поширеності субклінічного гіпотиреозу серед дитячого населення йододефіцит-

Таблиця

**Аналіз скарг, результатів клінічного огляду, ультразвукового дослідження та денситометрії у дітей з екологічно забрудненого йододефіцитного регіону**

Зміни з боку органів та систем	Скарги	Кількість дітей, n=31	Частота патології (q) у даній групі
Зміни з боку нервової системи	підвищена збудливість	14	0,45
	порушення сну	1	0,03
	головний біль	7	0,22
	дратівливість	9	0,29
	підвищена пітливість	11	0,35
Зміни з боку шлунково-кишкового тракту	хронічний гастрит	12	0,38
	хронічний холецистит	2	0,06
	дискінезія жовчовивідних шляхів	6	0,19
	запори	10	0,32
Зміни з боку сечовидільної системи	енурез	4	0,12
	дисметаболічна нефропатія	2	0,06
	хронічний пієлонефрит	6	0,19
Зміни з боку шкіри	сухість шкіри і волосся	4	0,12
	ламкість нігтів	13	0,41
Зміни з боку кісткової тканини за даними денситометрії	остеопенія	6	0,19
	остеопороз	3	0,09
	остеосклероз	1	0,03

ного екологічно несприятливого регіону Івано-Франківської області.

Проаналізувавши спектр та частоту захворювань, що були виявлені при клінічному огляді, ультразвуковому дослідженні та вивчені первинної медичної документації (форма 112-0), куди занесені дані лікарських оглядів та лабораторних досліджень протягом життя дитини виявлено, що в обстежених дітей субклінічний гіпотиреоз має багато варіантів або «масок» перебігу (табл.).

Аналіз даних, наведених у таблиці, показує, що в 72,0 % обстежених дітей встановлена наявність патології нервової системи, зміни з боку ШКТ – у 52,0 %, патологія сечовидільної системи у 26,0 % дітей досліджуваної групи, зміни з боку шкіри – у 42,0 % та патологія кісткової тканини у 32,0 % дітей.

За умов зниження надходження йоду в організм активуються системи, спрямовані на підтримку достатнього рівня синтезу тиреоїдних гормонів. При цьому має місце підвищення рівня тиротропіну, активація всмоктування йоду та прискорення його обміну, підсилення продукції  $T_3$  при одночасному зниженні продукції  $T_4$  [4].

ТТГ є універсальним регулятором функціональної активності тиреоцитів та рівня секреції тиреоїдних гормонів. Тривала стимуляція щитоподібної залози тиротропіном призводить до формування зоба [4].

В умовах дефіциту йоду і несприятливій екологічній ситуації, яка теж посилює його нестачу, спостерігається прогресуюча гіперплазія щитоподібної залози, що здатна певний час підтримувати еутиреоїдний стан. При ультразвуковому обстеженні щитоподібної залози в дітей зоб I ступеня виявлено в 16 випадках (51,6 %), зоб 2-3-го ступеня в п'яти дітей (16,1 %).

Тиреоїдна функція щитоподібної залози в дітей досліджуваного регіону оцінювалася за рівнем  $T_3$  та  $T_4$  у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Концентрація тетраодтироніну в крові становила  $116,4 \pm 1,52$  нмоль/л, відповідно концентрація трийодтироніну становила  $1,8 \pm 0,2$  нмоль/л, що знаходилось у межах референтних вікових нормативних значень.

Хоча йод є необхідним компонентом для синтезу тироксину та трийодтироніну, найбільш чутливим та показовим маркером дефіциту тиреоїдного синтезу є підвищення рівня саме тиротропного гормону в сироватці крові [4]. Аналіз отриманих даних показав, що рівень ТТГ у межах оптимальних значень ( $0,4-2,5$  мОд/л) мали 14,4 % обстежених дітей. Ще в 26,9 % встановлено ознаки мінімальної тиреоїдної дисфункції (підвищення ТТГ до  $2,5-4,0$  мОд/л), а 58,7 % дітей знаходяться в стані субклінічного гіпотиреозу (рівень ТТГ понад  $4,0$  мОд/л).

Для поглибленої характеристики функціональної активності щитоподібної залози була розрахована величина тиреоїдного індексу, який є інтегральним показником стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. Рівень тиреоїдного індексу в

дітей даної групи дорівнював  $34,2 \% \pm 2,1$ , що свідчить про гіпофункцію щитоподібної залози. Це відображає стан підвищеної потреби в тиреоїдних гормонах дитячого організму, що перебуває в умовах екологічного стресу.

З метою виключення автоімунних захворювань щитоподібної залози в дітей із йододефіцитного екологічно забрудненого регіону проведено визначення антитіл до тиреоглобуліну в сироватці крові методом імуноферментного аналізу. У результаті проведеного дослідження встановлено, що титр антитіл у дітей становив  $2,8 \pm 0,12$  мкМО-мл, що знаходилось у межах референтних нормативних значень та виключає автоімунний механізм походження даної патології.

### Висновки

1. Серед дітей, що постійно мешкають у регіоні йодного дефіциту та антропогенного забруднення середовища, спостерігається висока частота субклінічного гіпотиреозу (57,8 %), що свідчить про значне функціональне напруження в гіпофізарно-тиреоїдній системі.

2. Порушення тиреоїдного синтезу в дітей із субклінічним гіпотиреозом призводить до появи початкових порушень у функціональному стані різних органів та систем, які проходять під «маскою» різних захворювань. Це свідчить про те, що екопатологія має полісистемний характер і відповідає синдрому ксеногенної інтоксикації.

3. Встановлено, що в дітей, які мешкають у йододефіцитному екологічно несприятливому регіоні дифузне збільшення щитоподібної залози супроводжується підвищенням у плазмі крові активності ТТГ.

4. Величина тиреоїдного індексу, який є інтегральним показником стану гіпофізарно-тиреоїдної системи, у дітей досліджуваної групи дорівнював  $34,2 \pm 2,1\%$ , що свідчить про гіпофункцію щитоподібної залози.

5. Діти, які мешкають у регіонах змішаного впливу йододефіциту та екологічно несприятливих факторів, мають бути віднесені до групи високого ризику щодо розвитку патології гіпофізарно-тиреоїдної системи.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою подальших досліджень у даному напрямку є вивчення функціонального стану гіпофізарно – тиреоїдної системи в дітей із супутньою патологією, які проживають у йододефіцитному екологічно забрудненому регіоні для своєчасної діагностики та лікування субклінічного гіпотиреозу.

### Література

1. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
2. Булдигіна Ю.В. Проблема йододефіциту: історія питання, шляхи вирішення / Ю.В. Булдигіна // Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія. – 2009. – № 4. – С. 9-14.

3. Горленко О.М. Екологічно зумовлені дефіцитні стани у дітей в умовах ендемічної зони та шляхи її корекції / О.М. Горленко, О.Ю. Александров // Современная педиатрия. – 2008. – № 5. – С. 85-89.
4. Довкілля Івано-Франківщини. Статистичний збірник / за ред. Зброй Л.О. – 2004. – 133 с.
5. Заремба Є.Х. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія / Є.Х. Заремба, І.С. Шатинська-Мицик // Мистецтво лікування. – 2010. – № 4. – С. 52-55.
6. Маменко М.Є. Вплив хронічної інтоксикації сполуками важких металів на формування йододефіцитних та залізодефіцитних станів у дітей / М.Є. Маменко // Укр. ж. екстрем. мед. імені Г.О. Можасва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 116.
7. Маменко М.Є. Субклінічний гіпотиреоз у дітей в умовах легкого йодного дефіциту / М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 113.

### ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЗАГРЯЗНЕННОМ РЕГИОНЕ

*Н.С. Космынина, О.З. Гнатейко, Н.С. Лукьяненко, Н.Р. Кеч*

**Резюме.** Проведена оцінка функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи при йододефіцитних станах у дітей, які проживають в екологічно неблагоприйному регіоні Івано-Франківської області. Виявлена висока частота субклінічного гіпотиреоза серед обстежених дітей, яка протікає під «маскою» різних захворювань, маючи полісистемний характер.

**Ключевые слова:** дети, щитовидная железа, субклинический гипотиреоз.

### EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE HYPOPHYSIAL-THYROID SYSTEM IN CHILDREN, LIVING IN AN ECOLOGICALLY CONTAMINATED REGION

*N.S. Cosmynina, O.Z. Hnateiko, N.S. Lukianenko, N.P. Kech*

**Abstract.** An evaluation of the functional state of the hypophysial-thyroid system in case of iodine deficiency conditions in children, living in an ecologically unfavourable area of the Ivano-Frankivsk region has been performed. A high rate of subclinical hypothyroidism has been detected among the examined children, proceeding under the "guise" of various diseases and having a polysystemic character.

**Key words:** children, thyroid gland, subclinical hypothyroidism.

State Institution of Hereditary Pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine (Lviv)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 52-55

Надійшла до редакції 16.01.2013 року

© Н.С. Космынина, О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко, Н.Р. Кеч, 2013

УДК 616.314-07+616.314-002+574.2+613.95

*М.А. Лучинський, В.М. Лучинський*

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ ТЕРИТОРІЯХ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

**Резюме.** На основі обстеження 328 дітей показано зниження мінеральної щільності кісткової системи в дітей зі стоматологічною патологією, які проживають на екологічно несприятливих територіях порівняно з обстеженими з умовно чистих районів та школярами,

які не мають стоматологічної та загально соматичної патології. Встановлений вплив на її стан гена рецептора вітаміну D та його алелів.

**Ключові слова:** діти, екологія, кісткова система.

**Вступ.** Невпинне зростання забруднення навколишнього середовища призвело до значного порушення екологічної рівноваги в системі «людина-довкілля» [1, 2, 5-8]. У зонах екологічної небезпеки спостерігаються антропометричні відхилення в розвитку дітей: виявлено 24,9 %

дітей зі зменшеною масою тіла та оточеністю грудної клітки при нормальних показниках росту; 39 % школярів мають дисгармонічний фізичний розвиток [4, 10, 12]. За даними наукових досліджень, несприятливі екологічні фактори негативно впливають на метаболічні процеси в орга-

© М.А. Лучинський, В.М. Лучинський, 2013

нізмі, у тому числі і кістковій системі. Очевидним є суттєвий вплив природних і техногенних чинників і на стоматологічне здоров'я дитячого населення. Досліджено, що вплив шкідливих факторів довкілля зумовлює неповноцінність структури твердих тканин зубів та патологічні зміни в пародонті [3, 9, 11].

**Мета дослідження.** Вивчити стан кісткової тканини в дітей зі стоматологічною патологією, які проживають на екологічно несприятливій території.

**Матеріал і методи.** Для вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) обстежено 198 дітей основної (100 хлопців та 98 дівчат) та 100 порівняльної (50 хлопців та 50 дівчат) груп. Контрольну групу складало 30 дітей без стоматологічної та соматичної патології. Дослідження проводили на ультразвуковому денситометрі «Achilles+», за допомогою якого

визначали наступні параметри: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ) та широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ). Індекс міцності кісткової тканини (ІМ КТ) розраховували за допомогою комп'ютера на основі вище отриманих показників. Визначення аєлів рецептора вітаміну D проводили за методикою Grant S.F. (13). Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері з використанням пакета «Microsoft Excel 2000».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення СФСКТ у дітей обстежених регіонів встановило (табл. 1), що середні значення індексу міцності кісткової тканини у хлопців, що мешкають в екологічно небезпечному Галицькому районі, був на 2,38 % менше, відносно даних групи порівняння. Аналіз отриманих даних показав, що у хлопців обох порівняльних груп із карієсом зубів показники ШПУ, ШОУ та ІМ кісткової тка-

Таблиця 1

**Характеристика структурно-функціонального стану кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії у хлопців досліджених груп із стоматологічними захворюваннями**

Показники ультразвукової денситометрії	Групи дослідження						
	Із карієсом зубів		Із захворюванням пародонта		Поєднана патологія		Контрольна група
	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	
ШПУ, м/с	1580±4,12 р, р <sub>1</sub>	1582±4,11 р	1532±4,05 р, р <sub>1</sub>	1563±4,12 р	1511±4,09 р, р <sub>1</sub>	1559±4,11 р	1581±4,12
ШОУ, дБ/МГц	119,3±3,08 р, р <sub>1</sub>	120,05±3,12 р	107,16±3,11 р, р <sub>1</sub>	109,87±4,11 р	101,21±3,12 р, р <sub>1</sub>	104,98±3,12 р	115,6±3,13
ІМ, (%)	101,75±3,14 р, р <sub>1</sub>	102,8±3,13 р	80,52 р, р <sub>1</sub>	90,74 р	72,77±3,08 р, р <sub>1</sub>	83,83±3,11 р	102,23±3,14

Примітка. р≤0,05 – вірогідність різниці стосовно даних контрольної групи; р<sub>1</sub>≤0,05 – вірогідність різниці стосовно даних порівняльної групи

Таблиця 2

**Характеристика структурно-функціонального стану кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії у дівчат досліджених груп із стоматологічними захворюваннями**

Показники ультразвукової денситометрії	Групи дослідження						
	Із карієсом зубів		Із захворюванням пародонта		Поєднана патологія		Контрольна група
	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	Основна	Порівняльна	
ШПУ, м/с	1552±4,22	1569±4,11	1499±4,21	1511±4,21	1471±4,21	1490±4,21	1569±4,12
ШОУ, дБ/МГц	117±3,16	116,21±3,12	116,87±3,11	116,78±3,18	175,08±3,18	116,03±3,12	120,21±3,16
ІМ, (%)	92,64±3,12	96,64±3,11	77,63±3,14	80,68±3,14	68,66±3,14	74,57±3,16	99,30±3,12

Примітка. р≤0,05 – вірогідність різниці стосовно даних контрольної групи; р<sub>1</sub>≤0,05 – вірогідність різниці стосовно даних порівняльної групи



Таблиця 3

## Особливості розподілу гена VDR у дітей дослідних груп

Розподіл алелів	Галицький район		Городенківський район	
	n=56	%	n=36	%
TT	8	14,29	25	69,44
Tt	40	71,42	11	30,56
tt	8	14,29	0	0
BB	9	16,07	0	0
Bb	41	73,21	14	38,89
bb	6	10,71	22	61,11
AA	40	71,42	11	30,56
Aa	5	8,93	1	2,78
aa	11	19,64	24	66,67

Таблиця 4

## Розподіл частоти розповсюдженості поліморфних генотипів TagI, Bsml, ApaI гена VDR у дітей з різними стоматологічними захворюванням

Генотип	Із карієсом зубів		Із захворюваннями пародонта		Поєднана патологія	
	або	%	або	%	або	%
TT	26	72,2	16	53,3	9	16,7
Tt	10	27,8	12	40,0	39	72,2
tt	0	0	2	6,7	6	11,1
BB	0	0	5	16,7	8	15,4
Bb	12	33,3	7	22,6	38	71,2
bb	24	66,7	18	60,7	8	13,5
AA	10	27,8	12	40,0	29	53,7
Aa	2	5,6	9	30,0	18	33,33
aa	24	66,7	9	30,0	7	11,5

нини в цифровій еквівалентності дорівнювали даним дітей контрольної групи, у яких не виявлено соматичних та стоматологічних захворювань ( $p \leq 0,05$ ).

Аналіз СФСКТ у хлопців основної групи із захворюваннями пародонта виявив тенденцію зменшення показників швидкості поширення ультразвуку ( $1532 \pm 4,05$  м/с) та широкосмугового ослаблення ультразвуку ( $107,16 \pm 3,11$  дБ/МГц) проти аналогічних показників ( $1563 \pm 4,12$  м/с та  $109,87 \pm 4,11$  дБ/МГц відповідно) у хлопців порівняльної групи. Індекс міцності КТ у хлопців з захворюванням пародонта був на 21,24 % нижче стосовно даних контрольної групи та на 11,27 % – стосовно даних ІМ порівняльної групи. У хлопців з поєднаною патологією основної групи ШПУ складало  $1511 \pm 4,09$  м/с проти  $1559 \pm 4,11$  м/с у групі порівняння; ШОУ –  $101,21 \pm 3,12$  дБ/МГц – в основній групі проти  $104,98 \pm 3,12$  дБ/МГц – у порівнянні. Відповідно, спостерігали значне зменшення індексу міцності КТ у хлопців основної групи на 28,19 % стосовно даних контрольної групи та на 13,14 % стосовно показників у порівняльної групи. Отже, у хлопців, що проживають в умовах забрудненого сере-

довища, за наявності захворювань пародонта та поєднаної патології, показники ультразвукової денситометрії значно нижче даних контрольної групи та відрізняються в негативному плані від цифрових значень хлопців, що проживають в умовно чистому регіоні.

У дівчат із карієсом зубів (табл. 2) індекс міцності КТ був на 6,7 % нижче, стосовно даних контрольної групи, та на 4,34 % менше показників дівчат з карієсом зубів порівняльної групи. Слід зазначити, що ІМ КТ у дівчат основної групи з карієсом зубів на 8,96 % був нижчим стосовно аналогічного показника хлопців із карієсом зубів основної групи.

У дівчат основної групи із захворюваннями пародонта індекс міцності КТ на 21,83 % менше стосовно даних контрольної групи та на 3,79 % нижче відповідних показників порівняльної групи. У дівчат основної групи з ЗП зафіксовано зменшення ІМ на 3,59 % стосовно даних хлопців основної групи з захворюваннями пародонта. При поєднаній патології в дівчат основної групи досліджували вірогідне зменшення ІМ КТ на 30,86 % стосовно даних контрольної групи та на 7,93 % відносно показників порівняльної групи.

У хлопців основної групи, за наявності поєднаної патології, ІМ був на 5,65 % більше відповідно до аналогічного показника дівчат із поєднаною патологією основної групи.

Отже, втрата мінеральної щільності кісткової тканини, у дітей основної групи, логічно пов'язати з негативним впливом ксенобіотиків довкілля. Прискорені темпи втрати КТ у дівчат можуть бути зумовлені гормональним фоном (недостатня кількість естрогенів), а в дівчат основної групи – усугубляються негативними факторами довкілля.

Виходячи з положення, що зменшення формування кісткової тканини залежить від абсорбції кальцію включно зі зменшенням споживання і синтезу вітаміну Д і зменшенням рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , фізіологічного метаболіту вітаміну Д у сироватці крові, були вивчені взаємозв'язки молекулярно-генетичних маркерів кісткового метаболізму в досліджуваних групах дітей.

За даними таблиці 3, у дітей екологічно «чистого» Городенківського району частота зустрічальності Т-алеля гена VDR становить 100 %, тоді як у забрудненому Галицькому районі, дана алель зустрічається у 85,91 % та значно збільшується генотипи, що містять рестрикований алель t гена VDR – 14,29 % проти 0 % – у порівняльній групі. У дітей порівняльній групі частота рестрикованого b-алеля гена VDR становила 100 % проти 89,28 % в основній групі. У дітей основної групи вірогідно збільшувалася частка осіб, які мали не рестрикований алель В гена VDR (16,07 %), за відсутності його у порівняльній групі. При вивченні розподілу АраI поліморфізму гена VDR виявлено, що частка зустрічальності  $\gamma$ -алеля у дітей порівняльній групі становить 66,67 %, проти 19,64 % в основній групі. Встановлено, що вірогідно збільшується частка генотипів у дітей основної групи, які мають не рестрикований алель А 71,42 % проти 30,56 % у порівняльній.

Аналіз розподілу генотипів і алельних варіантів вивчених генів у дітей забрудненого Галицького району зі стоматологічною патологією показав, що для поєднаної патології та захворювань пародонта в дітей основної групи характерні генотипи, які містили рестрикований алель t гена VDR у відмінності в дітей із карієсом: 83,3 % (поєднаня патологія), 46,7 % (захворювання пародонта) проти 27,8 % – при карієсі зубів (табл. 4).

Алель В гена VDR також частіше траплялась у дітей із захворюваннями пародонта (43,3 %) та з поєднаною патологією (86,6 %) проти 33,3 % – при карієсі зубів. При вивченні розподілу АраI поліморфізму гена VDR з'ясовано, що частота зустрічальності гетерозигот Аа за наявності захворювань пародонта та поєднаної патології вірогідно частіше, ніж при карієсі зубів: 33,3 % та 30 % проти 5,6 %.

#### Висновки

Отримані дані переконливо засвідчують, що:

- у дітей основної групи, незалежно від статі, простежується більш виражена рарефікація

кісткової тканини, за даними швидкості поширення ультразвуку, широкосмугового ослаблення ультразвуку та індексу міцності;

• наявність алелів В, А, t значною мірою можуть вказувати на прогресуючий характер демінералізації кісткової тканини у дітей, а наявність алелів b, Т свідчить про їх протекторне значення у процесах остесинтезу.

**Перспективи подальших досліджень.** У результаті даного дослідження встановлено зниження мінеральної щільності кісткової системи у дітей, які проживають в екологічно несприятливих територіях та вплив на її формування рецептора вітаміну Д. У зв'язку з цим, потребують подальшого вивчення й інші маркери, які беруть участь у кістковому метаболізмі.

#### Література

1. Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю.Г. Антипкін // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 16-23.
2. Атаніязова Р.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья детей дошкольного возраста / Р.А. Атаніязова // Гигиена и санитария. – 2008. – № 2. – С. 87-89.
3. Безвущко Е.В. Стоматологічний рівень здоров'я у дітей, які проживають у різній за екологічною ситуацією місцевості / Е.В. Безвущко, Т.Г. Гутор // Нов. стоматол. – 2005. – № 3. – С. 42-48.
4. Воронов М.В. Динаміка фізичного розвитку дітей дошкільного віку, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні / М.В. Воронов, С.Г. Петрова, Л.М. Осичнюк // Перинатол. и педиатрия. – № 2. – С. 116-119.
5. Зербіно Д.Д. Екологічні хвороби: постановка проблеми (Д.Д. Зербіно // Мистецтво лікування. – 2009. – № 1. – С. 65-68.
6. Климчук М.А. Стан навколишнього середовища та його вплив на здоров'я населення Львівської області / М.А. Климчук // Довкілля та здоров'я. – 2005. – № 3. – С. 43-45.
7. Кундіев Ю.И. Структурный анализ формирования здоровья населения Украины в экологически неблагоприятных условиях / Ю.И. Кундіев, А.М. Нагорная, В.В. Кальниш // Ж. Акад. мед. наук України. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 93-104.
8. Михайлова Е.В. Состояние здоровья детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха / Е.В. Михайлова // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 49-51.
9. Навколишнє середовище і стоматологічне здоров'я дітей України / Л.О. Хоменко, Н.В. Біденко, О.І. Остапко [та ін.] // Вісн. стоматол. – 2004. – № 1. – С. 82-85.
10. Особенности физического развития подростков в зоне экологического неблагополучия / А.П. Узунов, И.П. Цветова, С.В. Неряхина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2008. – № 2. – С. 8-91.

11. Смоляр Н.І. Тенденція та прогноз ураження зубів каріесом у дітей м. Львова у світі глобальних цілей ВООЗ / Н.І. Смоляр, Е.В. Безвушко // Нов. стоматол. – 2009. – № 3. – С. 90-94.
12. Фізичний розвиток у дітей різних регіонів України / за ред. А.М. Сердюка, Н.С. Польки. – К.: Держкул, 2003. – Вип. 2. – С. 136-161.
13. Grant S. F. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene / S.F. Grant, D.M. Reid, G. Blake // Nat Genet. – 1996. – Vol.14, № 2. – P. 48-52.

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

*М.А. Лучинский, В.М. Лучинский*

**Резюме.** В результате обследования 328 детей показано снижение минеральной плотности костной системы у детей со стоматологической патологией, которые проживают на экологически неблагоприятных территориях в сравнении с обследуемыми с условно чистых районов и школьниками, которые не имеют стоматологической и общесоматической патологии. Показано влияние на ее состояние гена рецептора витамина D и его аллелей.

**Ключевые слова:** дети, экология, костная система.

## STRUCTUROFUNCTIONAL STATE OF THE BONE TISSUE IN CHILDREN LIVING ON ECOLOGICALLY UNFAVOURABLE TERRITORIES

*М.А. Luchyns'kyi, V.M. Luchyns'kyi*

**Abstract.** On the basis of examining 328 children a decrease of the mineral density of the bone system has been shown in children, living on ecologically unfavourable territories and having stomatological pathology as compared with those examined from conventionally pure districts and schoolchildren who have no neither stomatological nor somatic pathology. An effect of the gene-receptor of vitamin D and its alleles on its condition has been established.

**Key words:** children, ecology, osseous system.

SHEE "Ternopil State Medical University" (Ternopil)

Рецензент – доц. О.І. Годованець

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 55-59

Надійшла до редакції 03.12.2012 року

© М.А. Лучинський, В.М. Лучинський, 2013

УДК 577.175.1+611.018.74+616.12-008.331.1+616.61-002.3

*О.Р. Лучко*

## ЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Досліджено динаміку показників системного запалення (С-реактивний протеїн – СРП, фактор некрозу пухлин-альфа – ФНП-α, інтерлейкін-1 – ІЛ-1, інтерлейкін-6 – ІЛ-6, розчинна молекула міжклітинної адгезії – ММА-1) та ендотеліальної дисфункції (пульсовий артеріальний тиск – ПАТ, індекс жорсткості аорти – ІЖА, товщина інтима-медійного комплексу – ТІМК, швидкість поширення пульсової хвилі – ШППХ, САVI, ендотелійзалежна вазодилатація – ЕЗВД і ендотелійнезалежна вазодилатація – ЕНВД, ендотелін-1 – ЕТ-1) у 105 хворих на хронічний піелонефрит (ХПН) з артеріальною гіпертензією (АГ) залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). У 91 (86,67%) обстеженого хворого виявлені ознаки системного запального

процесу, які поглиблюються зі зниженням ШКФ < 90 мл/хв. Зниження пружно-еластичних властивостей артерій зі збільшенням ІЖА, ШППХ, САVI, рівня ендотелінемії та зниженням ЕЗВД і ЕНВД відзначалося у 87 (82,86%) хворих на ХПН з АГ. У зазначеної вище категорії осіб спостерігається кореляційний зв'язок між показниками системної запальної відповіді (СРП, ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ММА-1) і маркерами ендотеліальної дисфункції (ЕЗВД, ЕНВД, САVI), який посилюється при зниженні швидкості клубочкової фільтрації, що слід враховувати при лікуванні таких хворих.

**Ключові слова:** хронічний піелонефрит, артеріальна гіпертензія, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, швидкість клубочкової фільтрації.

© О.Р. Лучко, 2013

**Вступ.** Перебіг хронічного пієлонефриту (ХПН) з артеріальною гіпертензією (АГ) супроводжується системним запаленням [1]. Існує достатня доказова база того, що серед показників, які відповідають за розвиток системної запальної відповіді, є С-реактивний протеїн (СРП), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [1, 2]. При їх активації клітини ендотелію експресують різноманітні молекули адгезії, які сприяють хемотаксису лейкоцитів у вогнище запалення та ініціюють місцеву імунну відповідь. Окремі дослідники розглядають імунозапальну активацію як незалежний потужний предиктор кардіоваскулярного ризику [2].

При ушкодженні ендотелію, як відомо, утворюється ендотелін-1 (Е-1), який є важливим вазоконстрикторним чинником [4]. Початкові етапи пошкодження судин, зазвичай, не мають специфічних клінічних ознак, тому виявлення ендотеліальної дисфункції (ЕД) є важливим інформативним предиктором майбутніх серцево-судинних та нефрологічних подій [3, 5]. Доведено, що для верифікації функціонального стану ендотелію і судинної стінки в цілому можуть бути використані показники пружно-еластичних властивостей артерій, зокрема такі, як пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), індекс жорсткості аорти (ІЖА), товщина інтима-медійного комплексу (ТІМК), швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) [6]. Про це йдеться у роботах Ю.М.Сіренка, Г.Д. Радченка (2009); Ю.М.Сіренка із співавт. (2010); Н.М. Середюк, Абу Одех Фараж (2010), П. Нільсон (2010) [3, 4, 5, 9].

Одним із найбільш важливих показників жорсткості (ригідності) артерій є ШППХ. Підтвердженням цьому є метааналіз 12 рандомізованих досліджень більше ніж 13000 пацієнтів [5]. Встановлено, що збільшення ШППХ на 5 м/с підвищує ризик загальної смертності в 1,34 раза, а серцево-судинної – в 1,51 раза [6]. Є й інший критерій жорсткості артерій – це САVI (cardio-ankle vascular index), який не залежить від рівня артеріального тиску і теж є об'єктивним маркером ЕД [7, 8]. В основі його лежить визначення ШППХ, систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) артеріального тиску і пульсового артеріального тиску, в'язкості крові.

На сьогодні питання жорсткості (ригідності) артеріальних судин у хворих на ХПН з АГ недостатньо вивчене. Особливої ваги є питання взаємозв'язку показників системного запалення, ендотеліальної дисфункції та швидкості клубочкової фільтрації.

**Мета дослідження.** Дослідити у хворих на ХПН з АГ закономірності зв'язку системного запалення та ендотеліальної дисфункції залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети обстежено 105 хворих на ХПН з АГ, серед яких було 64 (60,95 %) чоловіки та 41 (39,05 %) жінка, віком від 35 до 74 років (у серед-

ньому 56,04 $\pm$ 4,15 року). Залежно від рівня ШКФ (розраховували за допомогою комп'ютерної програми, в основу якої покладено метод D.W.Cockcroft-M.H.Gault, 1976) хворих рандомізовано на дві групи. До першої групи увійшло 57 (54,29 %) осіб зі збереженою ШКФ ( $\geq$ 90 мл/хв), до другої – 48 (45,71 %) осіб із зниженою ШКФ (<90 мл/хв).

Критеріями включення осіб у дослідження були наявність ХХН I-II стадії та артеріальної гіпертензії II стадії II ступеня без адекватної систематичної антигіпертензивної терапії, письмова згода пацієнта. Критеріями виключення з дослідження були аномалії розвитку нирок, хронічна ниркова недостатність, відмова від дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Як маркери системного запалення у плазмі крові визначали динаміку рівнів СРП, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 імуноферментним методом із використанням тест-систем ЗАО "Вектор-Бест" (Росія). Вміст розчинної молекули міжклітинної адгезії -1 визначали за допомогою набору фірми «Bender Medsystems» (Австрія). За норму взяті результати обстежень 20 практично здорових осіб.

Функцію ендотелію вивчали за рівнем ендотеліну-1 сироватки крові (імуноферментний метод). Оцінку ШППХ проводили методом реоплетизмографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій (пріоритетна справа №U201210812 від 25.09.12 «Модифікований спосіб реєстрації плече-гомілкового судинного індексу для діагностики захворювань серцево-судинної системи»). САVI визначали за наступною формулою:  $CAVI=2\rho \times \ln(Ps/Pd) \times PWV2/\Delta P$ , де PWV- швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізку «плече-гомілка», Ps-систолический тиск крові, Pd-діастолічний тиск крові,  $\Delta P$ - пульсовий тиск крові,  $\rho$ - в'язкість крові.

Значення ІЖА встановлювали за величинами пульсового артеріального тиску та ударного об'єму [3]. ПАТ визначали за різницею між САТ і ДАТ. ТІМК визначали методом доплерографії на апараті "Logiq 500" (Kranzbuhler, Німеччина), натщесерце, при температурі приміщення 22 °С, у положенні хворого лежачи на спині після 10-15хв відпочинку. Для визначення ендотеліозалежної (ЕЗВД) та ендотеліїнезалежної (ЕНВД) вазодилатації вимірювали діаметр плечової артерії натщесерце (у спокою), через 90с після декомпресії артерії (ЕЗВД) та через 5 хвилин після прийому 0,5мг нітрогліцерину (ЕНВД) за методом D.S. Celermajer (1992) у модифікації О.В. Іванової (1998).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010, стандартного пакета програми "Statistica 8.0 for Windows" ("Stat Soft", США). Результати представлені у вигляді середнього значення (M), середньої похибки (m). Вірогідність відмінності між залежними та незалеж-

ними варіантами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (відмінність вважали достовірною при  $p < 0,05$ ). Для оцінки якісних характеристик застосовували точний критерій Фішера. Для визначення щільності зв'язку двох якісних ознак, кожний з яких складається лише з двох груп, застосовували коефіцієнт асоціації (Ka) та контингенції (Kк). Кореляцію між ознаками визначали за допомогою коефіцієнта Pearson ( $R_{xy}$ ).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У таблиці 1 представлені значення показників системної запальної відповіді. При цьому в 91 (86,67%) пацієнта зі збереженою і зниженою ШКФ ( $p = 0,01$  за точним критерієм Фішера) середні рівні СРП склали відповідно  $6,34 \pm 1,18$  ( $p < 0,05$ ) і  $7,72 \pm 1,19$  мг/л ( $p < 0,01$ ), ММА-1 –  $481,09 \pm 70,96$  ( $p < 0,05$ ) і  $577,52 \pm 45,44$  нг/мл ( $p < 0,001$ ), ІЛ-1 $\beta$  –  $23,79 \pm 3,36$  ( $p < 0,001$ ) і  $28,90 \pm 3,15$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), ІЛ-6 –  $22,54 \pm 3,69$  ( $p < 0,001$ ) і  $27,01 \pm 2,11$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) та ФНП- $\alpha$  –  $14,65 \pm 3,27$  ( $p < 0,05$ ) і  $16,85 \pm 3,44$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), що виявилось статистично вірогідно порівняно зі здоровими особами. Зазначені результати вказують на наявність в обстежених осіб активного системного запалення, яке посилюється зі зниженням ШКФ (Ka=0,71, Kк=0,24).

У таблиці 2 подані результати дослідження критеріїв ЕД у цих же осіб. При цьому з'ясувалося, що показники жорсткості (ригідності) артерій суттєво змінюються у 87 (82,86 %) пацієнтів ( $p = 0,02$  за точним критерієм Фішера) порівняно зі здоровими особами і така динаміка посилюється при зниженні ШКФ (Ka=0,55, Kк=0,21).

Суттєво відрізнявся рівень ендотелінемії: ET-1 в осіб зі збереженою ШКФ ( $\geq 90$  мл/хв) перевищував такий показник у здорових на 154,65 % ( $p < 0,05$ ), а із зниженою ШКФ ( $< 90$  мл/хв) – на 175,41 % ( $p < 0,001$ ) (рис.).

За результатами тесту D.S.Celermajer (1992) у модифікації О.В.Іванової (1998) у всіх пацієнтів визначали ЕЗВД та ЕНВД, значення яких не досягали норми в осіб зі збереженою та зниженою ШКФ відповідно на 72,30 % ( $p < 0,001$ ) і 77,13 % ( $p < 0,001$ ) та 39,65 % ( $p < 0,001$ ) і 47,32 % ( $p < 0,001$ ).

Значення САVI виявилось підвищеним у пацієнтів зі збереженою та зниженою ШКФ відповідно на 63,36 % ( $p < 0,001$ ) і 77,44 % ( $p < 0,001$ ) порівняно зі здоровими особами. ШППХ у цих же осіб порівняно з нормою виявилась підвищеною на 37,83 % ( $p < 0,001$ ) та 38,98 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Це вказує на прогресування жорсткості (ригідності) стінок артерій судин при зниженні ШКФ ( $< 90$ мл/хв).

Так, показник ІЖА у пацієнтів зі збереженою ( $\geq 90$ мл/хв) та зниженою ( $< 90$ мл/хв) ШКФ порівняно з нормою відповідно збільшився на 39,06 % ( $p < 0,01$ ) і 43,75 % ( $p < 0,001$ ), ПАТ – на 49,86 % ( $p < 0,05$ ) і 53,47 % ( $p < 0,01$ ), а ТІМК – на 15,0 % ( $p < 0,05$ ) і 18,75 % ( $p < 0,05$ ).

Отже, зміни пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на ХПН з АГ, особливо за збільшенням рівня ендотелінемії, САVI, ШППХ, індексу жорсткості аорти та зниженням ЕЗВД і ЕНВД вказують на розвиток ЕД, прогресування якої відбувається паралельно із зниженням ШКФ.

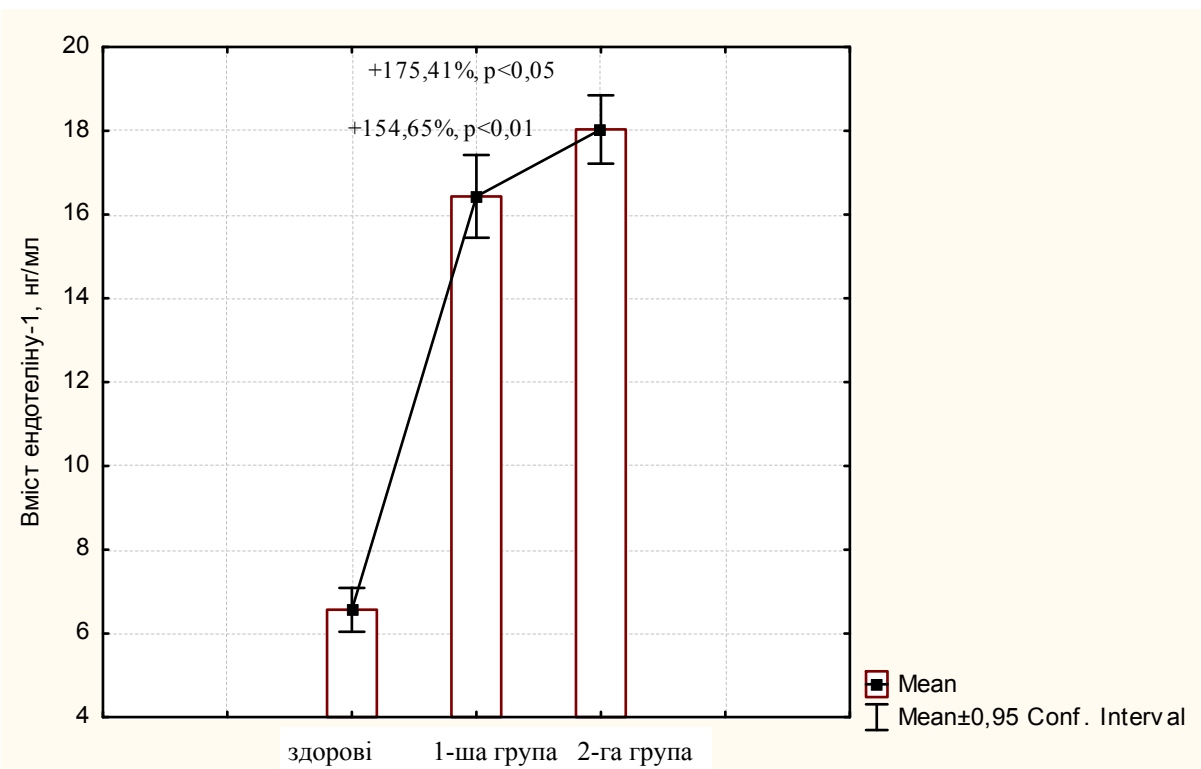


Рис. Показники рівня ендотелінемії (нг/мл) у хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією зі збереженою ( $\geq 90$  мл/хв) та зниженою ( $< 90$  мл/хв) швидкістю клубочкової фільтрації

Таблиця 1

**Маркери системного запалення у хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією, (M±m)**

Показник, од. виміру	Здорові особи (n=20)	Хворі зі збереженою ШКФ (≥90 мл/хв) (n=57)	Хворі із зниженою ШКФ (<90 мл/хв) (n=48)
СРП, мг/л; Δ%, р	2,88±0,86	6,34±1,18 +120,14 <0,05	7,72±1,19 +168,06 <0,01
ММА-1, нг/мл; Δ%, р	309,45±42,11	481,09±70,96 +55,47 <0,05	577,52±45,44 +86,63 <0,001
ІЛ-1β, пг/мл; Δ%, р	7,72±1,38	23,79±3,36 +208,16 <0,001	28,90±3,15 +274,35 <0,001
ІЛ-6, пг/мл; Δ%, р	6,85±1,34	22,54±3,69 +229,05 <0,001	27,01±2,11 +294,31 <0,001
ФНП-α, пг/мл; Δ%, р	6,76±1,39	14,65±3,27 +116,72 <0,05	16,85±3,44 +149,26 <0,01

Примітки. СРП – С-реактивний протеїн, ММА-1 – розчинна молекула міжклітинної адгезії-1, ІЛ-1β – інтерлейкін-1β, ІЛ-6 – інтерлейкін-6, ФНП-α – фактор некрозу пухлин- альфа, Δ% – різниця показника у відсотках порівняно зі здоровими людьми, р – вірогідність різниці даних порівняно зі здоровими особами

Таблиця 2

**Динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний пієлонефрит та артеріальною гіпертензією, (M±m)**

Показники	Здорові особи (n=20)	Хворі зі збереженою ШКФ (≥ 90 мл/хв) (n=57)	Хворі зі зниженою ШКФ (< 90 мл/хв) (n=48)
Ендотелін-1, нг/мл; Δ%, р	6,55±1,06	16,68±3,92 +154,65 <0,05	18,04±3,04 +175,41 <0,001
ЕЗВД, %; Δ%, р	13,25±0,80	3,67±0,53 -72,30 <0,001	3,03±0,72 -77,13 <0,001
ЕНВД, %; Δ%, р	22,80±2,15	13,76±0,95 -39,65 <0,001	12,01±0,82 -47,32 <0,001
САVI, Δ%, р	6,25±0,37	10,21±0,44 +63,36 <0,001	11,09±0,21 +77,44 <0,001
ШПІХ, м/с; Δ%, р	22,55±0,75	31,08±0,54 +37,83 <0,001	31,34±0,61 +38,98 <0,001
ІЖА, мм.рт.ст./мл; Δ%, р	0,64±0,03	0,89±0,07 +39,06 <0,01	0,92±0,05 +43,75 <0,001
ПАТ, мм.рт.ст; Δ%, р	45,20±2,35	67,73±6,18 +49,85 <0,05	69,37±6,82 +53,47 <0,01
ТІМК, мм; Δ%, р	0,80±0,03	0,92±0,05 +15,0 <0,05	0,95±0,05 +18,75 <0,05

Примітки. ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація, ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація, САVI – cardio-ankle vascular index, ШПІХ – швидкість поширення пульсової хвилі, ІЖА – індекс жорсткості аорти, ПАТ – пульсовий артеріальний тиск, ТІМК – товщина інтима-медійного комплексу, р – вірогідність різниці даних порівняно зі здоровими особами, Δ% – різниця показника у відсотках порівняно зі здоровими особами

Виявлено, що між значенням ЕЗВД та показниками системної запальної відповіді існують негативні кореляційні зв'язки – СРП ( $R_{xy} = -0,39 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ), ФНП- $\alpha$  ( $R_{xy} = -0,23 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ), ІЛ-1 $\beta$  ( $R_{xy} = -0,22 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 ( $R_{xy} = -0,29 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ), ММА-1 ( $R_{xy} = -0,26 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ). Також встановлено зворотний слабкий кореляційний зв'язок між ЕНВД і вмістом СРП ( $R_{xy} = -0,19 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ) та ІЛ-6 ( $R_{xy} = -0,21 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ). Відзначено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між значенням САVI і рівнем СРП ( $R_{xy} = 0,45 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ) та ММА-1 ( $R_{xy} = 0,33 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ) у сироватці крові хворих на ХПН з АГ. Такі кореляційні зв'язки між показниками системного запалення – СРП, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ММА-1 та маркерами ендотеліальної дисфункції – ЕЗВД, ЕНВД, САVI у хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією свідчать про взаємозв'язок системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

### Висновки

1. У переважній більшості хворих (86,67 %) на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією активується синдром системної запальної відповіді, який прогресує зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

2. Зміни пружно-еластичних властивостей артерій (підвищення рівня ендотелінемії, САVI, швидкості поширення пульсової хвилі, індексу жорсткості аорти та зниження ендотеліозалежної і ендотелінезалежної вазодилатації) підтверджують розвиток у хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією ендотеліальної дисфункції (82,86 %), що посилюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

3. У хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією існує кореляційний зв'язок між показниками системної запальної відповіді (С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-6, розчинна молекула міжклітинної адгезії) та маркерами ендотеліальної дисфункції (ендотеліозалежна вазодилатація, ендотелінезалежна вазодилатація, САVI), що вказує на наявність взаємозв'язку імунозапальної реакції зі змінами гемоциркуляції.

### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати вказують на необхідність залучення до базової терапії пієлонефриту інгібіторів чинників системної запальної відповіді, зокрема фактор некрозу пухлин-альфа, у хворих

на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією.

### Література

1. Візір В.А. Активність запальних процесів у хворих на гіпертонічну хворобу / В.А. Візір, О.В. Гончаров // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 1 – С. 68-70.
2. Рівень С-реактивного протеїну та розчинних клітинних молекул адгезії у хворих на стабільну стенокардію / Т.І. Гавриленко [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2005. – № 5. – С. 24-26.
3. Радченко Г.Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Артеріал. гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 37-43.
4. Середюк Н.М. Субклінічні пошкодження: жорсткість аорти, високий пульсовий тиск та інші фактори ризику в оцінці ефективності лікування стенокардії з артеріальною гіпертензією / Н.М. Середюк, Абу Одех Фараж // Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 6. – С. 64-68.
5. Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 5. – С. 109-128.
6. Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертонией / Ф.Ю. Фомин, О.М. Масленникова, Е.А. Шутева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 2. – С. 19-22.
7. Clinical Significance of the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Hypertension / K. Kotani, M. Miyamoto, N. Taniguchi [et al.] // Current Hypertension Reviews. – 2010. – № 6. – P. 251-253.
8. Cardio-Ankle Vascular Index is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis / K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura [et al.] // Circ. J. – 2008. – № 72. – P. 598-604.
9. Nilsson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome / P.M. Nilsson, S. Laurent, E. Lurbe // J. Hypertens. – 2008. – № 26. – P. 1049-1057.

## СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О.Р. Лучко

**Резюме.** Исследована динамика показателей системного воспаления (С-реактивный протеин – СРП, фактор некроза опухолей-альфа – ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1 – ИЛ-1, интерлейкин-6 – ИЛ-6, растворима молекула межклеточной адгезии – ММА-1) и эндотелиальной дисфункции (пульсовое артериальное давление – ПАД, индекс жесткости аорты – ИЖА, толщина интима-медийного комплекса – ТИМК, скорость распространения пульсовой волны – СРПВ, САVI, эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД и эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНВД, эндотелин-1 – ЭТ-1) в 105 больных хроническим пиелонефритом (ХПН) с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости

от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В 91 (86,67 %) обследованного больного выявлены признаки системного воспалительного процесса, которые усугубляются со снижением СКФ < 90 мл/мин. Снижение упруго-эластичных свойств артерий с увеличением ИЖА, СРПВ, САVI, уровня эндотелинемии и снижением ЭЗВД и ЭНВД отмечалось у 87 (82,86 %) больных на ХПН с АГ. В указанной выше категории больных наблюдается корреляционная связь между показателями системного воспалительного ответа (СРП, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ММА-1) и маркерами эндотелиальной дисфункции (ЭЗВД, ЭНВД, САVI), который усиливается при снижении скорости клубочковой фильтрации, что следует учитывать при лечении таких больных.

**Ключевые слова:** хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации.

## A RELATION OF THE INDICES OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

*O.R. Luchko*

**Abstract.** The dynamics of the indicators of systemic inflammation (C-reactive protein - CRP, tumor necrosis factor-alpha - TNF- $\alpha$ , IL-1 - IL-1, IL-6 - IL-6, soluble cell-cell adhesion molecule - sICAM-1) and endothelial dysfunction (pulse blood pressure - PBP, aortic stiffness index - ASI, the thickness of intima-media complex - TIMC, the velocity of the pulse wave propagation - VPWP, САVI, endothelium dependent vasodilatation - EDVD and endothelium independent vasodilatation - EIVD, endothelin-1 - ET-1) in 105 patients with chronic pyelonephritis (CPN) and arterial hypertension (AH), depending on the glomerular filtration rate (GFR). 91 (86,67 %) patients have demonstrated the signs of a systemic inflammation which intensify with decreased GFR < 90 ml/min. Reduced resilient-elastic properties of the arteries with increased ASI, VPW, САVI, the levels of endothelinemia and a decrease of EDVD and EIVD was noted in 87 (82,86 %) patients with CPN and AH. The authors have observed a correlation between the indicators of the systemic inflammatory response (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, sICAM-1) and the markers of the endothelial dysfunction (EDVD, EIVD, САVI) in the group mentioned above which increases with a decrease of the glomerular filtration rate which should be considered, when treating such patients.

**Key words:** chronic pyelonephritis, hypertension, systemic inflammation, endothelial dysfunction, glomerular filtration rate.

SHEE "National Medical University (Ivano-Frankivsk)"

Рецензент – проф. Л.Д. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 59-64

Надійшла до редакції 10.12.2012 року

© О.Р. Лучко, 2013

УДК 612.017.582.284.

*О.М. Макаренко, М.П. Рудик, В.В. Позур, М.М. Сухомлин, В.М. Святецька, Р.С. Довгий*

## ВПЛИВ КУЛЬТУРАЛЬНОЇ РІДИНИ ТА ЕКСТРАКТУ МІЦЕЛІЮ ГРИБА *LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS* НА КИСНЕЗАЛЕЖНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ МИШЕЙ

ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

**Резюме.** Досліджували вплив культуральної рідини і екстракту міцелію гриба *Leucoagaricus macrorhizus* на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей. Показано, що культуральна рідина впливала на показники киснезалежного метаболізму досліджуваних фагоцитувальних клітин. Найбільший ефект проявляли концентрації 100 і 200 мкг/мл, підвищуючи киснезалежний метаболізм на 168 % і 143 % відповідно.

Екстракт міцелію в концентрації 50 мкг/мл знижував киснезалежний метаболізм на 11 % порівняно з контролем, додавання інших концентрацій не викликало вірогідних змін.

**Ключові слова:** *Leucoagaricus macrorhizus*, культуральна рідина, екстракт міцелію, перитонеальні макрофаги, киснезалежний метаболізм.

**Вступ.** Важливим напрямом досліджень у наш час є визначення можливості застосування препаратів грибів як лікувальних засобів при онкологічних захворюваннях. Одним із механізмів інгібування росту пухлин екстрактами грибів є підсилення функцій неспецифічного та адаптивного імунітету [7, 11]. Найбільш вивченими видами

грибів, які містять біологічні речовини, що здатні стимулювати імунну систему та пригнічувати розвиток новоутворень, є *Ganoderma lucidum* (рейші), *Cordyceps sinensis*, *Lentinus edodes* (шиїтаке), *Grifola frondosa* (мейтаке), *Hericium erinaceus* та *Agaricus blazei* (химемацутаке) [8].

© О.М. Макаренко, М.П. Рудик, В.В. Позур, М.М. Сухомлин, В.М. Святецька, Р.С. Довгий, 2013



*Leucoagaricus macrorhizus* – вид, занесений до Червоної Книги України, нещодавно уведений у культуру. Відомості щодо його впливу на імунну систему в літературі відсутні.

Цитотоксична дія, заснована на продукції активних форм кисню, властива широкому спектру клітин організму, серед яких особливе значення належить макрофагам. Макрофаги локалізовані переважно в тканинах [1, 9, 10]. У системі мононуклеарних фагоцитів макрофаги виконують функцію санітарів організму: розпізнають, поглинають і знешкоджують або лізують різні чужорідні агенти, а також власні клітини зі зміненими поверхневклітинними молекулами, наприклад, у результаті загибелі їх шляхом апоптозу [6]. У відповідь на фагоцитоз патогенів або на контакт із розчинними патоген-асоційованими молекулами, а також прозапальними цитокінами, у макрофагів розвивається система реакцій, яка має загальну назву «кисневий вибух» і в результаті якої утворюється моновалентна похідна молекулярного кисню – супероксид-аніон. Наслідком наступних реакцій є поява інших токсичних метаболітів, таких, як перекис водню, гіпохлориста кислота (НОСІ), гідроксил-радикал та синглетний кисень.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив екстрактів гриба *L. macrorhizus* на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей.

**Матеріал і методи.** Для експериментів використовували водні екстракти міцелію та культуральну рідину штаму ТТ-1 *Leucoagaricus macrorhizus* з колекції чистих культур базидіоміцетів кафедри ботаніки ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та корму. Усі дослідження на тваринах здійснювали згідно із нормами, встановленими законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» і норм, прийнятих в Європейській конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей від 20.09.1985 [5]. Культуру грибів отримували тканинним методом шляхом перенесення фрагментів плодових тіл на поверхню агаризованого картопляно-глюкозного середовища в чашках Петрі. Міцелій грибів та культуральну рідину одержували в пласкодонних скляних колбах на 100 мл на рідкому картопляно-глюкозному середовищі. Для отримання екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* плодове тіло гриба розтирали в ступі для отримання гомогенної субстанції.

Для отримання перитонеальних макрофагів мишей тваринам у черевну порожнину вводили по 5 мл середовища Хенкса та проводили масаж передньої стінки черевної порожнини. Потім відбирали суспензію клітин, що утворилася, та відмивали клітини (1500 об/хв, 10 хв) [2]. Осад ресуспендували в 1 мл середовища Хенкса та доводили

кінцеву концентрацію клітин до  $3 \times 10^6$  клітин/мл. Кількість життєздатних клітин підраховували за стандартною методикою, використовуючи суправітальне забарвлення трипановим синім.

Функціональну активність визначали за відновленням нітросинього тетразолію (НСТ). НСТ-тест проводили згідно з методикою Передерій В.Г. та ін. [3]. 100 мкл клітин перитонеального ексудату вносили в пласкодонний планшет у концентрації  $3 \times 10^5$  у ямку. Інкубували впродовж 30 хв при  $37^\circ\text{C}$  для забезпечення адгезії макрофагів до поверхні пластика. У проби додавали 0,01 мл НСТ у концентрації 5 мкг/мл, та гриб у трьох концентраціях: 50 мкг/мл, 100 мкг/мл та 200 мкг/мл. У дослідні ямки вносили по 20 мкл екстракту. Інкубували 15 хв при  $37^\circ\text{C}$ . Після чого осаджували клітини центрифугуванням при 1500 об/хв упродовж 10 хв. Супернатант відбирали. Реакцію відновлення НСТ зупиняли додаванням 0,1 мл 2М КОН + 0,1 мл 50 % р-ну диметилсульфоксиду. Оптичну густину диформазау визначали на мікроплейтфотометрі типу "Reader" (Лаботек, Латвія) при довжині хвилі 630 нм.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з розрахунком середнього значення (M), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) та середньої квадратичної похибки (m). Для визначення вірогідності відмінності показників між дослідом та контролем використовували t-критерій Стьюдента [4].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Додавання культуральної рідини гриба *L. macrorhizus* у всіх концентраціях призводило до підвищення киснезалежного метаболізму перитонеальних макрофагів мишей (рис. 1). Додавання гриба в концентрації 50 мкг/мл призводило до підвищення киснезалежного метаболізму на 76 % порівняно з контролем. При додаванні культуральної рідини гриба в концентрації 100 мкг/мл спостерігалось підвищення киснезалежного метаболізму на 168 % порівняно з контролем. Застосування культуральної рідини гриба в концентрації 200 мкг/мл призводило до підвищення киснезалежного метаболізму на 143 %.

Реакція перитонеальних макрофагів на додавання екстракту міцелію *L. macrorhizus* була іншою.

Додавання екстракту міцелію гриба в концентрації 50 мкг/мл призводило до зниження киснезалежного метаболізму на 11 % порівняно з контролем (рис. 2). Додавання екстракту міцелію гриба в концентрації 100 мкг/мл та 200 мкг/мл не призводило до вірогідних змін показників киснезалежного метаболізму. Можна припустити, що екстракт міцелію гриба *in vivo* може здійснювати протилежний вплив на макрофаги не безпосередньо, а опосередковано. Наприклад, через активацію Т-хелперами.

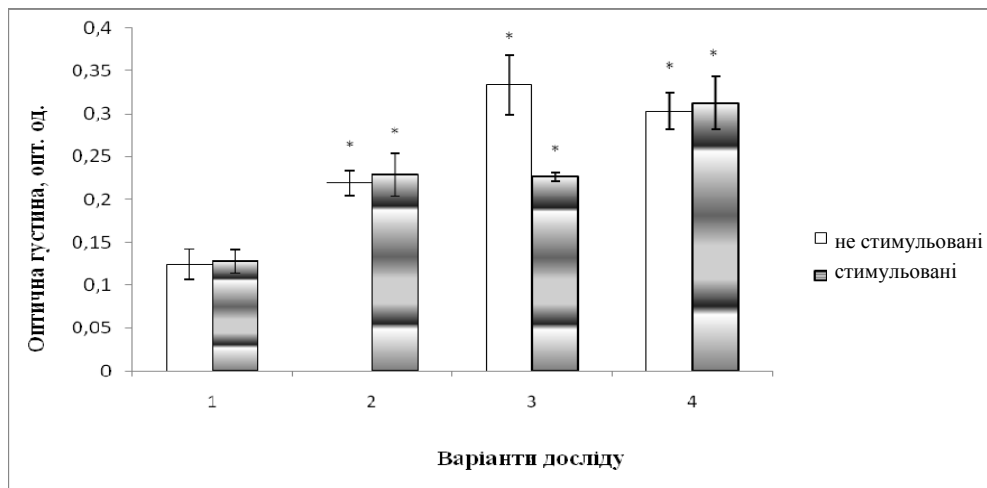


Рис. 1. Вплив культуральної рідини гриба *L. macrorhizus* на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей

Примітка. 1 – контроль; 2 – додавання культуральної рідини гриба *L. macrorhizus* у концентрації 50 мкг/мл; 3 – додавання культуральної рідини гриба *L. macrorhizus* у концентрації 100 мкг/мл; 4 – додавання культуральної рідини гриба *L. macrorhizus* у концентрації 200 мкг/мл; \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи

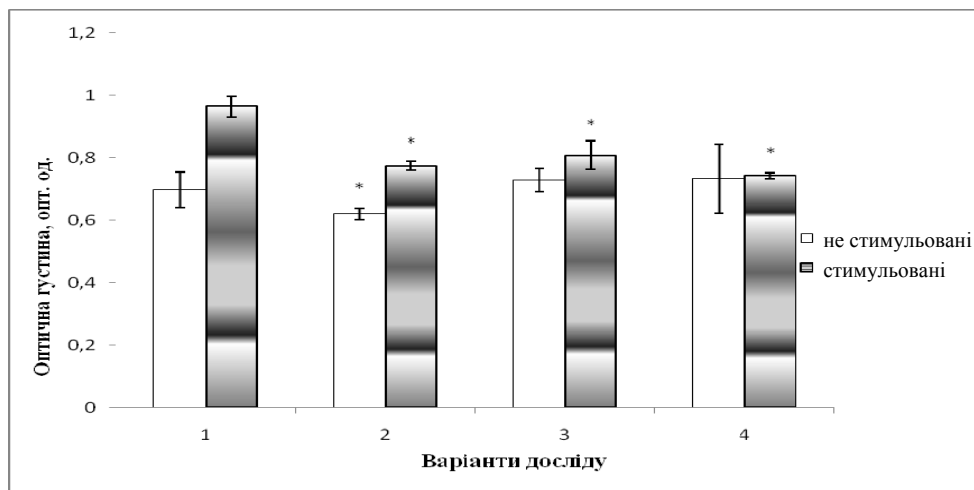


Рис. 2. Вплив екстрактів міцелію гриба *L. macrorhizus* на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей

Примітка. 1 – контроль; 2 – додавання екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* у концентрації 50 мкг/мл; 3 – додавання екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* у концентрації 100 мкг/мл; 4 – додавання екстракту міцелію гриба *L. macrorhizus* у концентрації 200 мкг/мл; \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи

### Висновок

Додавання культуральної рідини гриба *L. macrorhizus* впливало на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей. Найефективнішими дозами виявилися 100 та 200 мкг/мл, що стимулювали «кисневий вибух» перитонеальних макрофагів мишей на 168 % та 143 % відповідно, порівняно з контролем. При додаванні екстракту міцелію гриба у концентрації 50 мкг/мл спостерігалася зниження киснезалежного метаболізму, при додаванні екстракту міцелію в інших концентраціях вірогідних змін не спостерігалось.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть зосереджені на виділенні і дослідженні окремих діючих речовин з культуральної рідини даного гриба і визначенні найбільш ефективних із них.

### Література

1. Вершигора А.Ю. і співавт. Імунологія. – К.: Вища шк., 2005. – 599 с.
2. Иммунологические методы / Под ред. Г.Ф. Фримеля; пер. с нем. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
3. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. – К.: Нова Книга, 2010. – 1006 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медицина-Сфера, 2002. – 312 с.
5. Резников О. Проблеми етики при проведенні експериментальних медичних і біологічних досліджень на тваринах / О. Резников // Вісн. НАН України. – 2001. – № 1. – С. 5-7.

6. Forman H.J. Signaling by the respiratory burst in macrophages / H.J. Forman, M. Torres // *IUBMB Life*. – 2001. – № 51 (6). – P. 365-371.
7. Ko K. M.Y. Enhancement of ATP generation capacity, antioxidant activity and immunomodulatory activities by Chinese Yang and Yin tonifying herbs / K.M. Ko, H.Y. Leung // *Chin Med*. – 2007. – Vol. 2. – P. 1-3.
8. Lakhanpal T.N. Medicinal and nutraceutical genetic resources of mushrooms / T.N. Lakhanpal, Monika Rana // *Plant. Genet. Resour.: Charact. and Util.* – 2005. – № 2. – P. 288-303.
9. Moilanen E. Nitric oxide in inflammation and immune response / E. Moilanen, H. Vapaatalo // *Ann. Med.* – 1995. – № 27 (3). – P. 359-367.
10. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens / B.H. Tan, C. Meinen, M. Bastian [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – № 177. – P. 1864-1871.
11. Zhu X. Modulation of cytokines production, granzyme B and perforin in murine CIK cells by *Ganoderma lucidum* polysaccharides / X. Zhu, Z. Lin // *Carbohydr. Polym.* – 2006. – Vol. 63. – P. 188-197.

**ВЛИЯНИЕ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ГРИБА  
*LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS* НА КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕТАБОЛИЗМ  
ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ МЫШЕЙ**

*А.Н. Макаренко, М.П. Рудык., В.В. Позур, М.Н. Сухомлин, В.Н. Святецька, Р.С. Довгий*

**Резюме.** Исследовали влияние культуральной жидкости и экстракта мицелия гриба *Leucoagaricus macrorhizus* на кислородзависимый метаболизм перитонеальных макрофагов мышей. Показано, что культуральная жидкость влияла на показатели кислородзависимого метаболизма исследуемых фагоцитирующих клеток. Наибольший эффект оказывали концентрации 100 и 200 мкг/мл, повышая кислородзависимый метаболизм на 168 % и 143 % соответственно. Экстракт мицелия в концентрации 50 мкг/мл понижал кислородзависимый метаболизм на 11 % по сравнению с контролем, добавление других концентраций не вызывало достоверных изменений.

**Ключевые слова:** *Leucoagaricus macrorhizus*, культуральная жидкость, экстракт мицелия, перитонеальные макрофаги, кислородзависимый метаболизм.

**THE EFFECT OF THE CULTURAL MEDIUM AND A MYCELIUM EXTRACT OF THE  
MUSHROOM *LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS* ON OXYGEN-DEPENDENT  
METABOLISM OF PERITONEAL MACROPHAGES OF MICE**

*O.M. Makarenko, M.P. Rudyk, V.V. Pozur, M.M. Sukhomlin, V.M. Sviatets'ka, R.S. Dovgyi*

**Abstract.** The effect of the cultural medium and an extract of mycelium of the *Leucoagaricus macrorhizus* mushroom on the oxygen dependent metabolism of peritoneal macrophages of mice has been investigated. It has been shown that the cultural medium influenced on the indices of the oxygen dependent metabolism of the phagocytic cells under study. The greatest effect was demonstrated by the cultural medium in a concentration of 100 and 200 µg/ml, raising the oxygen-dependent metabolism by 168 % and 143 % respectively. An extract of mycelium in a concentration of 50 µg/ml lowered the oxygen-dependent metabolism by 11 % compared to the control value, an addition of other concentrations did not cause reliable changes.

**Key words:** *Leucoagaricus macrorhizus*, culture medium, extract of mycelium, peritoneal macrophages, oxygen-dependent metabolism.

Educational and Scientific Centre «Institute of Biology» of  
Taras Shevchenko National University (Kyiv)

Рецензент – проф. С.С. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 64-67

Надійшла до редакції 21.12.2012 року

УДК 616.36-008.6-056.83

*П.С. Назар, М.М. Левон, О.І. Осадча, О.О. Шевченко***ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ РІВНЯ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ  
У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ**

Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ

**Резюме.** Досліджені зміни показників рівня ендогенної інтоксикації в 122 хворих на алкогольні ураження печінки. Встановлено, що в даних пацієнтів визначається високий рівень ендогенної інтоксикації, пов'язаний зі зменшенням концентрації ендогенного альбуміну в периферичній крові, накопиченням молекул серед-

ньої маси, зниженням ефективної концентрації альбуміну та токсинзв'язувальної здатності альбуміну.

**Ключові слова:** алкогольне ураження печінки, ендогенна інтоксикація, цитолітична активність.

**Вступ.** Алкогольна хвороба печінки (АХП) становить значну медико-соціальну проблему [2, 8]. За поширеністю і соціальною значимістю вона посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології [3, 5]. В Україні у 2002 році в структурі поширеності розладів психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин хронічні алкогольні синдроми склали 1352,13 на 100 тис. населення (86,3 % від усієї групи), а середньоукраїнський показник смертності від алкогольного цирозу печінки (ЦП) – кінцевої ланки АХП – у 2001 році становив 4,5 проти 3,7 на 100 тис. населення у 2000 році [6]. Систематичне вживання алкоголю призводить, насамперед, до розвитку алкогольного стеатогепатиту, надалі до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – цирозу печінки (незворотний процес у печінці із системними проявами алкоголізму: енцефалопатією, кардіоміопатією тощо) [3, 9, 10].

**Мета дослідження.** Вивчити основні показники ендогенної інтоксикації та показники цитолітичної активності аутологічної сироватки у хворих на алкогольне ураження печінки.

**Матеріал і методи.** Обстежено 122 хворих на алкогольне ураження печінки, серед них – 80 чоловіків та 42 жінки. Вік хворих – від 30 до 55 років. Тривалість захворювання становила 3 – 11 років. Всі хворі надійшли на стаціонарне лікування в терапевтичне відділення КМКЛ № 2 у стадії загострення захворювання. Діагноз алкогольної хвороби печінки встановлювали на підставі спеціального опитувальника, на основі якого встановлювали тривалість (не менше двох років), регулярність вживання та дозу алкоголю. Проводилось об'єктивне дослідження хворого та оцінка змін з боку біохімічних показників крові. Алкогольний гепатит діагностовано у 33 осіб, алкогольний цироз печінки – у 17 осіб. Клінічна картина характеризувалася типовою симптоматикою: нездужанням, загальною слабкістю, гіркотою у роті, тяжкістю у правому підребер'ї, іноді – нудотою, блюванням, відсутністю апетиту. Клінічні прояви супроводжувалися чітко вираженим астено-невротичним синдромом. Дані об'єктивного обстеження виявляли іктеричність склер, жовтя-

ничність шкірних покривів, гепатомегалію. За даними УЗД органів черевної порожнини у всіх пацієнтів відмічалася збільшення печінки, посилення або нерівномірність її щільності. Група із 20 здорових осіб представлена практично здоровими донорами, віком від 25 до 45 років, чоловіками та жінками. У роботі використано клінічні, біохімічні та імунологічні методи. За допомогою клінічних методів оцінювався загальний стан пацієнтів, наявність ускладнень з боку різних органів та систем. Біохімічні дослідження включали визначення токсинзв'язувальної здатності білків сироватки крові, що відображає тяжкість ендогенної інтоксикації та ефективність засобів елімінації токсинів [1, 4]. Імунологічні дослідження включали визначення цитолітичної активності аутологічної сироватки у хворих на алкогольне ураження печінки.

Оцінка результатів проведених досліджень, їх достовірність вивчалися шляхом визначення середньої арифметичної зваженої та її похибки, достовірність розходжень результатів обґрунтована довірчим рівнем  $p=95\%$  за допомогою набору програм "Biostat" Microsoft Excel XP, Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) [7].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час дослідження загальної концентрації альбуміну у хворих на алкогольну хворобу печінки встановлено зниження цих показників на першу добу порівняно із значенням здорових осіб в 1,46 рази ( $p<0,05$ ).

Аналіз показників загальної концентрації альбуміну на 6-7-му добу продемонстрував подальше зниження цих показників відносно вихідних значень на 4,83 % та групи здорових осіб на 53,22 % ( $p<0,05$ ).

На 10-15-ту добу загальна концентрація альбуміну склала  $(40,81\pm 2,85)$  г/л, що нижче від показників здорових осіб на 16,39 %, однак ці значення перевищували вихідні дані в 1,14 рази ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Ефективна концентрація альбуміну виявилась зниженою у 3,30 рази порівняно з показниками здорових осіб на 2-3-тю добу ( $p<0,05$ ). Протягом подальших досліджень вона мала тенденцію до підвищення стосовно вихідних показників ( $p<0,05$ ) на 10-15-ту добу, але при цьому вказані

значення були знижені відносно групи здорових осіб у 2,10 раза ( $p < 0,05$ ).

Токсинзв'язувальна здатність сироваткового альбуміну крові також була знижена протягом всього гострого періоду хвороби. Підвищення цих показників спостерігалось лише на 12-15-ту добу відносно вихідних показників в 1,95 раза ( $p < 0,05$ ).

Накопичення МСМ мало місце протягом всього періоду досліджень; максимально високі значення показників отримано на 6-7-му добу, а на 10-15-ту добу спостерігалось їх зниження. Водночас їх значення були знижені відносно вихідних показників на 16,90 % ( $p < 0,05$ ).

Згідно з отриманими нами результатами, коефіцієнт інтоксикації  $K_{МСМ/ЕКА}$  був підвищений протягом всіх термінів дослідження ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що у хворих на алкогольну хворобу печінки визначається високий рівень ендогенної інтоксикації, пов'язаний зі зменшенням концентрації ендогенного альбуміну в периферичній крові, накопиченням МСМ, зниженням ЕКА та токсинзв'язувальної здатності альбуміну.

Вивчення показників цитолітичної активності автологічної сироватки у хворих на алкогольне ураження печінки показало, що на першу добу з моменту надходження до стаціонару встановлено: цільна автологічна сироватка має виражену цитолітичну дію ( $56,22 \pm 2,55\%$ ), що перевищує показники здорових осіб у 2,78 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Встановлено також значне збільшення рівня альбумінової та глобулінової фракцій сироватки цільної крові пацієнтів порівняно з показниками здорових осіб. Так, рівень альбумінової фракції збільшився в 3,12 раза, а глобулінової фракції – у 2,98 раза ( $p < 0,05$ ).

Також виявлено значне збільшення фракції токсинів середніх розмірів порівняно з їх кількістю в групі здорових осіб – у 2,03 раза ( $p < 0,05$ ).

На 6-7-му добу спостерігається тенденція до зниження цитолітичної активності цільної авто-

логічної сироватки в 1,11 раза порівняно з вихідними показниками ( $p < 0,05$ ). Але слід відзначити, що відносно показників здорових осіб зберігається значне підвищення кількості цільної автологічної сироватки у 2,49 раза ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що починаючи із 6-7-ї доби знижується рівень цитолітичної активності альбумінової та глобулінової фракцій сироватки крові у хворих на алкогольну хворобу печінки порівняно з вихідними показниками відповідно в 1,14 та 1,18 раза ( $p < 0,05$ ). Тенденція до зниження встановлена також стосовно фракції токсинів середніх розмірів. Їх рівень порівняно з вихідними показниками зменшувався в 1,05 раза, при цьому зберігається їх значне збільшення порівняно з рівнем здорових осіб – у 2,7 раза (альбумінова фракція автологічної сироватки) та – у 2,51 раза (глобулінова фракція автологічної сироватки) ( $p < 0,05$ ).

На 10-15-ту добу після початку лікування зберігається значне підвищення показників цитолітичної активності автологічної сироватки та її основних токсинонесучих фракцій. Виявлено підвищення цитолітичної активності автологічної сироватки у 2,45 раза порівняно з її рівнем у групі здорових осіб, однак, порівняно з вихідними даними, відмічається тенденція до зниження цього показника в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка не відрізняється від такої, що спостерігалась на 6-7-му добу.

Встановлено, що рівень цитолітичної активності альбумінової фракції автологічної сироватки на 10-15-ту добу підвищений у 2,34 раза порівняно з її рівнем у здорових осіб ( $p < 0,05$ ), але порівняно з вихідними показниками відмічається його зниження в 1,33 раза ( $p < 0,05$ ). Нами виявлено зниження глобулінової фракції автологічної сироватки в 1,27 раза відносно вихідних показників, та водночас її підвищення у 2,34 раза порівняно із показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Така ж тенденція відмічена стосовно фракції токсинів середніх розмірів. Їх рівень в

Таблиця 1

Показники ендогенної інтоксикації у хворих на алкогольну хворобу печінки, ( $M \pm m$ ,  $n=122$ )

Досліджувані показники	Один. виміру	Терміни дослідження, доба			Показники здорових осіб ( $n=20$ )
		1	6-7	10-15	
Загальна конц. альбуміну	г/л	$32,50 \pm 3,22^*$	$31,00 \pm 3,12^*$	$43,81 \pm 2,85^*$	$47,50 \pm 1,55$
Ефективна конц. альбуміну (ЕКА)	г/л	$12,22 \pm 1,11^*$	$13,12 \pm 1,34^*$	$19,21 \pm 1,32^*$ , **	$40,42 \pm 3,7$
Токсинзв'язувальна здатність альбуміну	мкг барвника/мг білка	$0,03 \pm 0,007^*$	$0,03 \pm 0,006^*$	$0,04 \pm 0,007^*$	$0,09 \pm 0,010$
Молекули середньої маси (МСМ)	Од.опт. щільності	$0,72 \pm 0,04^*$	$0,97 \pm 0,05^*$	$0,66 \pm 0,07^*$	$0,56 \pm 0,06$
$K_{МСМ/ЕКА}$	ум.од.	$57,60 \pm 5,35$	$63,40 \pm 5,80$	$35,40 \pm 2,31$	$13,86 \pm 1,55$

Примітка.\* – вірогідно порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідно порівняно з вихідними показниками

Таблиця 2

**Зміни показників цитолітичної активності автологічної сироватки і її основних токсиннесучих фракцій у хворих на алкогольну хворобу печінки ( $M \pm m$ ), %, (n=122)**

Досліджувані показники	Один. виміру	Терміни обстеження, доба			Показники здорових осіб (n=20)
		2-3	6-7	10-15	
Цільна сироватка	%	56,22±2,55*	50,14±2,11***	49,56±1,31***	20,22±0,97
Альбумінова фракція	%	69,11±3,34*	60,22±2,12*	52,07±2,07***	22,24±0,57
Глобулінова фракція	%	51,14±2,41*	43,22±1,64***	40,33±1,07***	17,20±0,35
Фракція токсинів середніх розмірів	%	39,22±1,12*	37,22±1,39*	35,34±1,07***	19,25±0,64

Примітка. \* – вірогідність відмінності по відношенню до показників здорових осіб ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідність відмінності по відношенню до попередніх показників ( $p < 0,05$ ); n – кількість хворих

автологічній сироватці підвищений у 1,84 раза порівняно з показниками здорових осіб, але стосовно вихідного рівня знижується в 1,11раза ( $p < 0,05$ ).

#### Висновки

1. Встановлено, що у хворих на алкогольне ураження печінки розвивається ендотоксикоз тяжкого ступеня, складовими детермінантами якого є ендогенна інтоксикація та метаболічний дистрес.

2. У хворих на алкогольне ураження печінки розвиток ендогенної інтоксикації пов'язано з накопиченням у периферичній крові продуктів тканинної деструкції та автоагресивних сполук прямої ушкоджуючої дії.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним слід вивчити генезис імунних дисфункцій за умови алкогольного ураження печінки.

#### Література

1. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму. Методичні рекомендації: МОЗ України / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко [та ін.]. – К., 1998. – С. 1-31.
2. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6. – С. 4-9.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
4. Громашевская Л.Л. “Средние молекулы” как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лаб. диагност. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
5. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их коррекция эссенциальными фосфолипидами / С.Д. Подымова // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 25-31.
6. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України за 2002 рік: Статист. довідник / За ред. А.В. Пидасва. – К., 2003. – 134 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О.Ю. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
8. Abittan C. Alcohol icliver disease / С. Abittan, С. Lieber // Clin. perspect. in gastroenterol. – 1999; Sept.-Oct. – P. 257-263.
9. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patient with alcoholic hepatitis / K.V. Menon, L. Stadheim, P.S. Kamat [et al.] // Amer. J. Gastroenterolog. – 2004. – Vol. 99. – P. 255-260.
10. Wakim-Fleming J. Long-term management of alcoholic liver disease / J. Wakim-Fleming, K.D. Mullen // Clin. Liver Dis. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 135-149.

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ НА АЛКОГОЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

*П.С. Назар, М.М. Левон, О.И. Осадча, Е.А. Шевченко*

**Резюме.** Исследованы изменения показателей уровня эндогенной интоксикации в 122 больных с алкогольным поражением печени. Установлено, что у данных пациентов определяется высокий уровень эндогенной интоксикации, связанный с уменьшением концентрации эндогенного альбумина в периферической крови, накоплением молекул средней массы, снижением эффективной концентрации альбумина и токсинсвязывающей способности альбумина.

**Ключевые слова:** алкогольное поражение печени, эндогенная интоксикация, цитолитическая активность.

**DYNAMICS OF CHANGES IN THE INDICES OF THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LESIONS OF THE LIVER***P.S. Nazar, M.M. Levon, O.I. Osadcha, O.O. Shevchenko*

**Abstract.** Changes of the indices of the level of endogenous intoxication in 122 patients with an alcoholic lesion of the liver have been studied. It has been established that a high level of endogenous intoxication is identified in these patients connected with a reduction of the concentration of endogenous albumin in the peripheral blood, due to an accumulation of molecules of medium mass, a decrease of the effective concentration of albumin and the toxin-binding ability of albumin.

**Key words:** hepatic alcoholic lesion, endogenous intoxication, cytolytic activity.

National University of Physical Training and Sport of Ukraine (Kyiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 68-71

Надійшла до редакції 08.01.2013 року

---

© П.С. Назар, М.М. Левон, О.І. Осадча, О.О. Шевченко, 2013

УДК 616.233:611-018.1:616.24-002+616.24-002.5:616-07:577.17

*Н.В. Обухова*

**ВЛИЯНИЕ ЛИПОФЛАВОНА НА ОСТЕОПРОТЕГЕРИН–  
ОПОСРЕДОВАННУЮ ЛИМФОИДНУЮ (ЛЕЙКОЦИТАРНУЮ)  
РЕГУЛЯЦИЮ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ЭПИТЕЛИЯ  
БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ  
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ**

ГУ "Донецкий государственный медицинский университет", г. Донецк

**Резюме.** У больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), перенесших туберкулез (ТБ) легких, изучены регионарный (в индуцированной мокроте) уровень остеопротегерина, а также модулирующее влияние липофлавона на остеопротегерин–опосредованную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов.

Установлено, что у больных ХОЗЛ I-II стадии, прежде всего – у больных, перенесших ТБ легких и с достоверно более высоким уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте выявлена возможность липофлавонопосредованной коррекции остеопротегерин–

зависимого лейкоцитоопосредованного синтеза клетками бронхиального эпителия уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , цитокина IL-4 и активной формы TGF- $\beta$ 1. Указанные факты расцениваются как патофизиологическое обоснование целесообразности местного (ингаляции, эндобронхиальное введение) использования у подобных больных липофлавона для коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза на регионарном (ткани бронхов) уровне.

**Ключевые слова:** остеопротегерин, цитокины, бронхиальный эпителий, хроническое обструктивное заболевание легких, туберкулез легких.

**Введение.** К факторам, способствующим углублению цитокинового дисбаланса у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) относят, в частности, перенесенный туберкулез (ТБ) легких, выступающий в качестве клинического маркера резкого снижения многочисленных защитных "барьеров" системы органов дыхания [4]. Попытки использования терапевтической "анти-TNF-стратегии" у больных ХОЗЛ, перенесших ТБ (или со скрытым ТБ), как указывают Hamdi H. и соавт. (2006) [7], Saliu O. и соавт. (2006) [10] вскрыли главное осложнение анти-TNF-терапии – реактивацию скрытой ТБ инфекции. Так, было установлено, что под влиянием TNF-антагонистов (etanercept, infliximab, adalimumab) уменьшается субпопуляция и функциональная активность "антимикобактериальных" CD4+ Т-клеток памяти, способных подавлять микобактерии путем синтеза IFN- $\gamma$  [7,

10]. В этой связи особый интерес, по нашему мнению, заслуживает использование в лечении больных ХОЗЛ, перенесших туберкулезный процесс, препаратов с антицитокиновой активностью, не относящихся непосредственно к анти-TNF-препаратам.

Большое внимание исследователей, особенно в последние годы, уделяется нетоксичным полифенольным соединениям – флавоноидам, биологическая активность которых *in vivo* связана с их способностью опосредованно (через антиоксидантный эффект) модулировать цитокиновый потенциал, восстанавливать остеобластогенез через активацию, независимую от рецепторов эстрогена, взаимодействовать со свободными радикалами, обрывать цепные свободнорадикальные реакции, инактивировать липодиоксиды, липоксиды; изменять активность различных ферментов [5, 9].

В небольшом ряду водорастворимых форм кверцетина особое место занимает липофлавон – кверцетин, включенный в уникальную систему доставки – липосому. Последнее позволяет добиться: водорастворимости кверцетина; активной пенетрации кверцетина в очаг воспаления благодаря высокой биодоступности липосомальной формы доставки; синергизма эффектов кверцетина и липосомальной формы фосфатидилхолина, что сопровождается достоверным усилением антиоксидантного, цитопротекторного и эндотелийпротекторного эффекта [1, 3, 6]. В витральных экспериментальных моделях доказано, что фосфатидилхолиновые липосомы оказывают модулирующее влияние на LPS-стимулированный синтез TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ 1 клетками эпителия бронхов больных ХОЗЛ, перенесших ТБС легких и протекающим в сочетании с анемией [2].

В свете вышеизложенного можно предположить, что дальнейший поиск методов коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза – важного патогенетического механизма прогрессирования ХОЗЛ, можно отнести к актуальным проблемам современной пульмонологии.

**Цель исследования.** Научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности оптимизированной базисной терапии для коррекции регионарного (эндобронхиального) остеопротегеринзависимого дисбаланса цитокинового гомеостаза при хроническом обструктивном заболевании легких у лиц, перенесших ТБ легких.

**Материал и методы.** В настоящей работе нами представлены результаты изучения у подобных больных регионарного (в индуцированной мокроте) уровня остеопротегерина, а также модулирующего влияния липофлавона на остеопротегеринопосредованную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов.

Под наблюдением состояло 83 больных ХОЗЛ (I-II степени тяжести, стабильное течение), которых распределили следующим образом: в 1-ю группу вошли 41 больной ХОЗЛ, 2-ю группу составили 42 больных ХОЗЛ, перенесшие различные формы ТБ легких. Контролем служили 14 здоровых лиц, у которых бронхоальвеолярные смывы получали при диагностической бронхоскопии, проводимой по поводу спорных клинических ситуаций (призывники), и у которых после комплексного обследования патологические изменения в бронхолегочной системе не выявлены.

Концентрацию остеопротегерина в индуцированной мокроте (которую собирали после многократной ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер) определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов Human Osteoprotegerin (OPG) ELISA Kit компании Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия). Оценка результатов осуществлялась фотометрически.

Для культивации клеток эпителия бронхов использован метод краткосрочных органных культур, обеспечивающий культивирование клеток *in vitro*. Культивация проводилась в присутствии антибиотиков (бензилпенициллина натриевой соли 1000 ЕД и стрептомицина сульфата 0,01 г на 1 мл культуральной среды). Клетки эпителия бронхов получали из мокроты. Параллельно проводились несколько экспериментов, включая преинкубацию суспензии LPS-индуцированных мононуклеаров с остеопротегерином (использовался Osteoprotegerin (OPG) human, recombinant, Sigma-Aldrich, США) с последующим введением в культуральную среду при начале культивирования.

Мононуклеарные лейкоциты выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием на градиенте плотности фиколл-верографина. LPS получали из штаммов E.coli K 30 и C 600 (lux)(R-мутанты) по методу Westphal O. (1984) [11]. Мягкий гидролиз нативного LPS проводили уксусной кислотой. Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения TNF- $\alpha$  и IL-4 были использованы тест-системы и реагенты Pro-Con TOO "Протеиновый контур" (Россия), уровня IL-1b – тест-системы TOO "Цитокии" (Россия). Содержание в сыворотке крови активной формы TGF- $\beta$ 1 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы "TGF $\beta$ 1 E<sub>max</sub><sup>®</sup> ImmunoAssay System" (Promega, США).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Накопленные в последнее десятилетие научные факты позволили сформулировать научную концепцию остеопротегеринзависимых механизмов формирования остеопенического синдрома у больных ХОЗЛ [8]. С другой стороны, у больных ХОЗЛ выявлена системнорегионарная дискретность содержания остеопротегерина: снижение в системном кровотоке, "регламентируемое" степенью тяжести заболевания, а также существенное повышение регионарного (эндобронхиального) содержания цитокина. Механизмы разнонаправленной динамики содержания остеопротегерина в общем кровотоке и *in loco morbi* (на уровне тканей бронхов) остаются предметом научной дискуссии [8].

При исследовании уровня остеопротегерина в индуцированной мокроте нами установлено, что в группе здоровых лиц исследованный показатель составляет 2565,45 $\pm$ 109,28 пг/мл на ед. белка, а у больных 1-й и 2-й групп уровень цитокина в индуцированной мокроте повышен соответственно в 5,6 и 7,4 раза ( $p < 0,001$ ). При этом уровень остеопротегерина в индуцированной мокроте у больных 2-й группы на 32,3 % ( $p_1 < 0,001$ ) выше, чем у больных 1-й группы. Таким образом, перенесенный ТБ легких является "фактором отягощения" риска формирования остеопенического синдрома у больных ХОЗЛ.



Таблица

**Влияние липофлавона на остеопротегерин-зависимую лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов у больных 1-й и 2-й групп (M+m)**

Показатель (пг/мл)	Группа	Стат. показ.	Этапы витрального эксперимента		
			Опыт 1 (введение в культуральную среду взвеси LPS-индуцированных аутологичных мононуклеарных лейкоцитов → уровень цитокина в культуральной среде)	Опыт 2 (преинкубация мононуклеаров с остеопротегерином (20000 пг/мл среды) → отмывание клеток → в культуральную среду)	Опыт 3 (преинкубация мононуклеаров с остеопротегерином (20000 пг/мл среды) → отмывание клеток → инкубация клеток с липофлавоном → отмывание клеток → в культуральную среду)
IL-1β	1-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	20,55±0,77 26 – – –	28,27±1,05 26 – <0,001 –	22,60±1,02 26 – <0,2 <0,001
	2-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	27,35±0,88 28 <0,001 – –	33,96±1,34 28 <0,001 <0,001 –	29,33±1,03 28 <0,001 <0,2 <0,01
IL-4	1-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	5,01±0,20 26 – – –	В диапазоне чувствительности тест-системы определялся в 12 из 26 проб	3,10±0,14 26 – <0,001 –
	2-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	3,92±0,18 28 <0,001 – –	В диапазоне чувствительности тест-системы определялся в 9 из 28 проб	2,23±0,17 28 <0,001 <0,001 –
TNF-α	1-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	18,57±0,78 26 – – –	31,31±1,22 26 – <0,001 –	28,83±1,31 26 – <0,001 <0,2
	2-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	25,68±0,93 28 <0,001 – –	34,07±1,73 28 <0,2 <0,001 –	28,74±1,03 28 <0,5 <0,001 <0,01
TGF-β1	1-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	55,11±1,61 26 – – –	58,13±2,03 26 – <0,5 –	48,77±2,01 26 – <0,02 <0,01
	2-я группа	M±m n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	59,35±2,56 28 <0,2 – –	61,25±2,51 28 <0,5 >0,5 –	52,82±2,73 28 <0,5 <0,1 <0,05

Примечание. p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим этапом эксперимента у больных 1-й группы, p<sub>1</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 1 в той же группе больных, p<sub>2</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 2 в той же группе больных

Ранее повышение уровня остеопротегерина в индуцированной мокроте у больных ХОЗЛ выявлено То М. и соавт. (2011) [8].

Нами установлено, что под влиянием преинкубации LPS-индуцированных аутологичных мононуклеарных лейкоцитов с 20000 пг/мл среды человеческого остеопротегерина (опыт 2) уровень IL-1 $\beta$  в культуральной среде по завершении культивации возрастает (в сравнении с опытом 1) у больных 1-й и 2-й групп соответственно на 37,6 % и 24,2 %, ( $p_1 < 0,001$ ), что свидетельствует о возможности остеопротегеринзависимого возрастания провоспалительного (по уровню IL-1 $\beta$ ) цитокинового потенциала у больных ХОЗЛ. В опыте 3 нами установлено, что под влиянием инкубации клеток с липофлавоном уровень IL-1 $\beta$  в супернатанте культуры клеток бронхиального эпителия у больных как 1-й, так и 2-й групп снижается соответственно на 20,1 % ( $p_2 < 0,001$ ) и на 13,6 % ( $p_2 < 0,01$ ).

В опыте 1 уровень IL-4 в супернатанте культуральной среды культуры клеток бронхиального эпителия у больных 2-й группы статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы.

Таким образом, течение ХОЗЛ у лиц, перенесших ТБ легких и с достоверно более высоким уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте характеризуется снижением уровня цитокина IL-4 с противовоспалительной активностью. Под влиянием преинкубации LPS-индуцированных аутологичных мононуклеарных лейкоцитов с 20000 пг/мл среды человеческого остеопротегерина (опыт 2) исследованный показатель снижается настолько, что в диапазоне чувствительности тест-системы определяется лишь в части проб. В опыте 3 выявлено, что инкубация клеток с липофлавоном частично "отменяет" ингибирующее влияние остеопротегерина на синтез цитокина IL-4 клетками эпителия бронхов у больных как 1-й, так и 2-й групп.

Уровень TNF- $\alpha$  в супернатанте культуральной среды культуры клеток бронхиального эпителия у больных 2-й группы (в опыте 2) статистически значимо выше, чем у больных 1-й группы. В опыте 2 исследованный показатель у больных как 1-й, так и 2-й групп существенно возрастает (в сравнении с опытом 2) соответственно на 75,6 % и 43,9 % ( $p_1 < 0,001$ ), что документирует наличие у больных ХОЗЛ остеопротегеринзависимого мононуклеароопосредованного механизма синтеза TNF- $\alpha$  клетками эпителия бронхов. В опыте 3 выявлено, что инкубация клеток с липофлавоном частично "отменяет" ингибирующее влияние остеопротегерина на синтез провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  клетками эпителия бронхов только у больных 2-й группы: в сравнении с опытом 2 исследованный показатель снижается на 15,6 % ( $p_2 < 0,01$ ).

Нами также установлено, что в сравнении с опытом 1 в опыте 2 синтез активной формы TGF- $\beta$ 1 существенно не меняется у больных как 1-й, так и 2-й групп. В опыте 3 выявлено, что инкуба-

ция клеток с липофлавоном способствует статистически значимому снижению синтеза активной формы TGF- $\beta$ 1 клетками эпителия бронхов у больных как 1-й, так и 2-й группы: в сравнении с опытом 2 исследованный показатель снижается соответственно на 16,1 % ( $p_2 < 0,01$ ) и на 13,8 % ( $p_2 < 0,05$ ).

### Выводы

1. У больных хроническим обструктивным заболеванием легких I-II стадии, прежде всего – у больных хроническим обструктивным заболеванием легких, перенесших туберкулез легких и с достоверно более высоким уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте выявлена возможность липофлавоноопосредованной коррекции остеопротегеринзависимого лейкоцитопосредованного синтеза клетками бронхиального эпителия уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  (только у больных 2-й группы), цитокина IL-4 и активной формы TGF- $\beta$ 1.

2. Патофизиологически обоснована целесообразность местного (ингаляции, эндобронхиальное введение) использования липофлавона для коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза на регионарном (ткани бронхов) уровне у больных хроническим обструктивным заболеванием легких, перенесших туберкулез легких и с повышенным уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте.

### Перспективы дальнейших исследований.

Усовершенствование методов патогенетического лечения хронического обструктивного заболевания легких у больных, перенесших туберкулез легких.

### Литература

1. Дудниченко А.С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец. – Харьков: Изд. группа "РА-Каравелла", 2001. – 144 с.
2. Лимарев В.А. Влияние фосфатидилхолиновых липосом (липина) на липополисахарид-индуцированную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов у больных с сочетанным течением ХОЗЛ и анемического синдрома у лиц, перенесших туберкулез / В.А. Лимарев, М.М. Гришин // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2011. – Т. 14, № 1 (53). – С. 92-97.
3. Марголис Л.Б. Липосомы / Л.Б. Марголис, Л.Д. Бергельсон. – М.: Изд. дом "Русский врач", 2001. – 396 с.
4. Тімченко О.Б. Клініко-імунологічне обґрунтування комплексної терапії обструктивних захворювань легень у хворих, котрі перенесли туберкульоз легень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.27 «Пульмонологія» / О.Б. Тімченко. – Ялта, 2008. – 121 с.
5. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the

- MORGEN Study / C. Tabak, C. Pja, C.W. Arts [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 61-64.
6. Crowe I.H. Liposomes: preparation, characterization and preservation / I.H. Crowe, L.M. Crowe, D. Chapman // *Science.* – 1998. – Vol. 223, № 5. – P. 701-703.
  7. Inhibition of anti-Tuberculosis T lymphocyte function with Tumor Necrosis Factor antagonists / H. Hamdi, X. Mariette, V. Godot [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 19, № 8. – P. 114.
  8. Osteoprotegerin in sputum is a potential biomarker in COPD / M. To, K. Ito, P.M. Ausin [et. al.] // *CHEST.* – 2011. – Vol. 140, № 1. – P. 76-83.
  9. Oxidant stress and chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 156. – P. 341-357.
  10. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity / O.Y. Saliu, C. Sofer, D.S. Stein [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 15, № 194. – P. 486-492.
  11. Westphal O. Bacterial endotoxins: chemical and clinical aspects /O. Westphal // *Weinheim.* – 1984. – P. 1-10.

**ВПЛИВ ЛІПОФЛАВОНУ НА ОСТЕОПРОТЕГЕРИНОПОСЕРЕДКОВАНУ ЛІМФОЇДНУ (ЛЕЙКОЦИТАРНУ) РЕГУЛЯЦІЮ СИНТЕЗУ ЦИТОКІНІВ КЛІТИНАМИ ЕПІТЕЛІЮ БРОНХІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

*Н.В. Обухова*

**Резюме.** У хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), які перенесли туберкульоз (ТБ) легень, вивчені регіонарний (в індукованому мокротинні) рівень остеопroteгерину, а також модулюючий вплив ліпофлавоноу на остеопroteгеринопосередковану лімфоїдну (лейкоцитарну) регуляцію синтезу цитокінів клітинами епітелію бронхів.

Установлено, що у хворих на ХОЗЛ I-II стадії, перш за все, які перенесли туберкульоз легень та з вірогідно більш високим рівнем остеопroteгерину в індукованому мокротинні, виявлена можливість ліпофлавоно-опосередкованої корекції остеопroteгеринзалежного лейкоцитоопосередкованого синтезу клітинами бронхіального епітелію рівня прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ , цитокіну IL-4 і активної форми TGF- $\beta$ 1. Указані факти розцінюються як патофізіологічне обґрунтування доцільності місцевого (інгаляції, ендобронхіальне уведення) використання у подібних хворих ліпофлавоноу для корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу на регіонарному (тканини бронхів) рівні.

**Ключові слова:** остеопroteгерин, цитокіни, бронхіальний епітелій, хронічне обструктивне захворювання легень, туберкульоз легень.

**INFLUENCE OF LIPOFLAVON ON OSTEOPROTEGERIN-MEDIATED LYMPHOID - (LEUKOCYTIC) REGULATION OF CYTOKINE SYNTHESIS BY THE CELLS OF THE BRONCHIAL EPITHELIUM IN PATIENTS WITH COPD, WHO HAVE SUFFERED FROM PULMONARY TUBERCULOSIS**

*N.V. Obukhova*

**Abstract.** The regional (in induced sputum) level of osteoprotegerin and also a modulating influence of lipoflavon on osteoprotegerin-mediated lymphoid (leukocytic) regulation of cytokine synthesis by cells of the bronchial epithelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), suffering from pulmonary tuberculosis have been studied. It has been established that in patients with COPD of the I<sup>st</sup>-II<sup>nd</sup> stage; first of all, – in the patients, who have suffered from PT and with a significantly higher level of osteoprotegerin in induced sputum a possibility of a lipoflavon-mediated correction of osteoprotegerin-dependent leukocytic-mediated synthesis by cells of the bronchial epithelium of the level of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , cytokine IL-4 and active form TGF- $\beta$ 1 has been detected. The facts in question are estimated as a pathophysiological substantiation of the expediency of a local (inhalations, endobronchial introduction) use of lipoflavon in such patients for the purpose of correcting an imbalance of cytokine homeostasis at the regional (bronchial tissues) level.

**Key words:** osteoprotegerin, cytokines, bronchial epithelium, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis.

SE "State Medical University" (Donetsk)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 71-75

Надійшла до редакції 24.12.2012 року

УДК 616.379-008.64+15.252.349.7

В.І. Паньків, Х.Ю. Козловська

## ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ-4 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З ПОЧАТКОВИМИ СТАДІЯМИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

**Резюме.** У дослідженні проаналізовано вплив диференційованої антигіперглікемізуючої терапії на показники вуглеводного обміну і функціонального стану нирок у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з початковими стадіями діабетичної нефропатії. Встановлено, що призначення саксагліптину в поєднанні з метформіном призводить до вірогідного зменшення показника глікозильованого гемоглобіну, досягнення цільових рівнів глікемії. Водночас у пацієнтів упро-

довж періоду лікування були відсутні гіпоглікемічні стани, не збільшувалася маса тіла. Відзначено відсутність негативного впливу лікування саксагліптином у поєднанні з метформіном на показники функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2-го типу з початковими стадіями діабетичної нефропатії.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, діабетична нефропатія, саксагліптин, метформін.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини. Відсутність ідеального препарату для лікування хворих на ЦД 2-го типу, який би забезпечив не лише якісний і постійний контроль рівня глікемії без збільшення маси тіла та ризику розвитку гіпоглікемії при збереженні секреторної функції  $\beta$ -клітин, призвела до пошуків нових можливостей впливу на причину його виникнення і прогресування. Інноваційна група цукрознижувальних препаратів – інгібітори дипептидилпептидази (іДПП) – 4, як новий клас препаратів інкретинового ряду, набуває все більшої популярності в лікуванні ЦД 2-го типу [1]. При цьому певні переваги можуть отримати хворі літнього віку, для яких основною вимогою є безпечність лікування (особливо зниження ризику гіпоглікемії) [5]. Згідно з останніми рекомендаціями Європейської робочої групи стосовно лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу літнього віку, іДПП-4 включені до першої лінії терапії як альтернатива метформіну [11].

На сьогодні встановлена ефективність і безпечність цих засобів для хворих на ЦД 2-го типу з нормальною функцією нирок [6]. Подібні дослідження для пацієнтів з ураженнями нирок нечисленні. Порівняно з іншими гіпоглікемізуючими засобами, іДПП-4 демонструють при монотерапії менший ризик гіпоглікемії і можливих побічних гастроінтестинальних ефектів, що робить їх дуже привабливими для контролю глікемії за умов початкових стадій ниркової патології.

Саксагліптин належить до високоефективного селективного іДПП-4. Метаболізм дії саксагліптину здебільшого опосередкований цитохромом P450 3A4/5 (CYP 3A4/5), активність якого знижується при термінальній нирковій недостатності. Близько 60 % препарату екскретується через нирки (тубулярна секреція) у незміненому стані (24 %) і у вигляді активних метаболітів (36 %) [7]. Інструкція по застосуванню саксагліптину містить інформацію про відсутність впливу порушення функції нирок на максимальну концен-

трацію ( $C_{max}$ ) препарату і його основного метаболіту. У пацієнтів із початковою нирковою недостатністю значення площі під кривою (AUC) саксагліптину і його основного метаболіту були відповідно в 1,2 і 1,7 разів вище, ніж значення AUC в осіб із нормальною функцією нирок, підвищення цих величин не є клінічно значимим.

У пацієнтів із вираженою нирковою недостатністю або з термінальною стадією захворювання нирок, що знаходяться на гемодіалізі, величини AUC саксагліптину та його основного метаболіту були відповідно в 2,1 і 4,5 рази вищі, ніж величини AUC в осіб із нормальною функцією нирок. Отже, саксагліптин може бути рекомендований пацієнтам із будь-яким ступенем порушення функції нирок за умов зниження дози до 2,5 мг на добу [3, 6].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо, контрольоване дослідження по застосуванню саксагліптину в дозі 2,5 мг упродовж 12 тижнів у 170 осіб із ЦД 2-го типу і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на тлі цукрознижувальної терапії, показало істотне поліпшення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) порівняно з плацебо на всіх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН), виключаючи пацієнтів на діалізі [10]. Всі хворі продемонстрували добру переносимість препарату при подібній вираженості небажаних явищ і гіпоглікемічних станів у групах порівняння.

Як бачимо, у препаратів інкретинового ряду складається репутація перспективних і багатообіцяючих засобів метаболічного контролю в комплексній терапії складної групи пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН. При цьому очевидно є необхідність подальших масштабних тривалих досліджень із залученням хворих із різною вираженістю ниркової патології та інших ускладнень для оцінки потенційних можливостей нового тренду терапії ЦД.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність і безпечність застосування саксагліптину в комбі-

Таблиця 1

## Загальна характеристика хворих на цукровий діабет 2-го типу, включених у дослідження

Параметри (n=38)	Показники на першому візиті (M±m)
Стать (ч/ж), %	14/24
Вік, роки	52,8±8,1
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	4,1±1,9
Маса тіла, кг	90,9±10,8
ГПН, ммоль/л	9,8±2,1
ППГ, ммоль/л	11,7±1,6
HbA1c, %	8,6±1,1

Таблиця 2

## Динаміка показників контролю глікемії, маси тіла і функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2-го типу на тлі лікування саксагліптіном і метформіном упродовж шести місяців

Параметри (n=35)	Показники на першому візиті (M±m)	Показники через 6 міс. лікування онглізою і метформіном
Маса тіла, кг	90,7±10,9	86,7±13,2
ГПН, ммоль/л	9,8±2,1	6,1±0,9*
ППГ, ммоль/л	11,7±1,6	8,1±1,4*
HbA1c, %	8,4±1,1	6,7±0,7*
МАУ, мг/л	83,7±2,9	81,9±3,1
ШКФ, мл/хв/м <sup>2</sup>	71,2±3,7	69,7±3,2

Примітка. \* - вірогідність відмінностей при  $p < 0,05$

нації з метформіном у хворих на ЦД 2-го типу з початковими стадіями діабетичної нефропатії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 38 хворих на ЦД 2-го типу з незадовільним контролем глікемії (HbA1c >8,0 %), які початково не отримували медикаментозної терапії (n=10) або отримували монотерапію метформіном у дозі 1-2 г/добу (n=28).

Критерії включення в дослідження: ЦД 2-го типу; вік  $\geq 35$  років; дієтотерапія без застосування цукрознижувальних препаратів або монотерапія метформіном; рівень глюкози плазми натще (ГПН) >6,1 ммоль/л або рівень HbA1c > 8,0 %; тривалість ЦД 2-го типу (за медичними документами) не більше семи років, наявність діабетичної нефропатії (стадія мікроальбумінурії або протеїнурії за Mogensen С.Е.), I або II стадії ХХН. Першу стадію ХХН встановлювали при ШКФ > 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у поєднанні з мікроальбумінурією (МАУ), другу стадію – при ШКФ 89 – 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у поєднанні з МАУ або протеїнурією.

Критерії виключення з дослідження: ЦД 1-го типу; ХХН III стадії; підвищена чутливість до препарату; вагітність і лактація; діабетичний кетоацидоз; прийом інших пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП), крім метформіну.

У пацієнтів, які відповідали критеріям включення до програми дослідження, початково проводили визначення HbA1c, ГПН, постпрандіаль-

ної глікемії (ППГ), маси тіла, МАУ, ШКФ, оцінювали наявність супутніх захворювань. Якщо пацієнт раніше отримував терапію метформіном, то на першому візиті йому додатково призначали терапію саксагліптіном (Онліза) у дозі 5 мг на добу. Якщо ж пацієнт до включення в дослідження перебував лише на дієтотерапії, то йому відразу призначалася комбінована терапія саксагліптіном 5 мг на добу і метформіном в індивідуальній дозі. Отже, після першого візиту всі пацієнти отримували комбіновану терапію саксагліптіном і метформіном. На другому візиті (через три місяці) повторно вимірювали HbA1c, ГПН, ППГ, МАУ, ШКФ і масу тіла. За необхідності здійснювалося титрування дози метформіну. Доза саксагліптіну не змінювалася впродовж усього періоду спостереження. Якщо на другому візиті пацієнт потребував іншої терапії (крім саксагліптіну і метформіну) або слід було відмінити препарати, то пацієнт вибував із групи спостереження. На завершальному візиті (через шість місяців після призначення комбінованої терапії) також оцінювалися HbA1c, ГПН, ППГ, МАУ, ШКФ, маса тіла, побічні явища терапії. Особлива увага пацієнтів зверталася на реєстрацію випадків гіпоглікемії, які вони повинні були фіксувати в щоденниках самоконтролю глікемії (цифровим значенням, якщо визначали глюкометром, або описом характерних симптомів). Через три місяці після почат-

ку лікування і на завершальному візиті (через шість місяців лікування) усі пацієнти заповнювали анкету-опитувач стосовно проведеного лікування.

На першому візиті були обстежені 38 хворих на ЦД 2-го типу за вищезгаданою програмою. На другому візиті прийом саксагліптину, як і метформіну, припинили двоє осіб (здебільшого внаслідок розвитку диспептичних явищ). Ці пацієнти вибули з дослідження. У решти 36 пацієнтів були досліджені HbA1c, ГПН, ППГМАУ, ШКФ і показники маси тіла. Сумарно всі три візити повністю завершили 35 осіб. Крім того, нами вивчено динаміку вираженості інсулінорезистентності (IP) і показників ліпідного обміну.

Визначення МАУ проведено імуноферментним методом на напівавтоматичному аналізаторі ВА-88 (Китай). ШКФ вираховували за формулою Cockcroft-Gault. Рівень лептину крові визначали з використанням стандартних наборів фірми DSL (США) для імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням пакета програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У таблиці 1 наведена загальна клінічна характеристика хворих на першому візиті. Як бачимо, всі пацієнти з ЦД 2-го типу мали надмірну масу тіла і незадовільний контроль глікемії на попередній терапії. Початково тільки дієтотерапію отримували 10 осіб, лікування метформіном – 28, з них 8 отримували метформін у дозі менше 1000 мг, 17 – від 1000 до 2000 мг і 3 – від 2500 до 3000 мг. На другому візиті 11 пацієнтів потребували збільшення дози метформіну (внаслідок недостатнього контролю глікемії), двоє осіб – зменшення дози метформіну (внаслідок вираженого зниження глікемії натще або розвитку шлунково-кишкового дискомфорту).

Початково на момент включення в дослідження рівень HbA1c у середньому становив 8,6 %. При цьому в 19 пацієнтів показник HbA1c перебував у межах від 8,0 до 8,5 %, у семи пацієнтів – від 8,5 до 9 %, у шести пацієнтів – від 9 до 10 % і в шести пацієнтів – понад 10 %. За шість місяців лікування у 35 хворих на ЦД 2-го типу комбінацією саксагліптину і метформіну відзначалося вірогідне зниження рівня HbA1c у середньому на 1,7 % (від 8,4 до 6,7 %). При окремому аналізі динаміки рівня HbA1c залежно від початкових показників метаболічного контролю виявлено, що зниження HbA1c тим більше, чим вищий початковий рівень цього показника. У хворих на ЦД 2-го типу із субкомпенсацією захворювання (HbA1c від 7,5 до 8 %) шість місяців терапії саксагліптином у комбінації з метформіном призвели до зниження рівня HbA1c на 1,1 %, а при вираженому порушенні вуглеводного обміну (HbA1c >10 %) зниження цього показника становило 4,1 %. Цільових значень рівня HbA1c <7 % через три місяці терапії саксагліптином і метформіном досягли 19 пацієнтів (52,8 %),

а через шість місяців – 26 (74,3 %). Слід відзначити також вірогідне зниження постпрандіального рівня глюкози на тлі терапії саксагліптином і метформіном від  $11,7 \pm 1,6$  ммоль/л до  $8,1 \pm 1,4$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

Позитивна динаміка рівня HbA1c супроводжувалася вірогідним зниженням середніх значень глікемії натще (табл. 2).

Важливою перевагою проведеної терапії було те, що досягнення цільових значень глікемії не супроводжується збільшенням маси тіла (як це трапляється на тлі терапії секретогогами). Через шість місяців лікування спостерігалася тенденція до зниження маси тіла (табл. 2). Не спостерігалось негативного впливу комбінованого лікування на показники функціонального стану нирок. При аналізі щоденників самоконтролю глікемії випадки гіпоглікемії не були зареєстровані. Небажані явища терапії відмічені в одного хворого на другому візиті і в одного хворого на третьому візиті через шість місяців лікування.

На 3-му і 6-му місяці лікування пацієнтам було запропоноване опитування стосовно здійснюваного лікування. Відповіді на запитання оцінювалися за 5-бальною шкалою (1 – повністю не згоден, 5 – повністю згоден). За отриманими в результаті аналізу відповідей виявлено, що за участі пацієнтів у дослідженні зросла їх задоволеність отримуваною терапією і бажання продовжувати виконувати призначення лікаря.

На тлі терапії саксагліптином і метформіном індекс IP знизився на 25,9 % ( $p < 0,05$ ). Отже, у пацієнтів з ЦД 2-го типу і ожирінням поліпшення компенсації вуглеводного обміну відбувалося також і внаслідок підвищення засвоєння глюкози периферичними тканинами.

Використання саксагліптину і метформіну у хворих на ЦД 2-го типу супроводжувалося сприятливими змінами параметрів ліпідного обміну. На тлі терапії вміст загального холестерину знизився з  $6,21 \pm 0,4$  до  $5,39 \pm 0,3$  ммоль/л на 13,2% ( $p < 0,05$ ). Холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) практично не змінювався, а холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) знижувався з  $4,13 \pm 0,05$  до  $3,44 \pm 0,06$  ммоль/л на 16,7 % ( $p < 0,001$ ). Зниження ХС ЛПНЩ призвело до зниження коефіцієнта атерогенності на 18,9 % ( $p < 0,001$ ) з  $3,92 \pm 0,09$  до  $3,18 \pm 0,14$ . Тригліцериди крові знижувалися на 31,1 % з  $2,73 \pm 0,06$  до  $1,88 \pm 0,17$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Крім того, у хворих зменшувалася окружність талії на 9,5 см – з  $117,1 \pm 3,0$  до  $107,6 \pm 2,3$  см ( $p < 0,05$ ), що свідчило про перерозподіл відкладень жиру в бік зниження кількості абдомінального жиру.

У хворих через шість місяців лікування саксагліптином і метформіном відзначалося статистично значиме зниження вмісту в сироватці крові лептину з  $25,91 \pm 2,7$  до  $14,43 \pm 3,1$  нг/мл на 44,3 % ( $p < 0,05$ ).

За результатами кореляційного аналізу встановлений вірогідний кореляційний зв'язок між

індексом ІР і гормоном жирової тканини (лептину).

Упродовж дослідження в пацієнтів із ЦД 2-го типу, яким була призначена комбінація саксагліптину з метформіном, спостерігалось зменшення HbA1c у середньому на 1,7 %: з 8,4 % на візиті 1 до 6,7 % на візиті 3 (95 % довірчий інтервал), 26 пацієнтів досягли цільового показника HbA1c <7 %; статистично значиме зниження ГПН (з 8,8 ммоль/л на візиті 1 до 6,1 ммоль/л на візиті 3 у середньому) і ППГ (з 11,7 ммоль/л на візиті 1 до 8,1 ммоль/л на візиті 3 у середньому) за відсутності гіпоглікемічних станів.

#### Висновки

1. Призначення комбінованого лікування саксагліптином з метформіном пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу, які отримували дієтотерапію, або пацієнтам, некомпенсованим на монотерапії метформіном, показало значну ефективність у зниженні глікемії, досягненні цільових показників HbA1c, а також сприяло зниженню маси тіла без розвитку гіпоглікемії.

2. Встановлено ефективність і безпечність застосування саксагліптину в комбінації з метформіном у хворих на цукровий діабет 2-го типу з початковими стадіями діабетичної нефропатії.

3. За результатами кореляційного аналізу встановлено вірогідний тісний кореляційний зв'язок між індексом інсулінорезистентності і вмістом лептину в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

**Перспективи подальших досліджень.** Важливим є дослідження впливу диференційованого антигіперглікемізуючого лікування на перебіг серцево-судинної патології, враховуючи рівень залишкової секреції інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу. Цікавим вважаємо вивчення впливу саксагліптину на рівень С-пептиду сироватки крові упродовж тривалого курсу лікування.

#### Література

1. Дедов И.И. Инкретины: новая вежа в лечении сахарного диабета 2-го типа / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Дипак, 2010. – 92 с.
2. Смирнова О.М. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств / О.М. Смирнова, И.В. Ко-

ноненко // Сах. диабет. – 2012. – № 3. – С. 27-38.

3. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations / W.L. Bennett, N.M. Maruthur, S. Singh [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154, № 9. – P. 602-613.
4. Colagiuri S. Optimal management of type 2 diabetes: the evidence / S. Colagiuri // Diabetes Obes. Metab. – 2012. – Vol. 14, Suppl 1. – P. 3-8.
5. Edwards C.M. ABCD position statement on incretinmimetics and DPP-4 inhibitors – 2009 / C.M. Edwards, P.H. Winocour // Practical Diabetes Int. – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 191-194.
6. Garber A. Glucagon-like peptide-1 – based therapies: new developments and emerging data / A. Garber // Journal Diabetes Complications – 2008. – Vol. 10 (Suppl. 3). – P. 22-35.
7. Holst J. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes / J. Holst // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10 (Suppl 3). – P. 14-21.
8. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 1364-1379.
9. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D.M.Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 1-11.
10. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in type 2 diabetes and renal impairment / M. Nowicki, I. Rychlik, H. Haller [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 523-532.
11. European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary / A.J. Sinclair, G. Paolisso, M. Castro [et al.] // Diabetes Metab. – 2011. – Vol. 37. – Suppl. 3. – P. 27-38.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С НАЧАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*В.И. Паньків, Х.Ю. Козловська*

**Резюме.** В исследовании проанализировано влияние дифференцированной антигиперглицемизирующей терапии на показатели углеводного обмена и функционального состояния почек у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с начальными стадиями диабетической нефропатии. Установлено, что назначение саксагліптина в сочетании с метформинном приводит к достоверному уменьшению показателя гликозилированного гемоглобина, достижению целевых уровней гликемии. В то же время у пациентов на протяжении периода лечения отсутствовали гипогликемические состояния, не увеличивалась масса тела. Отмечено отсутствие негативного влияния лечения саксаг-

ліптіном в поєднанні з метформіном на показателі функціонального стання почек у больних СД 2-го типу с начальними стадіями діабетическої нефропатії.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, саксаглиптин, метформин.

## EFFICACY AND SAFETY OF USING THE DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4 INHIBITOR IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND EARLY STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHY

*V.I. Pan'kiv, H.Y. Kozlovska*

**Abstract.** The research analyzes the effect of differentiated antihyperglycemic therapy on the carbohydrate parameters and kidney functional state in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with early stages of diabetic nephropathy. It has been established that the prescription of saxagliptin in combination with metformin resulted in a reliable reduction of glycosylated hemoglobin, the attainment of target blood glucose levels. At the same time patients during the period of treatment had no episodes of hypoglycemia, the body weight did not increase. The absence of a negative influence of saxagliptin in combination with metformin treatment on the indices of the kidney functional state in patients with type 2 DM with early stages of diabetic nephropathy has been marked.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, saxagliptin, metformin.

Ukrainian Scientific Centre of Endocrine Surgery,  
Transplantation of the Endocrine Organs and Tissues (Kyiv)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 76-80

Надійшла до редакції 21.11.2012 року

© В.І. Паньків, Х.Ю. Козловська, 2013

УДК 616.379 008.64:615.252.349.7

*В.І. Паньків, Л.А. Хуторська*

## РИЗИК ЗАГАЛЬНОЇ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТНОСТІ, ОСНОВНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИБОРУ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

**Резюме.** Проведено ретроспективне відкрите когортне дослідження на підставі оперативних списків хворих на ЦД 2-го типу, що перебували на диспансерному обліку в лікувально-профілактичних установах Закарпатської області. Хворі на ЦД 2-го типу були розподілені на групи залежно від типу отримуваної терапії: метформіном, гліклазидом, глібенкламідом і глімепіридом. У хворих на ЦД 2-го типу, які отримували препарати сульфонілсечовини як стартова терапія, через п'ять років після встановлення діагнозу виявлені більш високі ризики загальної і серцево-судинної смертності,

ризик розвитку ГПМК і ризик смерті від ГПМК, а також ризик розвитку ІМ порівняно зі стартовим лікуванням метформіном. На гліклазиді, глібенкламіді і глімепіриді відносний ризик (ВР) ГПМК був більшим порівняно з метформіном, однак ВР фатального ГПМК вірогідно вищий тільки на глібенкламіді і на глімепіриді. На гліклазиді порівняно з глібенкламідом відзначалося вірогідне зниження ризику фатального ГПМК.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, лікування, ризик загальної і серцево-судинної смертності.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є однією з основних проблем сучасної охорони здоров'я. Це пояснюється його високою поширеністю, тяжкістю ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації і смертності, а також високою вартістю засобів діагностики і лікування, необхідних хворим упродовж усього життя [5]. Соціальна значущість ЦД 2-го типу полягає у високому ризику розвитку тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень. Оскільки час від виникнення ЦД 2-го типу до його виявлення може складати 7-12 років, то вже на момент встановлення діагнозу до 50 % хворих мають ті або інші

діабетичні ускладнення [2]. Ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) серед хворих на ЦД у 3,8 раза вищий, ніж у популяції загалом, хронічної ниркової недостатності (ХНН) – у 15-20 разів, сліпоті – у 10-20 разів [6].

Наявність тяжких ускладнень зумовлює високу смертність хворих на ЦД, яка в 2-4 рази перевищує смертність у популяції [7]. При ЦД практично вдвічі підвищується ризик смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ГПМК [8].

З метою зниження частоти ускладнень ЦД і зменшення смертності зростає значення компенсації вуглеводного обміну. Одним з основних

© В.І. Паньків, Л.А. Хуторська, 2013



шляхів контролю ЦД є призначення ефективної цукрознижувальної терапії. Побічна дія ПЦЗП або їх комбінацій, насамперед ризик гіпоглікемічних реакцій, може впливати на розвиток судинних ускладнень і підвищувати смертність хворих на ЦД 2-го типу [4]. Аналіз структури цукрознижувальної терапії хворих на ЦД 2-го типу становить інтерес для оцінки адекватності надання допомоги і відповідності її сучасним вимогам.

**Мета дослідження.** Вивчити ризик загальної і серцево-судинної смертності, а також ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) і ГПМК у хворих на ЦД 2-го типу залежно від вибору ПЦЗП після встановлення діагнозу.

**Матеріал і методи.** Нами проведено ретроспективне відкрите когортне дослідження на підставі оперативних списків хворих на ЦД 2-го типу, що перебували на диспансерному обліку в лікувально-профілактичних установах Закарпатської області. Здійснено аналіз 5-річного ризику загальної і серцево-судинної смертності, а також ризику виникнення ІМ і ГПМК, ризику смерті від ІМ і ГПМК в осіб, хворих на ЦД 2-го типу у 2006 році, які отримували терапію різними ПЦЗП.

Критеріями включення в дослідження були ЦД 2-го типу, діагностований у 2006 році, і початок терапії одним із ПЦЗП цього ж року. У дослідження не включалися хворі, які не приймали медикаментозних цукрознижувальних препаратів чи отримували комбінацію двох або трьох ПЦЗП у 2006-2010 роках. З аналізу були виключені особи, яким після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу в перший рік діагностики призначений інсулін або в період спостереження з 2006 по 2010 роки хворі переведені на інсулін без ПЦЗП. Додавання інсуліну до ПЦЗП у подальші 2007-2010 роки спостереження не було причиною виключення хворого з дослідження. Загальна характеристика хворих на ЦД 2-го типу подана в таблиці 1.

Хворі на ЦД 2-го типу, які увійшли до дослідження, розподілили на групи залежно від типу терапії: метформіном, гліклазидом, глібенкламідом і глімепіридом. Пацієнти, які приймали гліквідон і репаглілід, були виключені з аналізу, зважаючи на невелику їх кількість. Характер терапії простежений з 2006 по 2010 роки. Пацієнти, яких перевели з терапії метформіном на прийом похідних сульфонілсечовини (ПСС), або навпаки, виключені з аналізу. Належність до певної групи визначалася стартовою терапією. Проте якщо хворий отримував стартову терапію будь-яким ПСС менше двох років, а потім був переведений на інший ПСС, то цей другий препарат і враховувався при аналізі. Дані на кожного пацієнта проаналізовані, розпочинаючи з 2006 року до зняття з обліку внаслідок смерті, зміни місця проживання або закінчення періоду спостереження (2010 рік).

За досліджуваний період відслідковані основні клінічні результати: випадки смерті від будь-яких причин, смерті від ССЗ загалом, ІМ і ГПМК. Смертю від судинних захворювань вважалася смерть від хронічної серцевої недостатності (ХСН), ІМ або ГПМК.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою програми SPSS, версія 16 для Windows, з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Проведений аналіз відносного ризику (ВР) розвитку первинних клінічних результатів у всіх осіб, що отримували ПСС загалом, порівняно з метформіном, а також що отримували кожний ПСС окремо (глібенкламід, гліклазид і глімепірид) порівняно з метформіном.

Крім того, оцінений ризик розвитку первинних клінічних результатів у пацієнтів, які отримували гліклазид і глімепірид, порівняно з глібенкламідом. Глібенкламід у цьому субаналізі взятий за порівняння, адже на сьогодні міжнародні алгоритми лікування ЦД 2-го типу не рекомендують широко використовувати глібенкламід у терапії, відносячи його до препаратів з високим ризиком гіпоглікемії [3].

Для того, щоб звести до мінімуму вплив інших чинників на ризики смерті, ІМ і ГПМК, ризики первинних результатів були проаналізовані як загалом по групах, так і після стратифікації вибірки за статтю, віком, комбінацією ПЦЗП з інсуліном, наявністю стенокардії. Початково групи практично не відрізнялися за відсотком осіб з артеріальною гіпертензією (АГ): на метформіні – 60,3 %, на ПСС – 62,4 %. Для стратифікації за віком усі пацієнти були розподілені на шість груп залежно від віку на момент встановлення ЦД 2-го типу: до 40 років, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, понад 80 років. Оскільки в оперативному списку хворих на ЦД Закарпатської області практично були відсутні дані, що дозволяють оцінити ступінь компенсації ЦД у пацієнтів, нами проведена додаткова стратифікація за кількістю осіб, яким до лікування ПЦЗП у подальшому доданий інсулін, оскільки, на нашу думку, це може бути непрямим ознакою, що вказувала на вираженість декомпенсації ЦД.

Вірогідність відмінностей стосовно рівня ризику між групами оцінювалася за величиною довірчого інтервалу і критерію t Стьюдента.

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

За даними оперативних списків хворих на ЦД Закарпатської області, діагноз ЦД 2-го типу у 2006 році встановлено в 1745 осіб. З цього числа тільки дієту отримували 256 (14,7 %) осіб, комбінацію декількох ПЦЗП – 226 (12,9 %), монотерапію ПЦЗП – 1263 (72,4 %), з них метформін – 460 (36,4 %), ПСС – 780 (61,8 %), інші ПЦЗП – 23 (1,8 %). При цьому впродовж п'яти років (з 2006 по 2010 роки) монотерапію метформіном, глібенкламідом, гліклазидом і глімепіридом отримували 994 хворих на ЦД 2-го типу, яких і включили в остаточний аналіз.

Із 994 осіб більшість отримували ПСС (78,5 %). Серед ПСС найчастіше використовувалася глібенкламід (46,5 % від усіх призначень ПЦЗП). На другому місці за частотою застосування був гліклазид (23,7 % від усіх ПЦЗП, при цьому в 92,4 % від усіх призначень гліклазиду застосовували гліклазид модифікованого вивільнення), на третьому – глімепірид (8,2 %). Монотерапія метформіном була призначена 214 (21,5 %) пацієнтам. За період спостереження середня доза метформіну становила 1400±540 мг/

Таблиця 1

## Клінічна характеристика 994 хворих на ЦД 2-го типу, включених у дослідження

	Метформін (1)	Гліклазид (2)	Глібенкламід (3)	Глімепірид (4)	Вірогідність відмінностей між групами
Всього хворих, абс. число, %	214 (21,5 %)	236 (23,7 %)	462 (46,5 %)	82 (8,2 %)	
Чоловіки, абс. число, %	53 (24,8 %)	65 (27,5 %)	128 (27,7 %)	24 (29,3 %)	-
Вік розвитку ЦД, років	55,9±11,4	63,5±10,7	63,1±10,1	64,8±10,1	1-2, 1-3, 1-4
Комбінація з інсуліном, абс. число, %	9 (4,2 %)	14 (5,9 %)	31 (6,7 %)	5 (6,1 %)	1-3, 2-3
Стенокардія, абс. число, %	24 (11,2 %)	39 (16,5 %)	86 (18,6 %)	19 (23,2 %)	1-2, 1-3, 1-4
ІМ (фатальний), абс. число, %	1 (0,47 %)	2 (0,85 %)	5 (1,08 %)	1 (1,22 %)	1-3, 1-4
ГПМК (фатальне), абс. число, %	1 (0,47 %)	4 (1,69 %)	14 (3,03 %)	3 (3,66 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
ІМ (всього), абс. число, %	2 (0,93 %)	10 (4,24 %)	19 (4,11 %)	2 (2,44 %)	1-2, 1-3, 1-4, 3-4
ГПМК (всього), абс. число, %	3 (1,4 %)	11 (4,66 %)	30 (6,49 %)	4 (4,88 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 3-4
Померло (всього), абс. число, %	9 (4,21 %)	24 (10,17 %)	55 (11,90 %)	11 (13,41 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
Померло від ССЗ (всього), абс. число, %	5 (2,34 %)	14 (5,93 %)	36 (7,79 %)	1 (1,22 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4

добу, гліклазиду модифікованого вивільнення – 98,9±9,8 мг/добу, глібенкламіду – 13,2±2,8 мг/добу, глімепіриду – 3,4±0,8 мг/добу.

Всього із 994 хворих на ЦД 2-го типу, включених у досліджувану когорту, за період з 2006 по 2010 роки померло 99 осіб. Загальна виживаність аналізованої вибірки хворих на ЦД 2-го типу за цей період становила 89,2 %. Найвищою вона була в групі метформіну (95,8 %). Серед осіб, які отримували ПСС, найвища виживаність відзначалася в групі гліклазиду (89,8 %), а найнижча – у пацієнтів, які отримували глімепірид (86,6 %), у групі глібенкламіду вона становила 88,1 %.

Загалом, ВР загальної смертності був у середньому вищий втричі [2,0-4,7] на тлі прийому ПСС порівняно з прийомом метформіну ( $p < 0,05$ ). Стратифікація за статтю і комбінацією з інсуліном не змінила співвідношення ризиків. Після стратифікації вибірки за віком ВР загальної смертності на ПСС дорівнював 2,1 [1,4-3,2],  $p < 0,05$ .

У групах, які отримували глібенкламід і глімепірид, ВР загальної смертності зростав більш ніж втричі порівняно з групою метформіну, а в групі гліклазиду – у 2,7 раза [1,6-3,9], ( $p < 0,05$ ). Стратифікація за статтю, частотою стенокардії і комбінацією з інсуліном не вплинула на величину і вірогідність ВР загальної смертності в усіх групах. Після проведення стратифікації за віком збереглося вірогідне збільшення ВР загальної смертності в усіх групах лікування ПСС, хоча ступінь збільшення ВР загальної смертності дещо знизився. На тлі прийому глібенкламіду і глімепі-

риду ризик збільшився у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), а в групі гліклазиду – в 1,8 раза [1,2-2,8], ( $p < 0,05$ ).

При оцінці ВР загальної смертності в осіб, що приймали гліклазид і глімепірид порівняно з глібенкламідом було відмічено, що в пацієнтів, які отримували глімепірид, він практично не відрізнявся ( $p > 0,05$ ), а на тлі прийому гліклазиду був на 17,5 % нижчий, ніж на глібенкламіді ( $p < 0,05$ ). Після стратифікації за віком і статтю змін у співвідношенні ризиків не сталося, а після стратифікації за комбінацією з інсуліном відмічено ще більше зниження ризику в групі гліклазиду порівняно з лікуванням глібенкламідом.

Отже, ВР загальної смертності вірогідно збільшився в групі осіб, які отримували ПСС, порівняно з прийомом метформіну. Ця закономірність зберігалася і після стратифікації досліджуваної когорти за віком, статтю, комбінацією з інсуліном і наявністю стенокардії. При цьому відзначався вірогідно нижчий ВР загальної смертності на гліклазиді, ніж на глібенкламіді і глімепіриді.

У цілому ВР серцево-судинної смертності на ПСС був вищий, ніж на метформіні в 3,2 раза [1,9-5,1], ( $p < 0,005$ ). Збільшення ВР загальної смертності порівняно з групою метформіну спостерігалось на всіх ПСС. Після стратифікації за статтю і за комбінацією ПЦЗП з інсуліном загальна картина збільшення ВР серцево-судинної смертності в усіх групах лікування ПСС не змінилася. Після стратифікації за віком тенденція до збільшення ВР серцево-судинної смертності на різних ПСС порівняно з метформіном зберігалася, однак

вірогідним це збільшення було тільки в групі глібенкламіду і глімепіриду ( $p < 0,05$ ).

При аналізі ВР серцево-судинної смертності на тлі прийому різних ПСС відмічено, що він знизився на 30 % на терапії гліклазидом порівняно з глібенкламідом ( $p < 0,01$ ), а на глімепіриді залишився майже таким, як на глібенкламіді.

Отже, на тлі прийому ПСС спостерігається більш високий ВР серцево-судинної смертності порівняно з терапією метформіном, однак після стратифікації досліджуваної когорти за віком вірогідне збільшення ризику відзначалося тільки в групі глібенкламіду і глімепіриду. Також виявлений менший ризик серцево-судинної смертності в групі прийому гліклазиду порівняно з глібенкламідом.

ВР розвитку ГПМК був вірогідно (у 4 рази) [2,3-7,0] вищий на ПСС порівняно з прийомом метформіну ( $p < 0,001$ ). При цьому ризик зростав у декілька разів на тлі прийому всіх ПСС, включених в аналіз. Стратифікація за статтю і комбінацією ПЦЗП з інсуліном істотно не вплинула на результати аналізу. Після стратифікації за віком і частотою стенокардії збільшення ВР ГПМК в усіх групах порівняно з метформіном залишалося вірогідним, однак, ступінь збільшення дещо знизився. Так, ВР ГПМК на тлі прийому глібенкламіду після стратифікації за віком був вищий у 3,2 раза [1,6-6,2] ( $p < 0,005$ ), на глімепіриді – у 2,7 раза [1,3-5,2] ( $p < 0,05$ ), на гліклазиді – у 2,3 раза [1,2-4,8] ( $p < 0,05$ ).

У хворих, які отримували гліклазид, ВР ГПМК був нижчий на 28,2 % порівняно з терапією глібенкламідом при стратифікації за додаванням інсуліну ( $p < 0,05$ ), на глімепіриді зниження ризику порівняно з лікуванням глібенкламідом було невірогідним.

Встановлений також вищий у 7,8 раза [1,7-31,6] ( $p < 0,05$ ) ВР фатального ГПМК на ПСС порівняно з метформіном, після стратифікації за віком він залишався більш високим – у 5,2 раза [1,1-20,2] ( $p < 0,05$ ). Вірогідне збільшення ВР фатального ГПМК спостерігалось в усіх групах лікування. Стратифікація за статтю, частотою стенокардії і комбінацією з інсуліном на вірогідність ризиків не вплинула. Після стратифікації вибірки за віком вірогідним збільшення ВР фатального ГПМК виявилось тільки в групі глібенкламіду і глімепіриду.

У пацієнтів, які отримували гліклазид, ризик ВР фатального ГПМК був на 35,1 % нижчим, ніж в осіб, які отримували глібенкламід ( $p < 0,05$ ). На тлі прийому глімепіриду ВР фатального ГПМК вірогідно не відрізнявся від групи глібенкламіду.

Отже, хворі на ЦД 2-го типу, які отримували ПСС, мали більший ризик розвитку ГПМК, у тому числі і фатального, ніж хворі, які отримували метформін. На тлі прийому гліклазиду, глібенкламіду і глімепіриду ВР ГПМК був більший порівняно з метформіном, однак ВР фатального ГПМК вірогідно вищий тільки на глібенкламіді і глімепіриді. На гліклазиді порівняно з глібенкламідом спостерігалось вірогідне зниження ризику фатальних ГПМК на 37 %.

ВР розвитку ІМ (ВР ІМ) був вищий у 5,1 раза [2,3-12,1] у групі пацієнтів, які отримували

ПСС порівняно з групою метформіну ( $p < 0,05$ ). Відзначалося вірогідне підвищення ВР ІМ в усіх групах хворих, що приймали ПСС, крім групи глімепіриду, де збільшення ризику невірогідне. Так, на гліклазиді і глібенкламіді ризик збільшується більш ніж у п'ять разів ( $p < 0,05$ ). Після стратифікації за віком і статтю, комбінацією з інсуліном і наявністю стенокардії значимих відмінностей із нестратифікованою вибіркою не виявлено.

Відзначається вірогідне зниження ВР ІМ на 41 % на терапії глімепіридом порівняно з лікуванням глібенкламідом ( $p < 0,05$ ). ВР ІМ на гліклазиді вірогідно не відрізнявся від ВР ІМ на глібенкламіді.

Вірогідного підвищення ВР фатального ІМ у пацієнтів, які отримували ПСС, порівняно з терапією метформіном не виявлено. Всередині групи ПСС вірогідної різниці у ВР фатального ІМ також не виявлено.

Отже, у пацієнтів, які отримували глібенкламід і гліклазид, був виявлений більш високий ризик розвитку ІМ порівняно з прийомом метформіну, проте вірогідного підвищення ризику фатального ІМ не виявлено. Глімепірид володіє меншим ВР ІМ порівняно з глібенкламідом.

Багатофакторний аналіз, який враховує одночасний вплив таких чинників, як вік, стать, наявність стенокардії, істотно не змінив наявне вірогідне підвищення ВР загальної смертності, ВР серцево-судинної смертності, ВР ГПМК, ВР фатального ГПМК і ВР ІМ, встановлене на ПСС порівняно з метформіном. У результаті проведеного аналізу виявлено, що в осіб, яким після діагностики ЦД 2-го типу призначені ПСС, відзначався більш високий ризик загальної і серцево-судинної смертності, ризик розвитку ІМ і ГПМК, а також смерті від ГПМК порівняно з пацієнтами, яким призначений метформін. При цьому збільшення ризику смерті від ІМ на ПСС було невірогідним.

Аналізуючи причини отриманих відмінностей, слід встановити, чи різниця є наслідком особливостей дії препаратів, чи хворі, що отримували ПСС, початково мали більш високі ризики смерті і розвитку ГПМК і ІМ. Відомо, що ризик загальної і серцево-судинної смертності підвищується з віком, також він вищий у чоловіків, ніж у жінок. Пацієнти, які отримували метформін, були молодшими, і частка чоловіків була дещо меншою, ніж у групі, які отримували ПСС.

Однак після стратифікації за віком і статтю ризик розвитку загальної і серцево-судинної смертності, ІМ і ГПМК, а також смерті від ГПМК залишився вищий на ПСС. Відомо, що наявність стенокардії підвищує ризик серцево-судинної смертності. Для виключення впливу на смертність наявності стенокардії була проведена стратифікація вибірки за частотою стенокардії. Проте це не вплинуло на розподіл ризиків у досліджуваних когортах осіб. АГ також є серйозним чинником ризику серцево-судинної смертності. Досліджувані групи не відрізнялися за відсотком хворих на АГ.

Тяжкість ЦД також впливає на підвищення ризиків смерті. Не маючи можливості визначити ступінь компенсації ЦД за рівнем HbA1c у всіх пацієн-

тів, характер перебігу ЦД оцінювали за часткою осіб, яким до лікування був доданий інсулін. Комбінація з інсуліном застосовувалася в групі пацієнтів на метформіні дещо рідше, ніж у хворих на ПСС.

Що стосується ХСН, то, на жаль, дані про її наявність в оперативних списках хворих на ЦД відсутні. Слід зазначити, що останніми роками є публікації, що свідчать про безпечність застосування метформіну при ХСН у хворих на ЦД 2-го типу [1]. Тому не можна виключити, що серед осіб, які отримували метформін у проведеному дослідженні, був певний відсоток із ХСН. Отже, у нас немає переконливих даних, що досліджувані когорти хворих початково відрізнялися за ризиками несприятливих клінічних результатів.

#### Висновки

1. Загальна виживаність аналізованої вибірки хворих на цукровий діабет 2-го типу за період спостереження становила 89,2 %. Найвищою вона була в групі, що лікувалася метформіном (95,8 %). Серед осіб, що отримували похідні сульфонілсечовини, найвища виживаність спостерігалася при прийомі гліклазиду (89,8 %), а найнижча – глімепіриду (86,6 %) та глібенкламиду (88,1 %) відповідно.

2. У хворих на цукровий діабет 2-го типу, що отримували препарати сульфонілсечовини як стартову терапію, через п'ять років після встановлення діагнозу, на підставі ретроспективного дослідження виявлені більш високі ризики: загальної і серцево-судинної смертності, ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу і ризик смерті від гострого порушення мозкового кровообігу, а також ризик розвитку інфаркту міокарда порівняно із стартовим лікуванням метформіном.

3. У хворих, що одержували гліклазид, глібенкламід і глімепірид, відносний ризик розвитку гострих порушень мозкового кровообігу був більший порівняно з метформіном, проте відносний ризик фатального гострого порушення мозкового кровообігу вірогідно вищий тільки при прийомі глібенкламиду і глімепіриду. Вірогідне зниження ризику фатальних гострих порушень мозкового кровообігу відзначалося у хворих на тлі прийому гліклазиду порівняно з глібенкламідом.

4. Вірогідного підвищення відносного ризику фатального інфаркту міокарда у хворих, що отримували похідні сульфонілсечовини, порівняно з терапією метформіном не виявлено. Всередині групи пацієнтів, що отримували похідні сульфонілсечовини, вірогідної різниці у відносному ризику фатального інфаркту міокарда також не виявлено.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є здійснення оцінки якості надання лікувальної допомоги хворим на ЦД шляхом скринінгу, а через три роки – рескринінгу діабетичних ускладнень для встановлення фактичної поширеності мікросудинних ускладнень та їх стадій.

#### Література

1. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 723-730.
2. Garduño-Díaz S.D. Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians / S.D. Garduño-Díaz, S. Khokhar // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 6-24.
3. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population / D.N. Juurlink, T. Gomes, B.R. Shah [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, № 12. – P. 1524-1528.
4. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia / R.G. McCoy, H.K. Van Houten, J.Y. Ziegenfuss [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 9. – P. 1897-1901.
5. Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study / L. Monesi, M. Baviera, I. Marzona [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 385-392.
6. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27) / R. Raman, A. Gupta, S. Krishna [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 123-128.
7. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus / E.T. Rhodes, L.A. Prosser, T.J. Hoerger [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 453-463.
8. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis / E.G. Wilmoth, C.L. Edwardson, F.A. Achana [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 2895-2905.

### РИСК ОБЩЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ, ОСНОВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА

*В.И. Паньків, Л.А. Хуторская*

**Резюме.** Проведено ретроспективное открытое когортное исследование на основании оперативных списков больных СД 2-го типа, находившихся на диспансерном учете в лечебно-профилактических учреждениях Закарпатской области. Больные СД 2-го типа, вошедшие в исследование, были разделены на группы в зависимости от типа получаемой терапии: метформин, гликлазид, глібенкламід и глімепірид. У больных СД 2-го типа, получающих препараты сульфонилсечовини в качестве стартовой терапии, через 5 лет после установления диагноза

выявлены более высокие риски общей и сердечно-сосудистой смертности, риск развития ОНМК и риск смерти от ОНМК, а также риск развития ИМ по сравнению со стартовым лечением метформином. На гликлазиде, глибенкламиде и глимепириде относительный риск (ОР) ОНМК был больше по сравнению с метформином, однако ОР фатального ОНМК достоверно выше только на глибенкламиде и на глимепириде. На гликлазиде по сравнению с глибенкламидом было отмечено достоверное снижение риска фатального ОНМК.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, лечение, риск общей и сердечно-сосудистой смертности

### RISK OF TOTAL AND CARDIOVASCULAR MORTALITY, MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON THERAPY CHOICE UPON MAKING A DIAGNOSIS

*V.I. Pan'kiv, L.A. Khutorska*

**Abstract.** The purpose of this research is studying the risk of the total and cardiovascular mortality rate as well as the risk of the development of myocardial infarction (MI) and acute disturbances of the cerebral circulation (ADCC) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), depending on the choice of a peroral sugar-reducing agent (PSRA) after making a diagnosis. A retrospective cohort study was undertaken on the basis of operative lists of type 2 DM patients, being on a dispensary registration at medical treatment – preventive facilities of the Transcarpathian region. The patients with type 2 DM were subdivided into cohorts, depending on the type of obtained therapy: with metformin, glyclazide, glibenclamide and glimepiride. Higher risks of the total and cardiovascular mortality rate, the risk of the development of ADCC and the risk of death from ADCC as well as the risk of the development of MI as compared to the starting metformin treatment were detected in patients with type 2 DM who received sulfonylurea drugs as starting therapy in 5 years after establishing the diagnosis. A relative risk (RR) of ADCC was higher with glyclazide, glibenclamide and glimepiride compared with metformin, however, a RR of fatal ADCC is considerably higher only with glibenclamide and with glimepiride. A reliable decrease of the risk of fatal ADCC was marked with glyclazide compared to glibenclamide.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, treatment, risk of total and cardiovascular mortality rate.

Ukrainian Scientific-Practical Centre of Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ukraine's MHP (Kyiv)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 80-85

Надійшла до редакції 08.01.2013 року

© В.І. Паньків, Л.А. Хуторська, 2013

УДК 615.015:612.393.1:616.12-007.42

*О.С. Пашинська*

### ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА ЕЛЕКТРИЧНУ СТАБІЛЬНІСТЬ ТА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС МІОКАРДА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У досліджах на щурах з експериментальною алкогольною кардіоміопатією встановлено, що вінборон (5 мг/кг в/м) так само, як і мілдронат (50 мг/кг в/м) та тіотріазолін (100 мг/кг), володіє кардіопротекторною дією. Це проявляється нормалізацією порогу фіб-

риляції шлуночків та вмісту іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Mg^{2+}$  у сироватці крові. За величиною даного ефекту вінборон не поступається препаратам порівняння.

**Ключові слова:** вінборон, алкогольна кардіоміопатія, мілдронат, тіотріазолін.

**Вступ.** Ще в 1975 р. у своїй резолюції Всесвітня асамблея охорони здоров'я звернула особливу увагу на серйозність проблеми зловживання алкоголем. У першу чергу, мова йде про збільшення поширеності пияцтва та алкоголізму серед населення багатьох країн світу і, особливо, в Європі [12]. На жаль, Україна належить до європейських країн не тільки за географічним розташуванням, а й за кількістю вживаного алкоголю. За статистикою, на кожного жителя України, у тому числі немовлят, вагітних і осіб літнього віку, доводиться близько 25 мл чистого алкоголю щодня. Якщо

виключити дітей і частину населення, що не вживає алкоголю, то цей показник збільшується вдвічі і сумарне споживання абсолютного алкоголю в Україні сягає 11-12 літрів на душу населення в рік (і це без обліку вживання сурогатів) [8].

Одним із тяжких ускладнень вживання алкоголю є розвиток алкогольної кардіоміопатії (АКМП). Відповідно до визначення ВООЗ, АКМП – захворювання міокарда, яке асоціюється з порушенням функції серця і зумовлено надмірним прийомом алкоголю. Алкогольна кардіоміопатія відноситься до різновиду дилатаційної кар-

діоміопатії, яка, за МКХ-10, виділена в окрему нозологічну форму. За даними Державного комітету статистики України, у нашій країні тільки за перше півріччя 2007 р. смертність від АКМП склала 183 на 100 000 населення. При цьому аналогічні показники смертності за той же період часу від дорожньо-транспортних пригод і в результаті інфікування ВІЛ склали 201 і 94 випадки на 100 000 населення відповідно [4].

Основою патогенезу АКМП є тривалий вплив алкоголю і його надзвичайно токсичного метаболіту ацетальдегіду на міокард [13]. В основі механізмів розвитку алкогольного ураження серця лежать: негативний вплив на метаболізм і енергозабезпечення клітини; пряма токсична дія на синтез білка; вплив на цитоскелет клітин; зміна процесів збудження і проведення в серцевому м'язі; зрив сполучення між збудженням і скороченням; порушення ліпідного обміну; вільнорадикальне пошкодження; іонний і гормональний дисбаланс (у першу чергу катехоламінів); токсична дія, зумовлена домішками важких металів, які використовувалися при виробництві спиртних напоїв (наприклад, кобальту); порушення мікроциркуляції.

У клінічних та експериментальних дослідках доведено, що алкогольна інтоксикація призводить до змін електрофізіологічних властивостей міокарда. Це сприяє виникненню порушень серцевого ритму аж до фібриляції, що може стати причиною раптової смерті. За даними [7], причиною раптової серцевої смерті людей молодого та середнього віку в 30 % випадків є алкогольна кардіоміопатія.

Терапія АКМП включає наступні напрямки: 1) припинення прийому алкоголю; 2) профілактика і лікування серцевої недостатності; 3) корекція метаболічних порушень, викликаних алкогольною КМП. Аналіз даних літератури свідчить, що лікування серцевої недостатності при АКМП мало відрізняється від лікування її іншої етіології. Принципи такої терапії детально розглянуті в чисельних рекомендаціях та відповідних посібниках [2, 6, 10]. Як засоби метаболічної терапії при різних видах кардіоміопатій використовують мілдронат та тіотріазолін [1, 9, 11]. Однак, як вважають більшість авторів, питання адекватної корекції порушень метаболізму, у тому числі і енергетичного, які супроводжують АКМП, залишається до кінця не з'ясованим. Нашу увагу привернув вітчизняний оригінальний препарат вінборон, широкий спектр фармакологічних властивостей якого вписуються в патогенез АКМП [3].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив вінборону, порівняно з мілдронатом та тіотріазоліном на електричну стабільність міокарда та електролітний баланс у сироватці крові щурів з експериментальною алкогольною кардіоміопатією для оцінки його кардіопротекторних властивостей.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 140 нелінійних щурах-самцях масою 180-230 г. Щури утримувались у стандартних умовах віварію ВНМУ при вільному доступі до води та їжі. Експериментальне токсичне алкогольне ураження серця моделю-

вали внутрішньошлунковим уведенням щурам 50 % етанолу (6 г/кг) протягом дев'яти тижнів [10]. Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

Тварин розподілили на п'ять груп: 1-ша група – інтактні; 2-га група тварини з АКМП без лікування; 3-тя, 4-та та 5-та групи – тварини з АКМП, ліковані вінбороном, мілдронатом та тіотріазоліном відповідно. Лікування експериментальної АКМП проводили окремо вінбороном (5 мг/кг/добу, в/м), мілдронатом (50 мг/кг/добу, в/м) та тіотріазоліном (100 мг/кг/добу в/о) у два прийоми впродовж двох тижнів, починаючи з 2-го дня після моделювання патологічного стану. Всі препарати досліджувались у терапевтично ефективних дозах, запозичених із літератури.

Електричну стабільність міокарда оцінювали за величиною порогу фібриляції шлуночків (ПФШ), яку викликали в наркотизованих тіопенталом натрію (80 мг/кг в/о) тварин прямокутним електричним імпульсом від електростимулятора ЕС-50-1 тривалістю 10 мс, який наносили в уразливий період ЕКГ (2-ге стандартне відведення). Визначення ПФШ починали з амплітуди стимулювального імпульсу 0,5 мА, яку збільшували на 0,5 мА до появи стійкої фібриляції шлуночків.

Концентрацію іонів калію і натрію в сироватці крові визначали за допомогою уніфікованого методу фотометрії полум'я на фотометрі ПАЖ – 3, а кількість магнію визначали за допомогою набору реактивів фірми «Лахема».

Статистичну обробку цифрових даних проводили методом варіаційної статистики с використанням t-критерія Стьюдента при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені досліді показали, що уведення щурам 50 % етанолу в дозі 6 г/кг протягом дев'яти тижнів призводить до статистично значимого зниження ПФШ у середньому на 54,5 % відносно інтактних тварин. У подальшому, після припинення уведення етанолу, у нелікованих тварин мало місце деяке вирівнювання вказаних показників, хоча вони і наприкінці експерименту статистично значимо відрізнялися від аналогічних показників інтактних щурів (рис. 1). Терапія АКМП вінбороном, так само як і мілдронатом та тіотріазоліном, сприяла більш швидкому відновленню ПФШ. Це було помітно вже через сім днів лікування. Так, в указаний період експерименту, на тлі вінборону, мілдронату та тіотріазоліну показник рівня ПФШ виріс порівняно з нелікованими тваринами на 69 %, 61 % та 70 % у середньому відповідно ( $p < 0,05$ ), залишаючись при цьому нижче рівня інтактних щурів. На 14-у добу експерименту ПФШ на тлі вінборону, мілдронату та тіотріазоліну статистично значимо перевищував величину даного показника не тільки тварин без лікування, але й інтактних щурів. Слід зауважити, що за ефективністю вінборон дещо переважав препарат порівняння мілдронат та зіставлявся з тіотріазоліном.

Порушення електричної стабільності міокарда на тлі моделювання алкогольної кардіоміопатії супроводжувалися суттєвим іонним дисбалансом: вміст  $K^+$  і  $Mg^{2+}$  у нелікованих тварин з АКМП знизився на 30 %, а концентрація  $Na^+$  – навпаки, підвищилася на 18 % у середньому відносно аналогічних показників у інтактних щурів (рис. 2).

Застосування препарату вінборон у тварин з АКМП зумовило позитивну динаміку електролітного балансу, що відмічалось уже через сім днів лікування. При цьому вінборон практично не поступався препаратам порівняння. Наприкінці курсової терапії вінбороном, мілдронатом та тіотриазоліном вміст  $K^+$  і  $Na^+$  у сироватці крові щурів з експериментальною АКМП практично не відрізнявся від аналогічних показників інтактних тварин, тоді як у групі нелікованих тварин ці по-

казники все ще статистично значимо відрізнялися від інтактних щурів. Відновлення порушеного вмісту іонів  $Mg^{2+}$  у крові тварин з АКМП на тлі терапії мілдронатом та тіотриазоліном порівняно з вінбороном проявило аналогічну тенденцію.

Аналізуючи отримані дані, можна відмітити, що експериментальна АКМП у щурів характеризується значним порушенням електричної стабільності міокарда, що проявляється зниженням порогу фібриляції. Однією з причин цього стану може бути іонний дисбаланс, на що вказує виявлене нами порушення концентрації іонів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ , у сироватці крові тварин з АКМП. Наше припущення збігається з точкою зору інших дослідників про значення електролітного дисбалансу у формуванні електричної нестабільності міокарда [5].

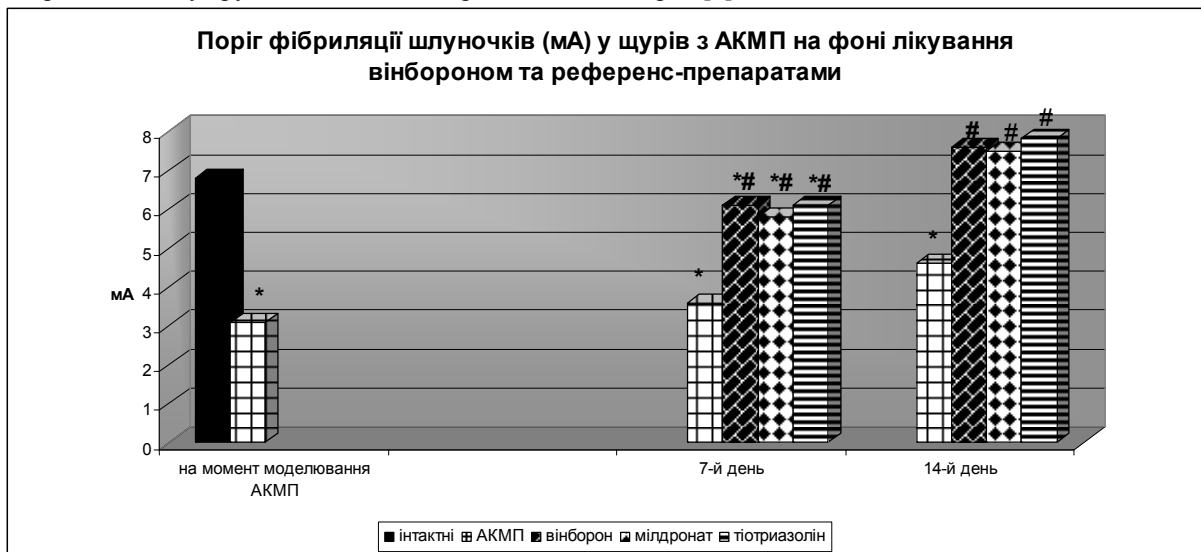


Рис. 1. Зміни електричної стабільності міокарда у щурів з АКМП і на тлі лікування

Примітка. 1.\* –  $p < 0,05$  відносно інтактних щурів; # –  $p < 0,05$  відносно щурів без лікування; АКМП – алкогольна кардіоміопатія

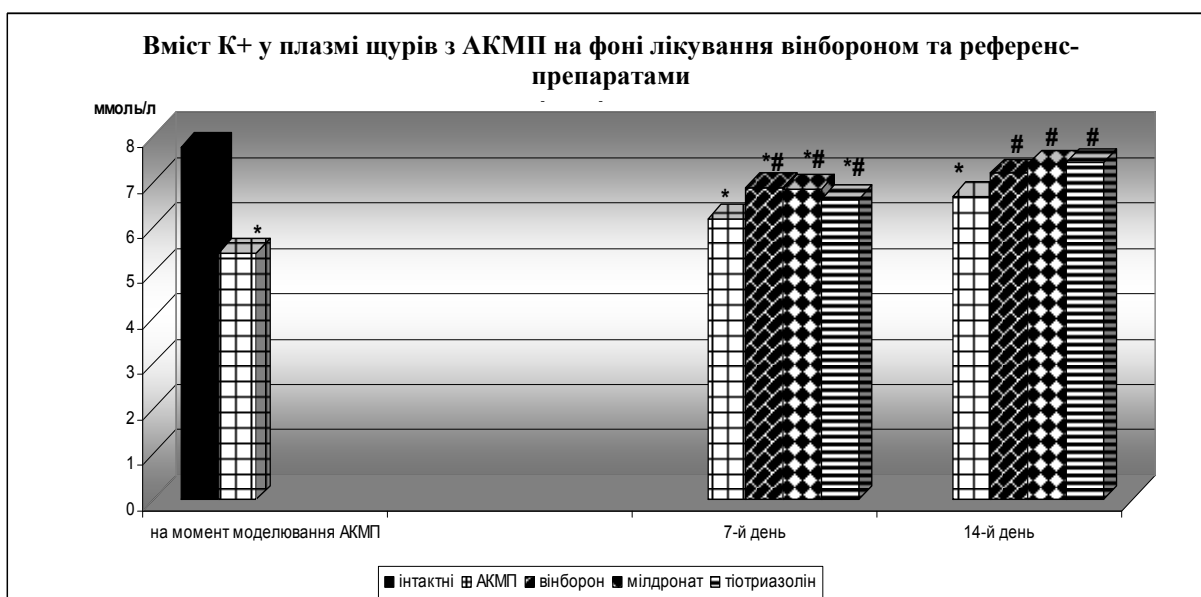


Рис. 2.А. Вміст іонів калію у щурів з АКМП і на тлі лікування

Примітка. 1.\* –  $p < 0,05$  відносно інтактних щурів; 2. # -  $p < 0,05$  відносно щурів без лікування; АКМП – алкогольна кардіоміопатія

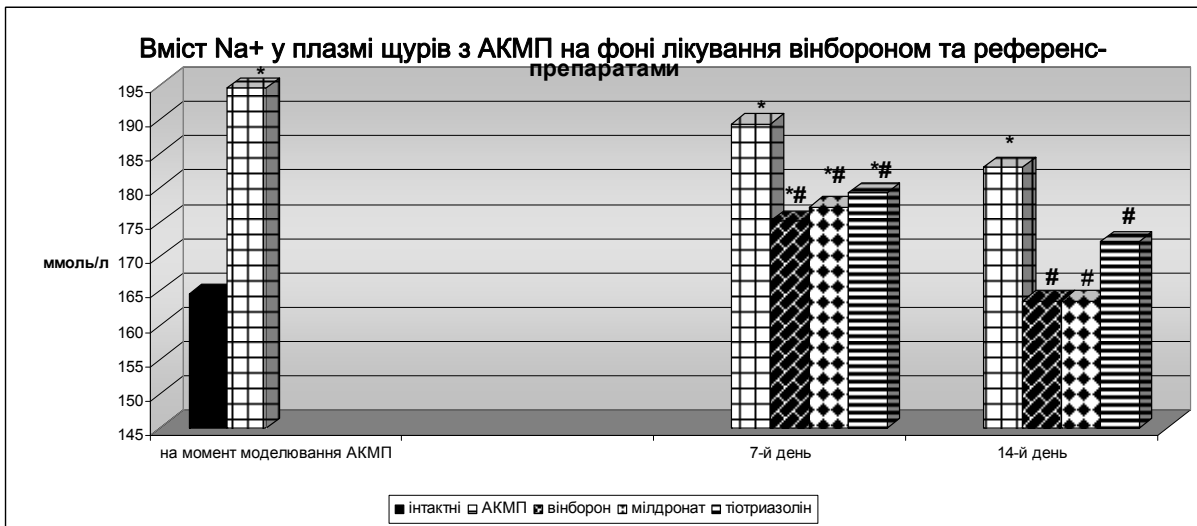


Рис. 2.Б. Вміст іонів натрію у щурів з АКМП і на тлі лікування

Примітка. 1.\* -  $p < 0,05$  відносно інтактних щурів; 2. # -  $p < 0,05$  відносно щурів без лікування; АКМП – алкогольна кардіоміопатія

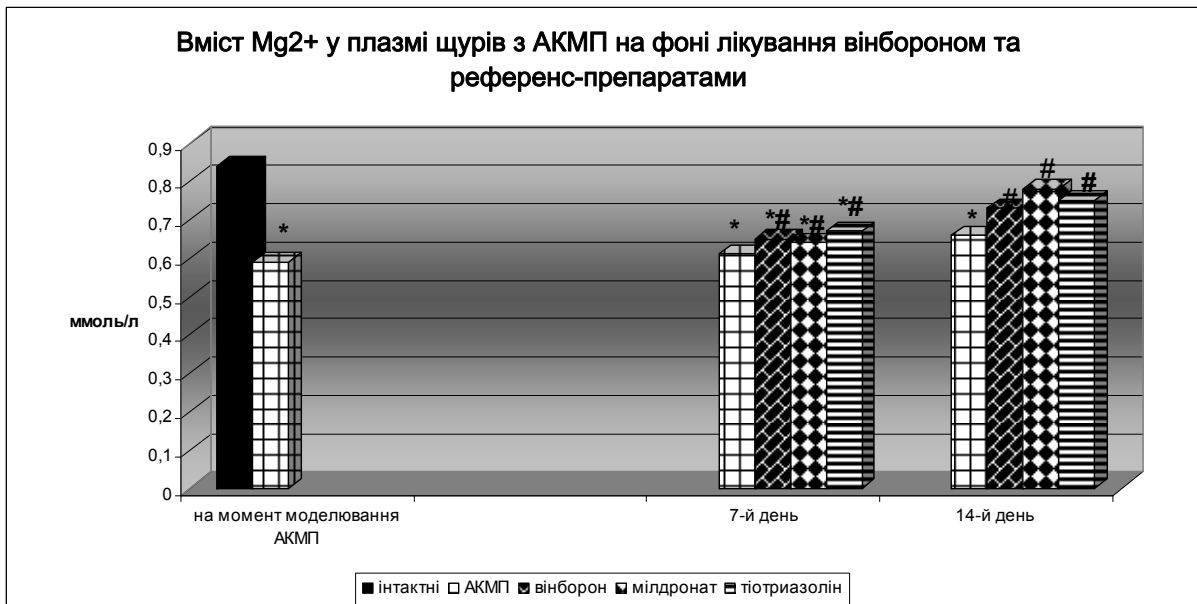


Рис. 2.В. Вміст іонів магнію у щурів з АКМП і на тлі лікування

Примітка. 1.\* -  $p < 0,05$  відносно інтактних щурів; 2. # -  $p < 0,05$  відносно щурів без лікування; АКМП – алкогольна кардіоміопатія

Біохімічні та біофізичні дослідження впливу етанолу на клітини різних органів дозволили ряду авторів прийти до висновку, що етанол, перш за все, пошкоджує сарколему, сприяючи підвищенню проникливості мембран, що призводить до порушення іонного балансу в клітинах, у тому числі і в кардіоміоцитах. У подальшому це веде до порушення злагожденості процесів збудження і скорочення, відбиваючись на біоелектричній активності міокарда [5].

За цих умов терапія вінбороном, так само як і референс-препаратами, сприяє відновленню електричної стабільності ураженого міокарда, підтвердженням чого є позитивна динаміка показника порогу фібриляції та нормалізація показників електролітного балансу. За величиною кардіопротекторної дії вінборон практично не поступа-

вся тіотриазоліну та мілдронату. Крім того, виявлений нами фармакорегульований ефект вінборону можна також пов'язати з його мультимодальними фармакологічними властивостями: антиоксидантною, протиішемічною, антиагрегантною, антигіпоксичною, протифібриляторною, здатністю стимулювати репаративні процеси тощо [3].

**Висновок**

Проведені дослідження показали, що вінборон володіє достатньо виразною кардіопротекторною дією при алкогольній кардіоміопатії.

**Перспективи подальших досліджень.** Вінборон робить перспективним подальші дослідження цього засобу як препарату вибору при лікуванні даного патологічного стану.



## Література

1. Амосова Е.М. Метаболическая терапия поврежденного миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.М. Амосова // Серия: "В помощь практическому врачу". – Вып. 2. – К: Б.и., 2000. – 10с.
2. Артемчук А. Ф. Клинические особенности и терапия сердечно-сосудистых нарушений при алкоголизме / А. Ф. Артемчук // Укр. кардиол. ж. – 2000. – № 4. – С. 68-71.
3. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями / Г.І. Степанюк, І.Л. Черешнюк, Н.Г. Степанюк [та ін.] // Вісн. Вінн. держ. мед. ун-ту. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 111-114.
4. Єрохін Ю.А. Ураження серця при хронічній алкогольній інтоксикації / Ю.А. Єрохін, Д.Ф. Хрїтін // 2012. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.mednet.com/publikac>
5. Капустин А.В. Значение изменений миокарда для судебно-медицинской диагностики смерти от алкогольной кардиомиопатии / А.В. Капустин // Суд.-мед. экспертиза. – 2004. – № 6. – С. 22-25.
6. Коваленко В.Н. Некоронарогенные болезни сердца / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай. – К.: МОРИОН, 2001. – 480 с.
7. Раптова смерть при алкогольній кардіоміопатії / А.І. Найда, В.М. Нартіков, Л.П. Ногач [та ін.] // Практ. мед. – 2002. – № 3. – С. 66-70.
8. Рябенко Д.В. Алкогольная кардиомиопатия / Д.В. Рябенко, Т.М. Корниенко // Укр. кардиол. ж. – 2010. – № 4. – С. 94-97.
9. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / [Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др.]. – Запорожье, 2005. – 146 с.
10. Эффективная терапия алкогольной кардиомиопатии в эксперименте / А.В. Лычакова, М.К. Шевчук, Т.Н. Саватеева [и др.] // VIII Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство". – М., 2001. – С. 587.
11. Cardiomyopathy: An Overview / R. Wexler, T. Elton, A. Pleister [et al.] // Am. Fam. Physician. – 2009. – Vol. 79, № 9. – P. 778-784.
12. Men T. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region / T. Men // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 960-964
13. Preedy V.R. Alcoholic muscle disease: features and mechanisms / V.R. Preedy, J.R. Salisbury, T.J. Peters // J. Pathol. – 1994. – Vol. 173. – P. 309-315.

## ВЛИЯНИЕ ВИНБОРОНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС МИОКАРДА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У КРЫС

*О.С. Пашинская*

**Резюме.** В эксперименте на крысах с алкогольной кардиомиопатией установлено, что винборон (5 мг/кг), так же как милдронат (50 мг/кг) и тиотриазолин (100мг/кг), обладает кардиопротекторным действием. Это проявляется нормализацией порога фибрилляции желудочков и уровня ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Mg^{2+}$  в плазме крови. По величине данного эффекта винборон не уступает препаратам сравнения.

**Ключевые слова:** винборон, алкогольная кардиомиопатия, милдронат, тиотриазолин.

## INFLUENCE OF VINBORON ON THE ELECTRICAL STABILITY AND ELECTROLYTE BALANCE OF THE MYOCARDIUM IN CASE OF EXPERIMENTAL ALCOHOL CARDIOMYOPATHY IN RATS

*O.S. Pashyns'ka*

**Abstract.** In experiments on rats with experimental alcohol cardiomyopathy it has been determined that vinboron (5 mg per kg), as well as mildronate (50 mg per kg) and thiotriazolone (100 mg per kg) exerts a cardioprotective action. It is manifested by a normalization of the heart ventricular fibrillation threshold and the blood level content of  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  ions. Vinboron does not yield to drugs of comparison as far as value of this particular effect is concerned.

**Key words:** vinboron, mildronate, thiotriazolone, alcohol cardiomyopathy.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 85-89

Надійшла до редакції 19.12.2012 року

УДК 616.31:618.2]-07

*П.В. Польовий***ПРОФІЛАКТИКА ТА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ  
РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ВАГІТНИХ**

Миколаївська обласна стоматологічна поліклініка

**Резюме.** У статті наведені дані щодо профілактики та діагностики стоматологічних захворювань у вагітних. Показано, що під час гестації рівень стоматологічної захворюваності суттєво зростає. Встановлено, що санітарно-просвітницька робота лікарів стоматологіч-

ної практики потребує широкого впровадження в жіночі консультації з метою профілактики та лікування захворювань ротової порожнини.

**Ключові слова:** вагітність, захворювання ротової порожнини, профілактика, діагностика.

**Вступ.** У результаті підвищення ризику виникнення та прогресування стоматологічних захворювань серед вагітних, останні складають особливу групу пацієнтів стоматолога. Дані літератури свідчать, що за фізіологічного перебігу вагітності карієс зубів діагностують у 91,4 % вагітних, захворювання пародонта – у 90,0 % випадків, гостре ураження карієсом раніше інтактних зубів – у 38,0 % осіб. Частота ураження зубів і розвиток гінгівітів у вагітних становлять від 45 до 65 % [2, 3, 8]. Часто гінгівіт є одним із перших проявів патології вагітності, який у 57-64 % випадків супроводжується гіперестезією твердих тканин зубів, а у 23-35 % – розвитком зворотної вогнищевої демінералізації емалі. У половини жінок «гінгівіт вагітних» спостерігається вже у першому триместрі гестації, тому можна стверджувати, що впродовж вагітності пародонтопатії безперервно прогресують [5, 6, 9].

Перебудова гормонального гомеостазу у вагітних сприяє змінам тону вегетативної нервової системи та судинним розладам тканин пародонта, внаслідок чого порушується обмін кальцію, виникають ендогенні гіповітамінози, розлади функції паразитоподібних залоз, що в кінцевому результаті призводить до розвитку гінгівітів. Тому перед лікарями стоматологічної практики постає низка завдань із забезпечення комплексу заходів щодо профілактики уражень тканин пародонта під час вагітності та після пологів [1, 4, 7].

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність профілактики захворювань ротової порожнини у вагітних.

**Матеріал і методи.** Використано медичні дані обстеження та лікування 186 вагітних у різні терміни гестації Миколаївської обласної стоматологічної поліклініки. Захворювання тканин пародонта діагностували за допомогою скринінг-методів. Результати обстеження заносили в первинний банк даних, моніторинг якого проводили щомісяця протягом усього періоду вагітності.

Окрім стандартного стоматологічного обстеження (формула зубів, стан слизової оболонки порожнини рота) проводили оцінку гігієни ротової порожнини вагітної, визначали обсяг навичок і знань вагітної з індивідуальної гігієни та профілактики захворювань пародонта і зубів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження показали, що профілак-

тично лікували зуби до настання вагітності 64 жінки (34,4 %), через гострий біль – 22 (11,8 %), від випадку до випадку – 31 (16,7 %), з метою прегравідарної підготовки – 11 (5,9 %), 58 (31,2 %) жінок не лікували зубів взагалі.

Під час перебігу вагітності стоматологічну допомогу отримували 98 (52,7 %) жінок, із них 58 (59,2 %) – у I триместрі, 29 (29,6 %) – у II триместрі, 11 (11,2 %) – у III триместрі вагітності.

При первинному огляді виявлено у 176 вагітних карієзні порожнини. Із них запломбовано за час санації 157 (89,2 %), у тому числі з приводу ускладненого карієсу – 7 (4,5 %). Кількість не запломбованих порожнин в 11 (6,3 %) осіб, які відмовилися від санації та вагітних, які не закінчили санації – 8 (4,5 %).

Із 17 (9,1 %) зубів, що підлягали видаленню за результатами первинного обстеження, під час санації видалено 8 (4,3 %). В осіб, які відмовилися від санації та її не закінчили, не видалено 9 (4,8 %) зубів.

Патологія ротової порожнини у вагітних супроводжувалася ускладненнями даної вагітності: анемія вагітних спостерігалася у 46 (24,7 %) жінок, токсикоз першої половини вагітності – у 53 (28,5 %) осіб, вегето-судинна дистонія – у 61 (32,8 %), загроза переривання вагітності у ранні і пізні терміни гестації – відповідно у 21 (11,3 %) та 16 (8,6 %) вагітних.

У результаті аналізу лікування патології ротової порожнини у вагітних встановлено, що ускладнення вагітності мають суттєвий вплив на виникнення патології ротової порожнини. Дослідження показали, що серед вагітних, що потребують санації, не всі звертаються за стоматологічною допомогою. Значну частку складають вагітні, яких на стоматологічному прийомі опановує почуття страху та психоемоційне напруження. Негативне ставлення пацієнток до лікування зубів пояснюється очікуванням і переживанням болю. Серед інших причин – побоювання за стан плода, страх інфікування, сумніви щодо токсичного впливу медикаментів на плід тощо.

Результати роботи з вагітними показали, що завершити санацію ротової порожнини вдається не всім вагітним. Серед основних причин була відмова від санації та неможливість її завершення внаслідок ускладненого перебігу вагітності та стаціонарного лікування вагітної.

Із 186 вагітних, які потребували санації порожнини рота, від останньої відмовилися 35 (18,8 %), з тих або інших причин – 25 (13,4 %) осіб через страх перед стоматологічним втручанням, 10 (5,4 %) осіб внаслідок негативного досвіду лікування у стоматолога ще до вагітності; 14 (7,5 %) осіб через побоювання, що стоматологічні втручання та їх наслідки вплинуть на здоров'я майбутньої дитини; 2 (1,1 %) пацієнтки відмовилися від санації через побоювання заразитися гепатитом В та С, туберкульозом, СНІДом тощо. Ще 10 (5,4 %) вагітних відмовилися від санації з інших причин: 6 (3,2 %) – через відсутність часу на відвідування стоматолога у зв'язку з роботою; 2 (1,1 %) – через переконання, що будь-які стоматологічні маніпуляції під час вагітності шкідливі; 2 (1,1 %) – у зв'язку з бажанням лікуватися у приватних стоматологічних установах із застосуванням сучасних пломбувальних матеріалів.

Таким чином, у профілактичній санації порожнини рота надзвичайну важливість має лікування акушерських ускладнень як у період планування сім'ї, так і впродовж гестації.

#### Висновки

Прегравідарна підготовка жінок потребує спільної роботи лікарів-акушер-гінекологів жіночих консультацій із стоматологами, що зумовлено раннім виявленням акушерської патології та захворювань ротової порожнини у вагітних.

Висока частка суб'єктивних відмов від санації ротової порожнини потребує посилення санітарно-просвітницької роботи серед вагітних.

#### Література

1. Организационные уровни и методы проведения санитарно-просветительной работы по стоматологическому гигиеническому воспитанию в женской консультации / Б.Р. Бахмудов, З.Б. Алиева, М.Г. Муртузалиев, М.Б. Бахмудов // Сборник научных трудов: Актуальные вопросы в стоматологии. – Махачкала, 2005. – С. 113-115.
2. Кобилянський А.М. Особливості гігієни ротової порожнини у вагітних жінок (огляд літератури) / А.М. Кобилянський, П.В. Польовий // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. XI, № 3 (41), Ч. 2. – С. 161-164.
3. Мазуркевич О.В. Некоторые показатели стоматологического статуса у беременных женщин: материалы VII Российского научного форума с международным участием. – М., 2005. – С. 169-170.
4. Орехова Н.С. Формирование взаимоотношений врача-стоматолога с беременными женщинами для профилактики и лечения заболеваний пародонта // Вестн. Смолен. Мед. академии. – 2007. – №2. – С. 28-31.
5. Орлова В.С. Дискуссия о роли микроорганизмов периодонтальных биотопов в недонашивании беременности инфекционного генеза / В.С. Орлова, Ю.И. Набережнев, С.П. Пахомов // Ж. акушерства и жен. болезней. – 2010. – Т. 59, № 2. – С. 58-64.
6. Сидельникова Л.Ф. Эффективность застосування індивідуальних засобів гігієни порожнини рота патогенетично спрямованої дії на етапах профілактики та лікування хворих на генералізований пародонтит / Л.Ф. Сидельникова, М.Ю. Антоненко // Современная стоматология. – 2007. – № 1. – С. 55-57.
7. Толмачева С.М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика / С.М. Толмачева, Л.М. Лукиных. – М., 2005. – 152 с.
8. Успенская О.А. Стоматология беременных / О.А. Успенская, Е.А. Шевченко, Н.В. Казарина. – Нижний Новгород, 2008. – 22 с.
9. Oral hygiene practices and dental service utilization among pregnant women / K.A. Bogges, D.M. Urlaub, K.E. Massey [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2010. – № 141. – P. 553-661.

## ПРОФИЛАКТИКА И ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ

*П.В. Полевой*

**Резюме.** В статье приведены данные профилактики и диагностики стоматологических заболеваний у беременных. Показано, что во время гестации уровень стоматологической заболеваемости существенно возрастает. Установлено, что санитарно-просветительная работа врачей стоматологической практики требует широкого внедрения в женские консультации с целью профилактики и лечения заболеваний ротовой полости.

**Ключевые слова:** беременность, заболевания ротовой полости, профилактика, диагностика.

## PREVENTION AND DIAGNOSTICS OF DISEASES OF THE ORAL CAVITY OF PREGNANT WOMEN

*P.V. Poliovyi*

**Abstract.** The paper presents data, dealing with the prevention and diagnostics of stomatological diseases in gravidas. It is demonstrated that the level of the stomatological morbidity grows significantly during gestation. It has been established

that health education of physicians of the stomatological practice requires an extensive introduction into maternity welfare clinics for the purpose of preventing and treating diseases of the oral cavity.

**Key words:** pregnancy, diseases of oral cavity, prevention, diagnostics.

Regional Stomatological Polyclinic (Mykolaiv)

Рецензент – доц. О.В. Митченко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 90-92

Надійшла до редакції 07.02.2013 року

© П.В. Польовий, 2013

УДК 576.3/3.7+579.246+616-008.847.9-092.4

*Ю.В. Поляченко, Е.М. Запольська, Р.В. Салютін*

## НАПРАВЛЕНА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, ЩО ВИДІЛЕНІ З ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України  
Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження з метою визначення можливості диференціювання стовбурових клітин, що виділені з жирової тканини за адипогенним напрямом.

Результати дослідження засвідчили про те, що клітини, які виділені з жирової тканини, здатні до специфічного диференціювання, а саме в остеогенному, хондрогенному та головне адипогенному напрямі, що є свідченням мультипотентності стовбурових мезенхімальних клітин жирової тканини.

Жирова тканина є альтернативним кістковому мозку джерелом мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин, які можуть бути використані для подальших досліджень із визначення можливості використання стовбурових клітин як захисту пересащеної, шляхом ліпофілінгу, аутологічної жирової тканини від тканинної резорбції.

**Ключові слова:** жирова тканина, стовбурові клітини, диференціація.

**Вступ.** Відкриття та подальше дослідження стовбурових клітин є одним із найголовніших відкриттів минулого століття. Найвідомішим джерелом стовбурових клітин є кістковий мозок, з якого було виділено мезенхімальні мультипотентні стовбурові клітини (ММСК). ММСК кісткового мозку вже декілька десятиліть використовуються в клінічній практиці [1, 2].

Однак труднощі із заготівлею кісткового мозку та отриманням з останнього достатньої кількості активних клітин (у тому числі і для проведення експериментальних досліджень) зумовлюють пошук нових альтернативних джерел стовбурових клітин [3].

В останні роки жирова тканина розглядається багатьма дослідниками як альтернативне джерело стовбурових клітин. Значна кількість активних клітин в одиниці об'єму жирової тканини та простота і безболісність процедури отримання анатомічного матеріалу (жирової тканини) зумовили значний інтерес дослідників та практичних лікарів [4].

Особливу цікавість викликає можливість використання стовбурових клітин у тому числі і тих, що виділені з жиру як системи клітинного захисту пересащеної, шляхом ліпофілінгу, аутологічної жирової тканини від тканинної резорбції [5].

Перспективність цього напрямку зумовлюється насамперед властивостями та характеристиками стовбурових клітин, а саме можливістю їх

диференціювання за різними напрямками клітинного розвитку, тобто мультипотентністю.

**Мета дослідження.** Визначити можливість диференціювання стовбурових клітин, що виділені з жирової тканини за адипогенним напрямом та наявність мультипотентних характеристик у виділених стовбурових клітин.

**Матеріал і методи.** Після евтаназії з інгвінальних ділянок мишей ліній FVB-Cg-Tg(GFP) 5Nagy/J (трансгенні за GFP) виділяли фрагменти підшкірної жирової клітковини.

Після обробки анатомічного матеріалу отримували клітинну суспензію, яку після фільтрування через клітинний фільтр із діаметром пор 70 мкм переносили в культуральні флакони з повним живильним середовищем із розрахунку  $0,12-0,15 \times 10^6$  клітин/см<sup>2</sup> культуральної поверхні.

Клітинні зразки культивували за стандартних умов, а саме в CO<sub>2</sub>-інкубаторі при температурі 37°C та зволоженій атмосфері з концентрацією CO<sub>2</sub> 5%. Субкультивування проводили при досягненні культурою 80-90% конфлюентності моношару. Суспензію клітин збирали і центрифугували протягом 5 хв при 200 g, отримуючи культуру стовбурових клітин.

Як відомо, мезенхімальні клітини, що виділені з кісткового мозку, мають мультипотентні властивості, а саме здатні до диференціювання за адипогенним, хондрогенним та остеогенним напрямками [6].

© Ю.В. Поляченко, Е.М. Запольська, Р.В. Салютін, 2013

Таким чином, із метою визначення мультипотентних властивостей клітин, що виділені з жирової тканини, вони були піддані направленому диференціюванню в адипогенному, хондрогенному та остеогенному нарямах, за умов *in vitro*.

Адипогенне диференціювання проводили шляхом висівання клітин, що виділені з жирової тканини в 6-ямковий планшет у концентрації  $5 \times 10^3/\text{см}^2$ .

Через 24-ге робоче живильне середовище замінювали на диференціальне живильне середовище, що складалося з DMEM-LG, 10 % FBS, 1 % антибіотика (Ceftriaxopum), 50 мкМ індометацину, 1 мкМ дексаметазону, 0,5 мМ IBMX.

Заміну диференціального живильного середовища проводили кожні 72 години, протягом 28 днів.

Протягом цього періоду спостерігали за зміною активності проліферації клітин, їх морфології, відмічали часові інтервали змін характеристик культури.

Через різні часові проміжки (до 21 доби культивування) моношар клітин промивали PBS, фіксували 2 % охолодженим розчином формальдегіду протягом 25-30 хв, повторно промивали PBS. Зафіксований моношар клітин забарвлювали за допомогою Oil Red O та гематоксилін-еозину.

Диференціювання отриманих клітин в остеогенному та хондрогенному напрямках індукували за модифікованими методиками Li та ін., 2009 р. і Matsuda та ін., 2005 р.

Для направленої остеогенної диференціювання клітини культивували протягом 2-3 пасажів і на стадії субконфлюентного моношару проводили заміну живильного середовища для культивування на остеоіндуктивне, яке складалося з живильного середовища DMEM-F12 (Sigma, США) з додаванням 7 % FBS, а також L-аскорбінової кислоти 2-фосфату (0,05мМ), дексаметазону (100нМ) та  $\beta$ -гліцерофосфату (10мМ).

Заміну даного середовища проводили кожні 3-4 дні. Загалом клітини перебували під впливом середовища для остеогенної диференціювання

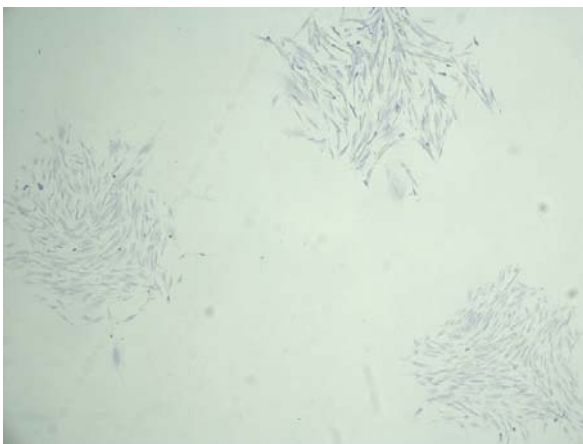


Рис. 1 Колонієутворення клітинами, що виділені з жирової тканини, забарвлення за методом Гімзи (зб. x 50)

протягом 28 днів за стандартних умов культивування.

Зафіксований моношар клітин забарвлювали за допомогою алізаринового червоного та за методом фон Косса для виявлення відкладень солей кальцію у позаклітинному матриксі, що є однією з ознак остеогенної диференціювання культури.

Для виявлення експресії лужної фосфатази, яка також є маркером остеогенної диференціювання клітин, на зафіксований моношар наносили розчин BCIP/NBT (Sigma, США) на 20-30 хв у захищеному від світла місці, відмивали дистильованою водою та оцінювали інтенсивність забарвлення.

Для хондрогенної диференціювання отримані клітини культивували протягом 2-3 пасажів і на стадії конфлюентного моношару проводили заміну живильного середовища для культивування на середовище для хондрогенної диференціювання, яке складалося з живильного середовища DMEM-HG (Sigma, США) з додаванням 7 % FBS, а також L-аскорбінової кислоти 2-фосфату (50мкг/мл), дексаметазону (39нг/мл), пірувату натрію (100мкг/мл), трансформуючого фактора росту- $\beta_3$  (TGF- $\beta_3$ , 10нг/мл) та інсуліноподібного фактора росту I (IGF-I, 100 нг/мл).

Тривалість перебування клітин під впливом хондрогенного середовища та умови культивування були аналогічні як і для клітин, що підлягали остеогенному та адипогенному диференціюванню. Зафіксований моношар клітин забарвлювали барвником на агрекан та колаген II типу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У клітинній культурі, що отримана шляхом обробки жирової тканини, виділяли три клітинні субпопуляції.

Першу субпопуляцію складали малі веретеноподібні клітини діаметром 10-15 мкм, які мали чітко виділене ядро та гомогенну цитоплазму.

Другий тип клітин – розміром до 40 мкм мали округлу форму з витягнутим цитоплазматичним відростком, темним ядром, яке було зміщене до клітинного краю, гетерогенною цитоплаз-



Рис. 2. Забарвлення на лужну фосфатазу культури клітин, що виділені з жирової тканини, 7-ма доба експерименту (зб. x 200)

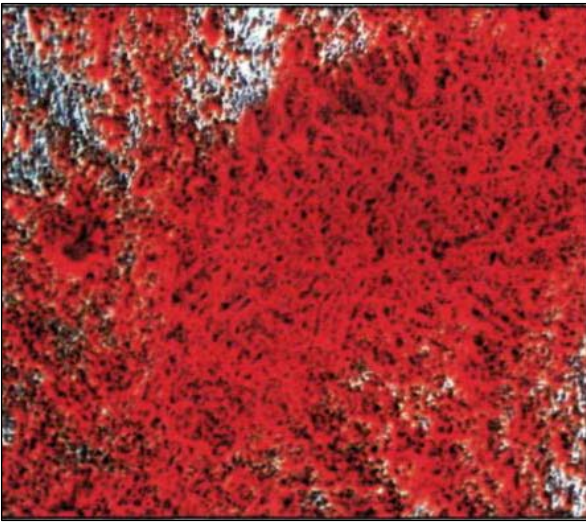


Рис. 3. Забарвлення Alizarin Red культури клітин, що виділені з жирової тканини, 28-ма доба експерименту (зб. х 200)

мою та підвищеною гранулярністю в ядерній ділянці.

У клітинній культурі домінували клітини розміром до 80 мкм, що містили значну кількість вакуолей та гранул.

Встановлено, що саме клітини зазначеної клітинної субпопуляції характеризувалися високою адгезивністю, колонієутворенням, генністю та здатні проліферувати в культурі більш ніж 72 рази (рис. 1).

Саме клітини третьої субпопуляції використовували в подальшому експериментальному дослідженні, а саме в направленому диференціюванні.

Встановлено, що культивування в остеогенному середовищі призводило до активації процесу остеодиференціювання.

Наприкінці першого тижня експерименту візуальних змін у морфології клітин не виявлено.

Однак активація процесу остеодиференціації підтверджується позитивним забарвленням індуктованих зразків на лужну фосфатазу (рис. 2).

При подальшому культивуванні клітинної культури (28-ма доба експерименту) фіксували формування мінеральних комплексів, що свідчило про подальшу остеодиференціацію клітин під впливом остеогенного живильного середовища.

Формування мінеральних комплексів визначали завдяки спеціальному методу забарвлення барвником Alizarin Red.

За допомогою барвника Alizarin Red виявляли остеобласти, що формували кісткову пластинку, забарвлювались у специфічний червоний колір, що є свідченням раннього етапу остеодиференціювання (рис. 3).

Більш пізніше остеодиференціювання клітин, що виділені з жирової тканини в остецити, підтверджувалося забарвленням за методом von Kossa.

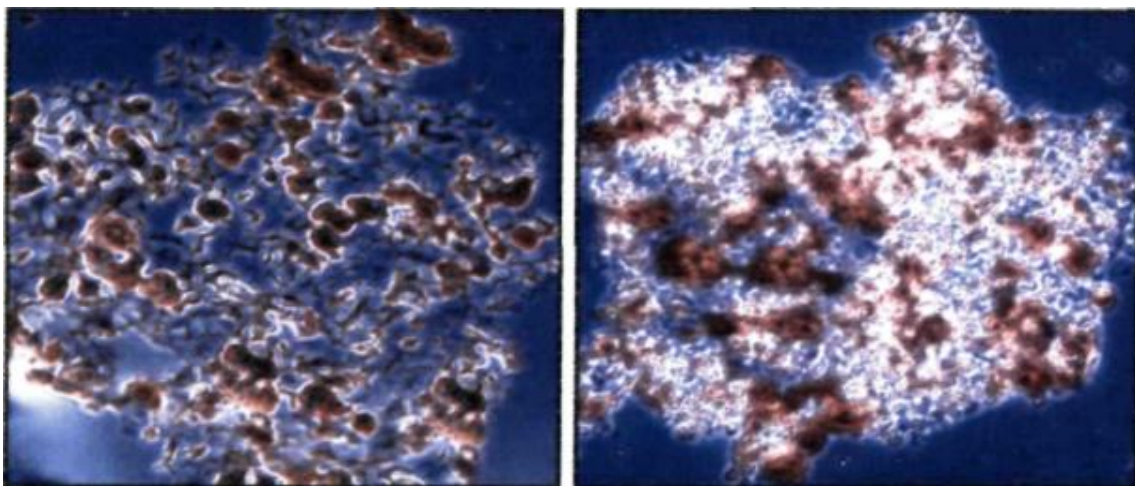
Специфічне забарвлення за методом von Kossa дозволило виявити наявність кальцифікованого матриксу та відповідну морфологію диференційованих клітин, що мали характерні вирости.

Морфометричний аналіз впливу індукційного, остеогенного живильного середовища на клітини, що виділені з жирової тканини, свідчив про те, що ефективність диференціювання клітин становила 68 %.

На 28-му добу експерименту, при внесенні клітин, що виділені з жирової тканини в хондрогенне живильне середовище, фіксували формування клітинних агрегатів, зміни морфології клітин та секрецію значної кількості позаклітинного матриксу.

Вплив індукції живильного середовища призводив до зміни клітиною своєї форми, а саме клітини набували сферичної форми.

Клітинне ядро зміщувалося до краю клітини, відмічалася характерна вакуолізація клітин, а



А

Б

Рис. 4. Хондрогенне диференціювання клітин, що виділені з жирової тканини, 28-ма доба експерименту (зб. х 200): А – забарвлення на агрекан; Б – забарвлення на колаген II типу

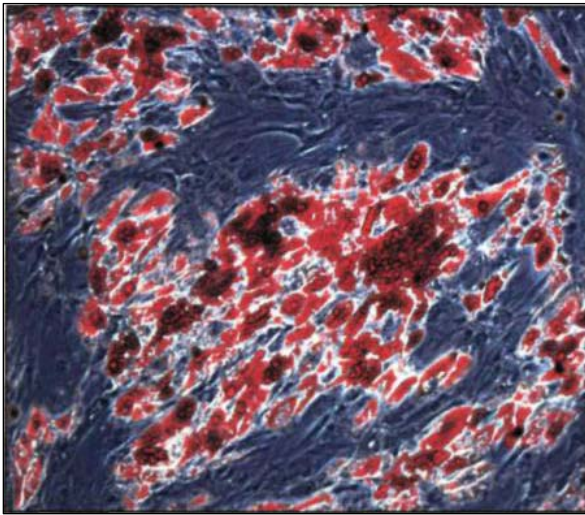


Рис. 5. Адипогенне диференціювання клітин, що виділені з жирової тканини, 28-ма доба експерименту (зб. х 200)

також наявність гелеподібного позаклітинного матриксу.

Подібні морфологічні перетворення клітин свідчать про набуття останніми характеристик клітин хрящової тканини, що підтверджувалося експресією цими клітинами основних маркерів хондрогенезу – колагену II типу та агрекану (рис. 4).

Культивування клітин, що виділені з жирової тканини в ангиогенному живильному середовищі, призводило до утворення в клітинах ліпідних вакуолей.

Цитоплазматичні вакуолі під час культивування мали тенденцію до злиття та утворення єдиного жирового включення, формуючи таким чином «кільце-печатку», яка є характерною для зрілих адипоцитів.

Клітинне ядро зміщується до периферії, а цитоплазма являє собою лише вузьку облямівку, а сама клітина набувала шароподібної форми.

Окрім того, у клітинах накопичувалися нейтральні жири, а самі клітини утворювали кластери адипоцитів.

Подібні морфологічні перетворення клітин свідчать про набуття останніми характеристик жирової тканини – адипоцитів, що підтверджувалося забарвленням Oil Red O та гематоксилином (рис. 5).

Таким чином, результати проведеного експериментального дослідження за умов *in vitro*, засвідчив, що клітини, які виділені з жирової тканини, за своєю морфологічною та культуральною характеристикою є мультипотентними мезенхімальними стовбуровими клітинами.

Отримана культура з жирової тканини мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин

у подальшому може бути використана для проведення другого етапу запланованих досліджень за умов *in vivo*.

### Висновки

1. Клітини третьої субпопуляції, що виділені з жирової тканини, характеризуються фібробластною морфологією, адгезивністю та здатністю до колонієутворення.

2. Клітини третьої субпопуляції, що виділені з жирової тканини, здатні до специфічного диференціювання, а саме в остеогенному, хондрогенному та, головне, адипогенному напрямках, що є свідченням мультипотентності стовбурових мезенхімальних клітин жирової тканини.

3. Жирова тканина є альтернативним кістковому мозку джерелом мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин.

**Перспективи подальших досліджень.** Простота та доступність отримання з жирової тканини (порівняно з кістковим мозком), мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин відкриває нові перспективи подальших досліджень у тому числі і клінічного характеру.

### Література

1. Current perspectives in therapeutic myocardial angiogenesis / T. Kinnaird, E. Stabile, S.E. Epstein [et al.] // J. Interv. Cardiol. – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 289-297.
2. Кирик В.М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине (обзор литературы) / В.М. Кирик, Г.М. Бутенко // Ж. Акад. мед. наук України. – 2010. – Т. 16, № 16. – С. 576-604.
3. Humpert P.M. Adult vascular progenitor cells and tissue regeneration in metabolic syndrome / P.M. Humpert, H. Eichler, A. Lammert // Vasa. – 2005. – Vol. 34, № 2. – P. 73-78.
4. Zuk P.A. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P.A. Zuk, M. Zhu, P. Ashjian // Mol. Biol. Cell. – 2002. – № 13. – P. 4279-4295.].
5. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives / V. Planat-Benard, J.S. Silvestre, B.Cousin [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 656-660.
6. Стромальные клетки предшественники жировой ткани: выделение, фенотипические и дифференцировочные свойства при монослойном культивировании / А.Ю. Петренко, Ю.А. Петренко, Н.Г. Скоробогатова [и др.] // Ж. Акад. мед. наук України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 354-365.

## НАПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Ю.В. Поляченко, Е.М. Запольская, Р.В. Салютин

**Резюме.** Проведено экспериментальное исследование с целью определения возможностей дифференциации стволовых клеток, выделенных из жировой ткани по ангиогенному направлению.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что клетки, выделенные из жировой ткани, способны к специфическому дифференцированию, а именно в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях, что является свидетельством мультипотентности мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани.

Жировая ткань является альтернативой костному мозгу, как источнику мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, которые могут быть использованы для дальнейших исследований по изучению возможностей использования стволовых клеток в качестве защиты пересаженной, путем липофилинга аутологической жировой ткани от тканевой резорбции.

**Ключевые слова:** жировая ткань, стволовые клетки, дифференциация.

## DIRECTED DIFFERENTIATION OF STEM CELLS THAT ARE ISOLATED FROM THE ADIPOSE TISSUE

*Yu. V. Poliachenko, E. M. Zapol's'ka, R. V. Saliutin*

**Abstract.** The authors have carried out an experimental study for the purpose of determining a possibility of differentiating stem cells that are isolated from the adipose tissue according to the adipogenic orientation. The results of the research were indicative of the fact that the cells isolated from the adipose tissue are of specific differentiation, namely, an osteogenic, chondrogenic and, above all, adipogenic orientation that is an evidence of the multipotency of the stem mesenchymal cells of the adipose tissue. The adipose tissue is an alternative source to the bone marrow of multipotent mesenchymal stem cells that can be used as a protection of transplanted autologous adipose tissue from resorption by lipofilling.

**Key words:** adipose tissue, stem cell, differentiation.

SI "National Institute of Surgery and Transplantology" Named after O.O. Shalimov of Ukraine's NAMS (Kyiv)  
Coordinating Center for Transplantation of Organs, Tissues and Cells of Ukraine's MHP

Рецензент – проф. Д.Б. Домбровський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 92-96

Надійшла до редакції 21.11.2012 року

© Ю.В. Поляченко, Е.М. Запольська, Р.В. Салютін, 2013

УДК 616-001.3/5-06:616-092.19-085.212]-092.9

*С.М. Придруга<sup>1</sup>, Р.М. Борис<sup>2</sup>*

## ПОРУШЕННЯ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В ПЕРІОД ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ПОЛІТРАВМИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

<sup>1</sup>ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського",

<sup>2</sup>ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України", м. Одеса

**Резюме.** Політравма в періоді пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується вираженими порушеннями гуморального імунітету, які проявляються збільшенням вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та імуноглобулінів класів А, М, G на 14-28-му доби експерименту. Застосування тіотриазоліну супроводжується меншим напруженням

гуморального імунітету, що супроводжувалося статистично достовірно нижчим вмістом у сироватці крові ЦІК, Ig A, M, G стосовно нелікованих тварин у всі терміни спостереження.

**Ключові слова:** політравма, гуморальний імунітет, тіотриазолін.

**Вступ.** Синдром поліорганної недостатності – типове ускладнення тяжкої механічної травми та травматичної хвороби (ТХ). В основі його розвитку лежить порушення кровотоку в мікроциркуляторному руслі з розвитком системної гіпоксії, у результаті чого відбувається активація цитокінової продукції клітинами моноцитарно-макрофагальної системи. Це, у свою чергу, призводить до значних порушень в імунній системі, в основному її пригнічення, наслідком чого стає розвиток нозокоміальних інфекцій [2].

Період пізніх проявів політравми (після 14 діб з моменту травми) характеризується активацією репаративних і відновних процесів. У цей період також реалізуються наслідки інфекційних ускладнень [3]. Однак особливості реагування

гуморальної ланки імунітету у відповідь на експериментальну політравму в період пізніх проявів ТХ вивчені недостатньо. Немає даних щодо корекції імунної відповіді тіотриазоліном – поліфункціональним препаратом, здатним нівелювати ряд патогенних механізмів, притаманних тяжкій травмі, у тому числі й порушення імунітету [8]. В умовах політравми доведений його позитивний ефект у період ранніх проявів політравми [4].

**Мета роботи.** З'ясувати особливості порушень гуморальної ланки імунітету в період пізніх проявів політравми та ефективність його корекції тіотриазоліном.

**Матеріал і методи.** В експериментах використано 54 нелінійних білих шурів-самців масою 200-220 г, які утримувалися в стандартних умо-



вах віварію. Усіх тварин розподілили на три групи: контрольну (6 інтактних тварин) та дві дослідних (по 24 тварини). У першій дослідній групі моделювали політравму й внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин в еквівалентній до основного лікувального препарату дозі; у другій дослідній групі моделювали політравму і проводили корекцію шляхом внутрішньочеревного введення тіотриазоліну фірми “Артеріум” (Україна) у вигляді 2,5 % розчину в дозі  $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [5]. Препарати вводили одноразово в один і той самий час у першій половині дня. Курс введення складав 7 днів: з 7-ї до 14-ї доби посттравматичного періоду.

Політравму моделювали в умовах тіопентало-натрієвого наркозу ( $40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ), дозованим ударом по кожному стегну спеціально розробленим пристроєм до досягнення перелому. Тварин умертвляли в умовах тіопентало-натрієвого знечулення шляхом тотального кровопускання з серця через 14, 21 і 28 діб після нанесення політравми, що відповідало періоду пізніх проявів травматичної хвороби [3].

У сироватці крові піддослідних тварин визначали концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G (Igg А, М, G) із застосуванням наборів реактивів “Human” (Німеччина) та концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методикою Ю.Я. Гриневича і співавт. (1981) [1]. Усі експерименти виконано із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006), а також згідно з “Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними” [7].

Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У відповідь на політравму (табл., рис. 1-4) на 14-ту добу суттєво вищим виявився вміст ЦІК та імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові. Стосовно контрольної групи величини даних показників виявилися більшими відповідно на 22,1, 63,5, 30,5 і 69,6 % ( $p < 0,001$ ).

На 21-шу добу відмічалось статистично достовірне збільшення величин досліджуваних показників гуморального імунітету. Стосовно 14-ї доби спостереження вміст у сироватці крові ЦІК збільшився на 58,6 % ( $p \leq 0,05$ ), Ig А – на 17,5 % ( $p \leq 0,05$ ), Ig М – на 5,3 % ( $p \leq 0,05$ ), Ig G – на 8,7 % ( $p \leq 0,05$ ).

На 28-му добу вміст у сироватці крові ЦІК статистично достовірно знижувався стосовно попереднього терміну спостереження – на 7,9 % ( $p \leq 0,05$ ), вміст Ig А та Ig М залишалися на попередньому рівні, а вміст Ig G суттєво підвищувався (на 12,7 %,  $p \leq 0,05$ ).

Таким чином, політравма у віддаленому періоді супроводжується вираженими порушеннями гуморального імунітету, які проявляються збільшенням вмісту в сироватці крові ЦІК та імуноглобулінів класів А, М, G на 14-ту добу експерименту з наступним збільшенням на 21-шу добу. На 28-му добу вміст ЦІК знижується, вміст Ig А, Ig М залишається на попередньому рівні, а вміст Ig G суттєво зростає.

Після застосування тіотриазоліну на 14-ту добу експерименту вміст у сироватці крові досліджуваних показників гуморального імунітету виявився статистично достовірно нижчим, ніж у нелікованих тварин: ЦІК – на 13,0 % ( $p < 0,001$ ), Ig А – на 23,1 % ( $p < 0,001$ ), Ig М – на 9,1 % ( $p < 0,01$ ), Ig G – на 36,0 % ( $p < 0,001$ ). Стосовно контрольної групи більшість показників гуморального імунітету були суттєво більшими ( $p < 0,05$ - $0,001$ ) за виключенням вмісту ЦІК, який мав лише тенденцію до більшої величини (на 6,3 %,  $p < 0,10$ ).

На 21-шу добу відмічалось статистично достовірне зростання досліджуваних показників порівняно з попереднім терміном спостереження: ЦІК – на 56,1 % ( $p \leq 0,05$ ), Ig А – на 28,7 % ( $p \leq 0,05$ ), Ig М – на 9,3 % ( $p \leq 0,05$ ), Ig G – на 50,1 % ( $p \leq 0,05$ ). Їх рівень у цей термін спостереження виявився істотно меншим, ніж у нелікованих тварин: відповідно на 14,4 % ( $p < 0,01$ ), 15,8 % ( $p < 0,001$ ), 5,6 % ( $p < 0,05$ ), 11,7 % ( $p < 0,01$ ).

На 28-му добу вміст у сироватці крові лікованих тварин ЦІК статистично достовірно знижувався стосовно попереднього терміну спостереження (на 31,2 %,  $p \leq 0,05$ ) й досягав рівня 14-ї доби спостереження. Аналогічно знижувався й вміст Ig А (на 23,4 %,  $p \leq 0,05$ ). У свою чергу, вміст у сироватці крові Ig М на 28-му добу в лікованих тварин теж знижувався стосовно 21-ї доби спостереження (на 17,4 %,  $p \leq 0,05$ ), проте ставав меншим від рівня 14-ї доби ( $p \leq 0,05$ ). Вміст у сироватці крові Ig G теж знижувався стосовно 21-ї доби (на 20,6 %,  $p \leq 0,05$ ), проте не досягав рівня 14-ї доби, залишався істотно вищим (на 19,1 %,  $p \leq 0,05$ ).

Всі досліджувані показники гуморального імунітету у тварин, які отримували тіотриазолін, на 28-му добу виявилися істотно меншими, ніж у нелікованих тварин: ЦІК – на 36,0 % ( $p < 0,001$ ), Ig А – на 32,4 % ( $p < 0,001$ ), Ig М – на 18,3 % ( $p < 0,001$ ), Ig G – на 37,6 % ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, застосування тіотриазоліну супроводжується меншим напруженням гуморального імунітету, що супроводжується статистично достовірно нижчим вмістом у сироватці крові ЦІК, Ig А, М, G стосовно нелікованих тварин у всі терміни спостереження періоду пізніх проявів ТХ.

Отримані результати свідчать про те, що в лабораторних тварин через 14 діб після перелому обох стегон не відмічається суттєвого зниження імунної відповіді: суттєво підвищеними залишається вміст імуноглобулінів та ЦІК. У подальшому привертає увагу суттєве збільшення Ig А – імуноглобуліну локалізованого переважно на

Таблиця

**Вміст ЦІК та імуноглобулінів I, M, G сироватки крові в динаміці періоду пізніх проявів травматичної хвороби (M±m)**

Показник	Умови досліджу	Контроль	Політравма		
			14-та доба	21-ша доба	28-ма доба
ЦІК, ум.од.	Не ліковані	88,67± 2,32	108,3±1,2***	171,8±2,7***	158,2±2,2***
	Тіотриазолін		94,25±1,54#	147,1±5,6***	101,2± 3,1**
p			<0,001	<0,01	<0,001
Ig A, г×л <sup>-1</sup>	Не ліковані	0,537± 0,023	0,878± 0,015***	1,032±0,022***	0,985± 0,035***
	Тіотриазолін		0,675± 0,011***	0,869±0,024***	0,666± 0,019***
p			<0,001	<0,001	<0,001
Ig M, г×л <sup>-1</sup>	Не ліковані	0,919± 0,008	1,199± 0,009***	1,263± 0,026***	1,205± 0,036***
	Тіотриазолін		1,090± 0,027***	1,192± 0,007***	0,984± 0,008***
p			<0,01	<0,05	<0,001
Ig G, г×л <sup>-1</sup>	Не ліковані	1,671± 0,051	2,834± 0,068***	3,081± 0,048***	3,473± 0,024***
	Тіотриазолін		1,814± 0,030*	2,722± 0,088***	2,161± 0,072***
p			<0,001	<0,01	<0,05

Примітка. 1. \*# – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; # – p<0,10); 2. p – достовірність відмінностей між показниками нелікованих і лікованих тіотриазоліном тварин; 3. ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

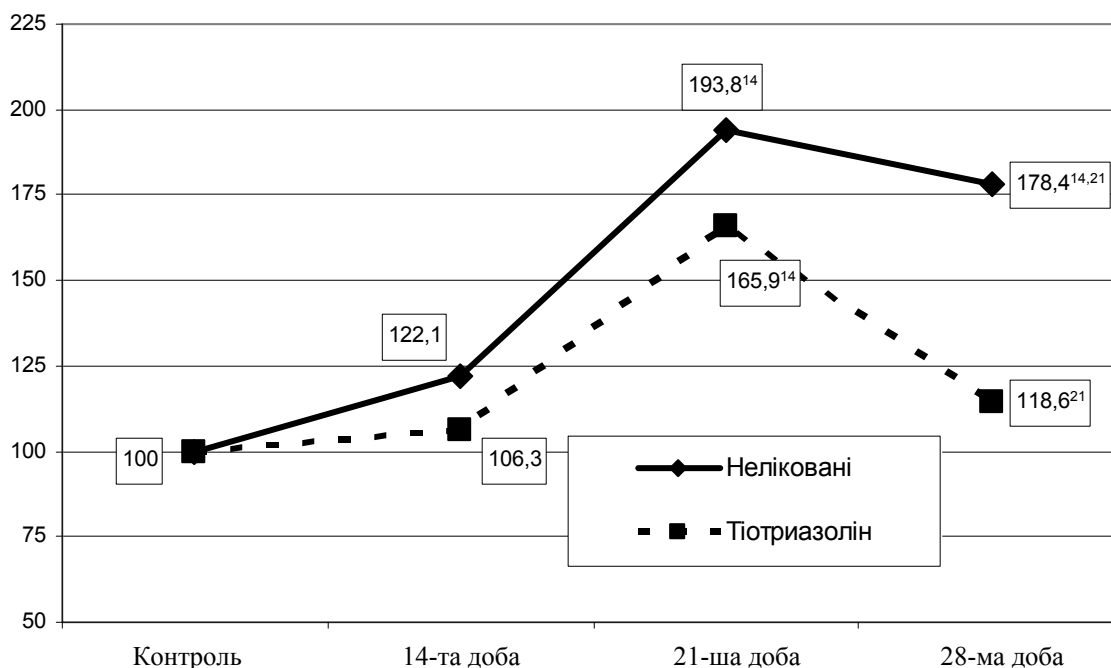


Рис. 1. Ступінь відхилення вмісту ЦІК у сироватці крові (у відсотках стосовно контролю) у період пізніх проявів травматичної хвороби та його корекція тіотриазоліном

(Тут і на інших рисунках:<sup>14,21</sup> – відмінність стосовно 14-ї і 21-ї доби спостереження статистично достовірна: p<0,05); ЦІК — циркулюючі імунні комплекси)

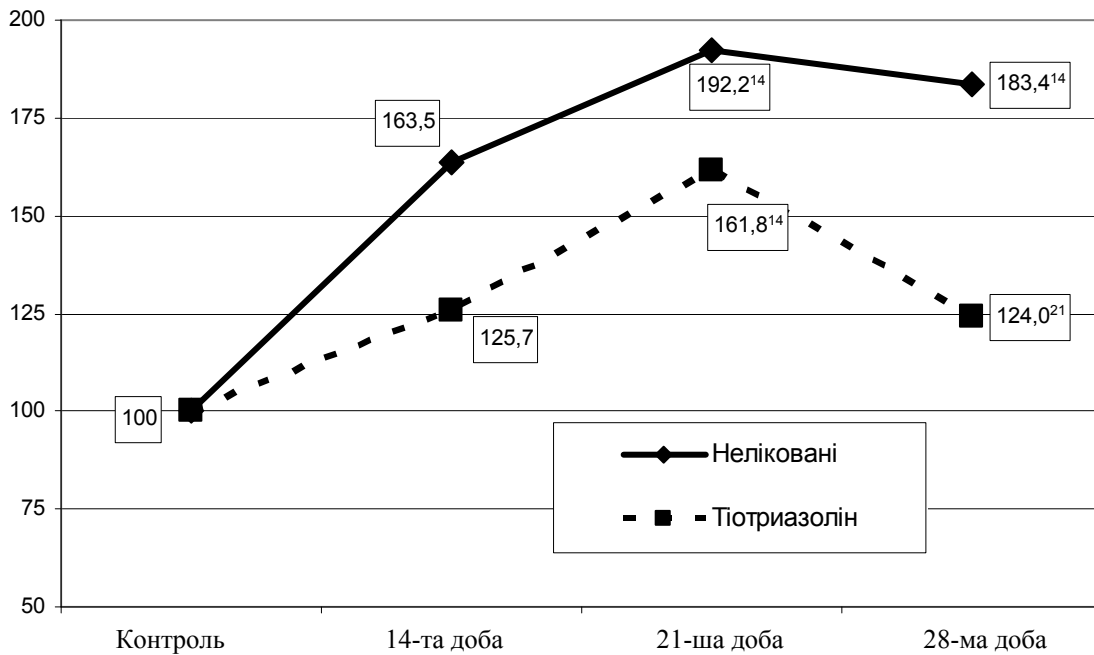


Рис. 2. Ступінь відхилення вмісту Ig A у сироватці крові (у відсотках стосовно контролю) у період пізніх проявів травматичної хвороби та його корекція тіотриазоліном

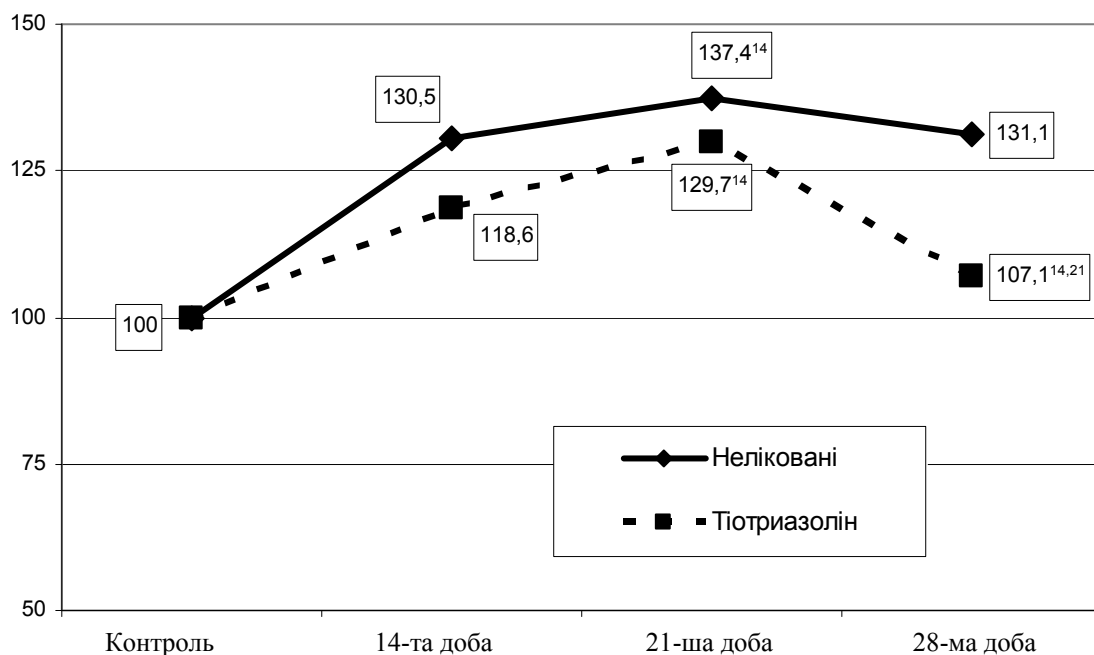


Рис. 3. Ступінь відхилення вмісту Ig M у сироватці крові (у відсотках стосовно контролю) у період пізніх проявів травматичної хвороби та його корекція тіотриазоліном

слизових оболонках, що вказує на можливість дисбактеріальних порушень на слизових оболонках, зокрема кишок, оскільки транслокація мікрофлори є одним із характерних ускладнень системної відповіді організму на запалення. Також стрімко збільшується до 28-ї доби вміст Ig G та з 21-ї доби зменшується вміст Ig M, що належить до характерних особливостей динаміки продуктивної фази синтезу антитіл. Привертає увагу також і феномен загострення, який має місце на 21-шу добу, що відповідає сучасним експериментальним даним щодо перебігу періоду пізніх проявів політравми [8]. Проте у всі терміни спосте-

реження вміст досліджуваних імуноглобулінів та ЦІК у сироватці крові істотно перевищує контрольний рівень, що вказує на істотне напруження імунної відповіді. У цих експериментальних умовах суттєво знижуються величини досліджуваних показників у всі терміни спостереження, менш вираженою є амплітуда відхилень в умовах загострення перебігу травматичної хвороби. Отриманий результат свідчить про корегувальний вплив тіотриазоліну, який, очевидно, реалізується через його антиоксидантну, мембранопротекторну, метаболічну, антигіпоксичну, антитоксичну дію, що дозволяє рекомендувати даний препарат у

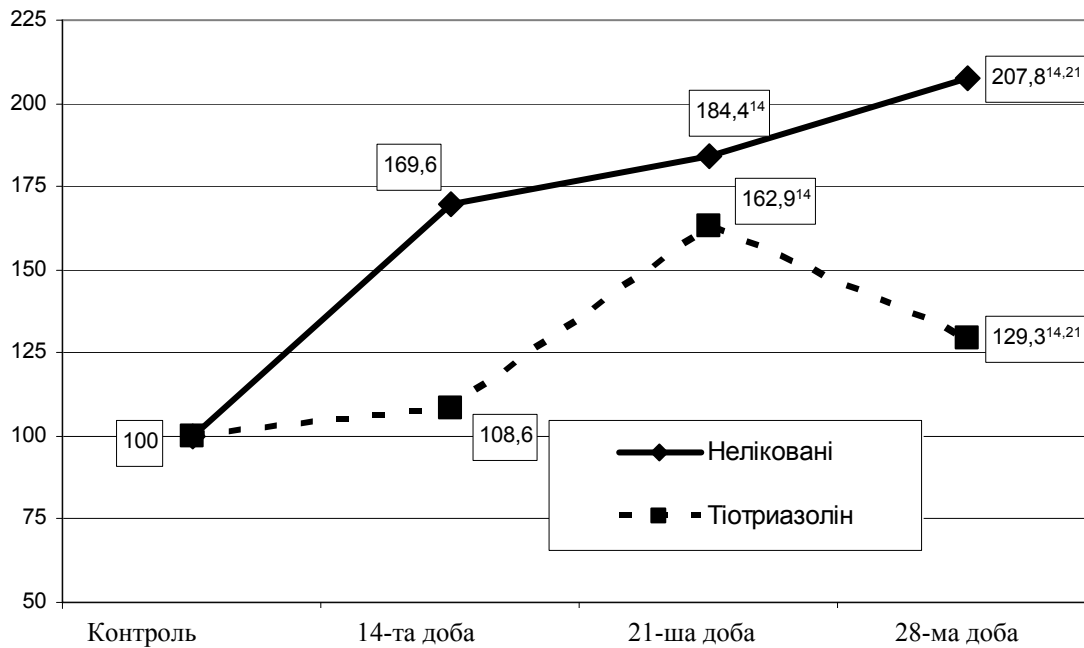


Рис. 4. Ступінь відхилення вмісту Ig G у сироватці крові (у відсотках стосовно контролю) у період пізніх проявів політравми та його корекція тіотриазолом

комплексній інтенсивній терапії травматичної хвороби.

#### Висновки

1. Політравма у періоді пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується вираженими порушеннями гуморального імунітету, які проявляються збільшенням вмісту в сироватці крові ЦІК та імуноглобулінів класів А, М, G на 14-ту добу експерименту з наступним збільшенням на 21-шу добу. На 28-му добу вміст ЦІК знижується, вміст Ig A, Ig M залишається на попередньому рівні, а вміст Ig G суттєво зростає.

2. Застосування тіотриазоліну супроводжується меншим напруженням гуморального імунітету, що супроводжувалося статистично достовірно нижчим вмістом у сироватці крові ЦІК, Ig A, M, G стосовно нелікованих тварин у всі терміни спостереження пізнього періоду проявів травматичної хвороби.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому необхідно дослідити ефективність тіотриазоліну з використанням інших експериментальних моделей політравми, що розширить доказову базу його ефективності на доклінічному рівні.

#### Література

1. Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.М. Алферов // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495.

- Дзюба Д.А. Особенности иммунного ответа у пострадавших с тяжелой политравмой / Д.А. Дзюба, И.Р. Малыш, Л.В. Згржебловская // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 1 (додаток). – С. 172-174.
- Ельський В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во “Новый мир”, 2008. – 140 с.
- Использование тиотриазолина в раннем периоде травматической болезни / В.Н. Ельський, С.В. Пищулина, М.С. Кишена [и др.] // Питання експерим. та клін. мед. – 2011. – Т. 1, вип. 15. – С. 110-112.
- Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 71-74.
- Козак Д. В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми / Д.В. Козак // Шпит. хірургія. – 2012. – № 2. – С. 50-52.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
- Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Запорожье, 2005. – 160 с.

**НАРУШЕНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ПЕРИОД ПОЗДНИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ***С.М. Придруга, Р.Н. Борис*

**Резюме.** Политравма в период поздних проявлений травматической болезни сопровождается выраженными нарушениями гуморального иммунитета, которые проявляются увеличением содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов классов А, М, G на 14-28-ые сутки эксперимента. Применение тиотриазолина сопровождается меньшим напряжением гуморального иммунитета, что сопровождается статистически достоверно низким содержанием в сыворотке крови ЦИК, Ig А, М, G относительно нелеченных животных во все сроки наблюдения.

**Ключевые слова:** политравма, гуморальный иммунитет, тиотриазолин.

**A VIOLATION OF THE HUMORAL COMPONENT OF IMMUNITY DURING THE PERIOD OF LATE MANIFESTATIONS OF WOUND DYSTROPHY AND ITS CORRECTION BY THIOTRIAZOLINE***S.M. Prydruha, R.M. Borys*

**Abstract.** Polytrauma during the period of late manifestations of wound dystrophy is accompanied by marked disturbances of the humoral immunity, manifested by an increasing content of blood serum circulating immune complexes (CIC) and immunoglobulin of classes A, M, G in serum on the 14th-28th day of the experiment. The application of thiotriazoline is accompanied by a lesser tension of humoral immunity, which was accompanied by a statistically significantly lower blood serum content of CIC, Ig A, M, G, regarding untreated animals during all periods of observation.

**Key words:** polytrauma, humoral immunity, thiotriazoline

SHEE "State Medical University Named by I.Ya. Gorbachevsky" (Ternopil),  
SM "Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine Ministry of the Health of Ukraine" (Odesa)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 96-101

Надійшла до редакції 04.02.2013 року

© С.М. Придруга, Р.М. Борис, 2013

УДК 616-092.4:612.356:591.4

*Р.В. Салютін, Д.Б. Домбровський, С.С. Паляниця, В.А. Шаблій,  
Р.М. Борис, Г.С. Лобинцева, О.В. Буслович*

**ЗМІНИ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КАПІЛЯРІВ ТА ГІСТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ІШЕМІЗОВАНОЇ ТА ІНТАКТНОЇ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ IN VIVO**

Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України

**Резюме.** Досліджена в експерименті ультраструктура ендотеліальних клітин капілярів та гістологічна структура м'язової тканини на різних етапах після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки.

Доведено, що за умов ішемії стовбурові клітини фетальної печінки стимулюють процеси ангиогенезу, а

при трансплантації в інтактну м'язову тканину гемопоетичні стовбурові клітини диференціюються в тканинні макрофаги, загалом не порушуючи структури м'язової тканини.

**Ключові слова:** гемопоетичні стовбурові клітини фетальної печінки, електронна мікроскопія, гістологія.

**Вступ.** Одним із перспективних напрямів лікування хворих на облітеруючі та оклюзійні захворювання периферичних артерій кінцівок, яким із цілої низки причин виконати реконструктивно – відновні оперативні втручання на судинах неможливо, є застосування клітинних технологій [3, 5].

В останні роки в клінічну практику увійшли методи клітинної терапії, які ґрунтуються на застосуванні аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку. Однак широке клінічне використання стовбурових клітин кісткового мозку проблематичне, оскільки процедура їх отримання достатньо складна, а в результаті вдається отримати

мати мезенхімальні клітини з низьким потенціалом трансдиференціювання [1, 4].

Альтернативним джерелом активних та, що достатньо важливо, плюропотентних стовбурових клітин є тканини ембріофетального походження, а особливо фетальна печінка. Гемопоетичні стовбурові клітини фетальної печінки (ГСКФП) мають значний, однак, на сьогодні мало досліджений, потенціал клітинної диференціації [2].

Проведені наукові дослідження вказують на можливості диференціювання стовбурових клітин фетальної печінки адипогенним, хондрогенним та остеогенним шляхами, але всі ці дослідження проводились *in vitro* із додаванням до середовищ, на яких культивувалися клітини певних факторів, що стимулювали розвиток диференціації в зазначеному напрямку.

Дослідження потенціалу диференціації *in vivo* в експерименті, з використанням різних створених умов, дозволяє спрогнозувати можливі напрями клітинної диференціації та обґрунтувати практичне застосування методу клітинної трансплантації.

**Мета дослідження.** Визначити, з використанням методів електронної мікроскопії та гістологічного дослідження, особливості впливу на процес ангиогенезу трансплантації гемопоетичних клітин фетальної печінки за умов експериментальної ішемії кінцівки та при уведенні клітин в інтактну м'язову тканину.

**Матеріал і методи.** Експериментальна робота виконана з використанням 30 нелінійних білих щурів, що знаходились у стандартних умовах віварію. Середня маса щурів – 375,0±8,0 г, вік – 6,0±1,2 місяця.

Оперативні втручання виконувалися під кетаміновим наркозом, у стерильних умовах. Після закінчення експериментальних досліджень та забору матеріалу на дослідження тварини виводились із експерименту шляхом передозування наркозу. Тварини були розподілені на дві групи, по 15 тварин у кожній групі.

I група (дослідна) – щури, яким на третю добу змодельованої ішемії проведено трансплантацію ксеногенних стовбурових клітин: гемопо-

етичні клітини фетальної печінки людини 6-8 тижнів гестації з фенотипом CD 34<sup>+</sup>, CD 38<sup>-</sup>, CD 45Ra<sup>low</sup>, CD 71<sup>low</sup> (кількість КУО-ГМ 140.0x10<sup>3</sup>), виробництва Харківського інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України.

Моделювання ішемії тканин кінцівки в щура проводилося за методом Т.А.Князевої – перев'язуючи загальностегнову артерію та вену [5]. За даними, ішемічні прояви виражені вже на 3-4-ту добу після моделювання. Клітини в дозі 3-5x10<sup>6</sup> вводили через шприц (голка 22 G 0/5) підфасціально смужкою по медіальній поверхні ішемізованого стегна.

II (контрольна) група – тварини, у яких не була змодельована ішемія, а гемопоетичні клітини фетальної печінки вводили в інтактні м'язи медіальної поверхні стегна.

У всіх тварин після закінчення терміну дослідження (на 7, 14-ту та 25-ту добу) була взята біопсія м'язової тканини по медіальній поверхні стегна (на боці проведення експерименту), після чого застосовані електронно-мікроскопічні та гістологічні методи дослідження отриманих біоптатів.

Електронно-мікроскопічне дослідження виконували за загальноприйнятою методикою, на базі відділу патоморфології НІХТ ім. О.О.Шалімова. Зрізи, завтовшки 40-60 нм, отримували на ультратомі УМП-3(Росія) та вивчали в електронному мікроскопі ТЕСЛА БС-500(Росія).

Гістологічне дослідження виконували на базі лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії акушерства та гінекології» АМНУ. Застосована методика забарвлення гематоксилін-еозином давала загальну уяву про тканинну структуру, дозволяла виявити усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури. Забарвлення біоптатів пікрофуксином, за методом Ван-Гізон, дозволило нам дослідити динаміку змін сполучної тканини.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У біоптатах м'язової тканини тварин дослідної групи на 7-му добу після трансплантації спостерігалися первинні ознаки неангіогенезу, про що свідчила наявність молодих ендотеліоцитів із різним ступенем зрілості цитоплазматичних органел.

Нові ендотеліоцитоподібні клітини мали збільшене ядро, чіткі структури цитоплазматич-

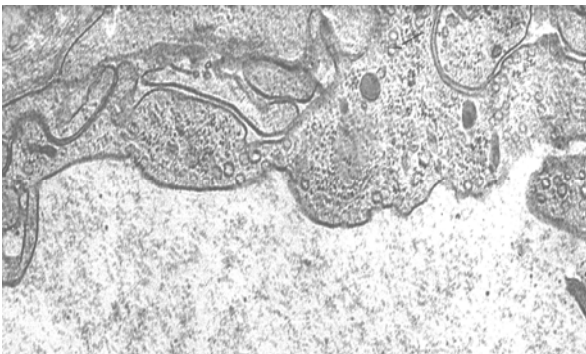


Рис. 1. Дослідна група, 7-доба після клітинної трансплантації. Фрагмент ендотеліоцита неокапіляра з піноцитозними бульбашками та наявністю гранул Вейбеля – Палладе. x 20000

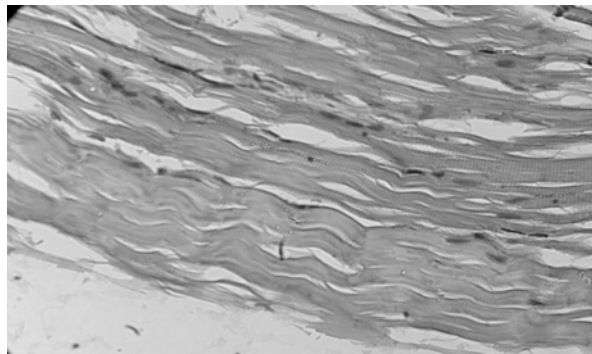


Рис. 2. Дослідна група, 7-доба після клітинної трансплантації. Структура м'ясопучка без змін. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Об.10; Ок. 20

ного матриксу, вільні рибосоми та поодинокі піноцитозні везикули.

У цитоплазмі виявлялися мітохондрії з нормальною щільністю, контрастним профілем зернистої ендоплазматичної сітки, мікротрубочки, множинні рибосоми та тільця Вейбеля-Палладе, які є маркерами неоангіогенезу (рис. 1).

У деяких клітинах відмічалась активація пластичних процесів, про що свідчила гіпертрофія та гіперплазія елементів ендоплазматичного ретикулу-

ма, пластинчастого комплексу, наявність множинних поліморфних везикул та вакуолей.

Структура первинних неокапілярів, що формуються, характеризувалася мозаїчністю, що свідчить про їхню поліфункціональність. З одного боку, це зумовлено наявністю високо диференційованих ендотеліоцитів із відносно вираженими ознаками зрілості, з іншого – збереженням пластичних властивостей, що вказує на участь у процесах формування неомікросудин.

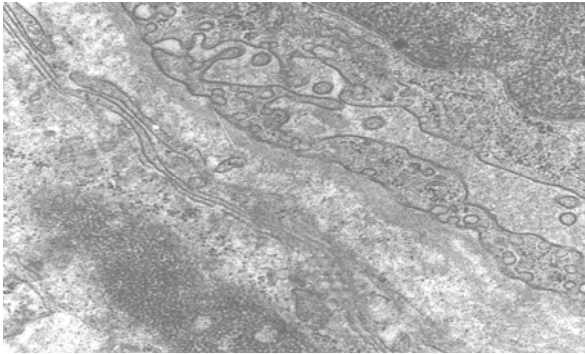


Рис. 3. Контрольна група, 7-ма доба після трансплантації ГСКФП. Цитоплазматичні органи функціонально активного ендотелію з чітко вираженою базальною мембраною. Структура останньої з ділянками просвітлення та лізису (праворуч знизу) x 15000

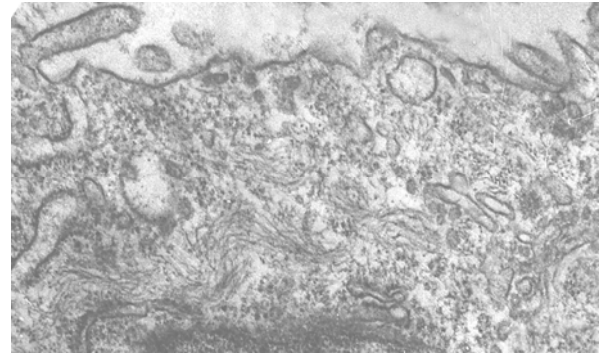


Рис. 4. Дослідна група, 14-та доба після трансплантації ГСКФП. Фрагмент ендотеліоцита з вираженими ознаками диференціювання та функціональної активності. x 22000

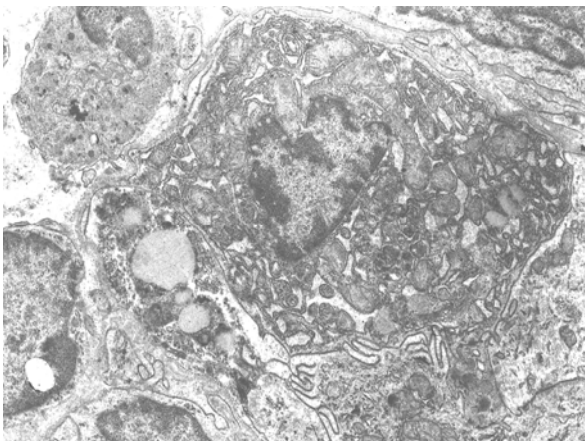


Рис. 5. Контрольна група, 14-та доба після трансплантації ГСКФП. Зона клітинної проліферації та диференціювання. Велика клітина в центрі – макрофаг, по периферії котрого низько диференційовані клітини, нагадуючи стовбурові. x 15000

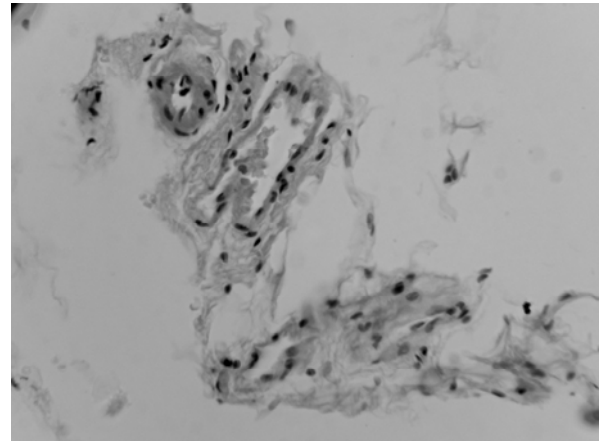


Рис. 6. Контрольна група, 14-та доба після клітинної трансплантації. Міосимпласт, переваскулярної активації макрофагів та гістоцитів. Забарвлення пікрофуксином за методом Ван-Гізона. Мікрофотографія. Об.10, Ок. 20

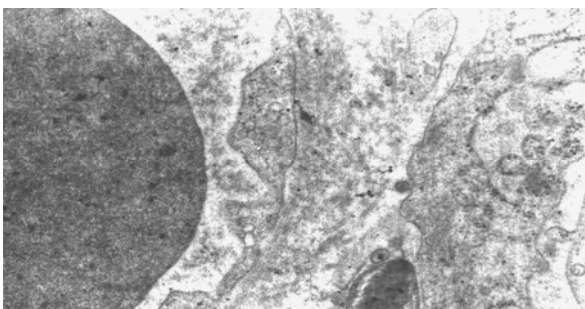


Рис. 7. Дослідна група, 25-та доба після клітинної трансплантації. Неокапіляр, утворений із молодих ендотеліоцитів, у просвіті еритроцит. x 20000

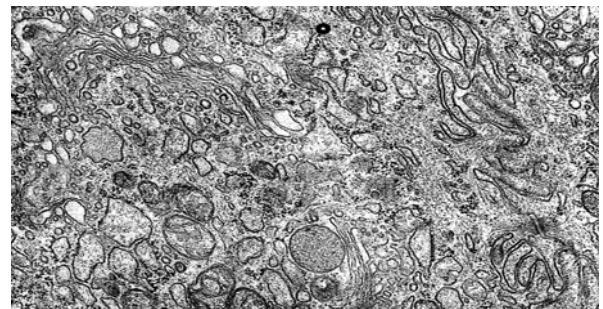


Рис. 8. Контрольна група, 25-та доба після клітинної трансплантації. Помірної щільності матрикс цитоплазми макрофага з органами. Зверху зліва пластинчастий комплекс. x 25000

Дані проведеного гістологічного дослідження свідчили, що на 7-му добу після трансплантації ГСКФП у міопласті мали місце мозаїчні зміни – переважала кількість незмінених структур, які відповідали тканинним характеристикам неушкодженої м'язової тканини (рис. 2).

Гранулярна ендоплазматична мережа ендотеліоцитів представлена у вигляді внутрішньоклітинних каналів або цистерн, у цитоплазмі реєстрували пов'язані з мітохондріями рибосоми.

Пластинчастий комплекс представлений плоскими цистернами та маленькими бульбашками. Розширення цистерн пластинчастого комплексу або його редукції не спостерігалось. Аналіз гістологічних препаратів м'язового симпласта на 7-му добу експерименту виявив звичайну (не змінену) структуру м'язових волокон, вогнища міосимпласта без особливостей.

У біоптатах м'язової тканини тварин дослідної групи на 14-ту добу експерименту виявлялися первинні неокапіляри, які склалися із світлих, набряклих ендотеліоцитів. Перекапілярний простір був розширеним, містив матеріал низької електронної щільності та колагенові волокна, а також незрілі клітини – молоді ендотеліоцити. Останні мали збільшене ядро та цитоплазму, котра містила піноцитозні везикули й тісно прилягала до базальної мембрани.

Значна кількість ендотеліоцитів мала ущільнений матрикс із достатнім числом везикул, мультивезикулярних тілець, вільних рибосом та полісом, потовщених мікроворсинок, мікрофіламентів, мікротрубочок та цистерн, що свідчило про мітотичну та функціональну активність (рис. 4).

На 14-ту добу експерименту ультраструктура ендотеліоцитів капілярів щурів контрольної групи, порівняно із 7-ю добою дослідження, не змінювалась. Лише на деяких ділянках внаслідок скупчення хроматину втрачалася двоконтурність мембрани.

Але на електроннограмах були відмічені зони проліферації недиференційованих клітин, які склалися з незначної кількості клітин, що нагадували молоді ендотеліоцити та значної кількості макрофагів (рис. 5).

Гістологічна картина біоптатів м'язової тканини особливо не змінювалась, однак необхідно відмітити наявність вогнищ переваскулярної активності макрофагів та гістоцитів (рис. 6).

Наприкінці дослідження у тварин першої (дослідної) групи, спостерігалась інтенсифікація процесів ангиогенезу з активним формуванням молодих ендотеліоцитів та некапілярної сітки (рис. 7).

Люмінальна поверхня ендотеліальних клітин мала значну кількість відростків, що збільшувало площу структур, які забезпечують трансендотеліальний транспорт.

Цитоплазматичний матрикс із дещо зниженою електронною щільністю містив вільні рибосоми, а вздовж внутрішньої поверхні клітинної

мембрани розташовувалися множинні мікроворсинки.

Чисельні піноцитозні бульбашки розташовувалися переважно поблизу внутрішньої поверхні цитоплазматичної мембрани. Виявлялась значна кількість мікрофібрил та мікрофіламентів. Частина піноцитозних бульбашок збільшувалась у розмірах та утворювала великі вакуолі.

У той же час аналіз представлених електроннограм другої групи свідчив про значне зростання (порівняно з 14-ю добою експерименту) кількості недиференційованих макрофагів.

Значною мірою макрофаги виглядали набряклими, у них розташовувалися деструктивно змінені мітохондрії, вакуолі, мікротрубочки та мікрофіламенти. Пластинчастий комплекс складався з дещо розширених цистерн та вакуолей. У цитоплазмі траплялася значна кількість фібрилярних та мієлінових утворень, ліпофусцину та дрібно нідзрюватих вакуолярних структур. Рівень складчастості ядерної мембрани макрофагів незначно коливався.

Були наявні пори ядерної оболонки, котрі поєднували вміст цитоплазми та нуклеоплазми. Окрім того, у цитоплазмі були наявними пучки найтонших цитоплазматичних волоконць, мультивезикулярні тільця, везикули різного розміру та ліпідні вкраплення. Пластинчастий комплекс, як правило, був представлений плоскими цистернами та дрібними бульбашками. Розширені цистерни пластинчастого комплексу або його редукція траплялися рідко (рис. 8).

Місцями в мікрофібрилярних масах спостерігалися збережені пучки більш – менш паралельних фібрил та колагенових волокон із нечіткими контурами, а структури з домішками аморфної речовини значно переважали за об'ємом кількості волокнистих структур.

У випадку трансплантації ГСКФП в інтактну м'язову тканину, де відсутнє ішемічне ураження клітин та біологічно активні речовини, які притаманні даному патологічному процесу, трансплантовані клітини активно перетворюються на активно функціонуючі макрофаги. Структурно-функціональні характеристики ендотеліальних та м'язових клітин у ділянці трансплантації не змінювались.

### Висновки

1. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки людини в ішемізовану м'язову тканину щура призводить до активності процесів ангиогенезу.

2. Перспективним вбачається дослідження методу клітинної трансплантації, а саме введення стовбурових клітин фетальної печінки, у комплексному лікуванні хворих з ішемією кінцівок.

3. Трансплантовані стовбурові клітини в неуряжену ішемією м'язову тканину не змінюють її гістологічної структури та ультраструктури ендотеліоцитів капіляра, а перетворюються на макрофаги.



**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного експериментального дослідження свідчать про те, що трансплантація ГСКФП в ішемізовану м'язову тканину призводить до індукції процесів ангиогенезу - появи не-ендотеліоцитів та формування первинної некапілярної сітки.

#### Література

1. Князева Т.А. Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т.А. Князева // Вестн. Акад. мед. наук СССР. – 1974. – № 12. – С. 3-8.
2. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман. – Черновцы: Золоті литаври, 2004. – 505 с.
3. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia / M. Albers, M. Romiti, F.C. Brochado-Neto [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2006. – № 43 (3). – P. 498-503.
4. Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity / M.D. Delp, P.N. Colleran, M.K. Wilkerson [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 5, № 4. – P. 278-299.
5. Laissy J.P. Imaging of the lower limb arteries: when, how and why? / J.P. Laissy, J.M. Pernes // J. Radiol. – 2004. – № 85. – P. 845-850.

### ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ КАПИЛЯРОВ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ И ИНТАКТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO

*Р.В. Салютин, Д.Б. Домбровский, С.С. Паляница, В.А. Шаблій,  
Р.Н. Борис, Г.С. Лобынцева, Е.В. Буслович*

**Резюме.** Изучена в эксперименте ультраструктура эндотелиальных клеток капилляра и гистологическая структура мышечной ткани на разных этапах после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток фетальной печени.

Доказано, что в условиях ишемии стволовые клетки фетальной печени стимулируют процессы ангиогенеза, а при трансплантации в интактную мышечную ткань гемопоэтические стволовые клетки дифференцируются в тканевые макрофаги, при этом не разрушая структуру мышечной ткани.

**Ключевые слова:** гемопоэтические стволовые клетки фетальной печени, электронная микроскопия, гистология.

### CHANGES OF THE CAPILLARY ENDOTHELIOCYTES AND THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF ISCHEMIZED AND INTACT MUSCULAR TISSUE UPON TRANSPLANTING HEMOPOIETIC STEM CELLS OF THE HUMAN FETAL LIVER IN AN EXPERIMENT IN VIVO

*R. V. Saliutin, D. B. Dombrovs'kyi, S. S. Palianytsia, V. A. Shablii,  
R. M. Borys, H. S. Lobyntseva, O. V. Buslovych*

**Abstract.** The ultrastructure of the endothelial cells of the capillaries and the histological structure of the muscular tissue at different stages after transplanting hemopoietic stem cells of the fetal liver has been investigated in an experiment. It has been corroborated that under the conditions of the ischemia the stem cells of the fetal liver stimulate the processes of angiogenesis, whereas upon being transplanted into the intact muscular tissue the hemopoietic stem cells differentiate into tissue macrophages, without disturbing the structure of the muscular tissue in general.

**Key words:** hematopoietic stem cells of fetal liver, electron microscopy, histology.

Coordinating Center of Transplanting Organs,  
Tissues and Cells of Ukraine's Ministry of Health Protection (Kyiv)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 101-105

Надійшла до редакції 17.10.2012 року

УДК 616.248-071-053.2

С.І. Сажин

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ІЗ РАННІМ ТА ПІЗНІМ ДЕБЮТОМ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведені результати клінічної ефективності базисного лікування дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. Встановлено, що пацієнти з фенотипом раннього початку бронхіальної астми мали вищий ризик не досягнути контролю над симптомами захворювання (співвідношення шансів – 6,0) та

загострень (співвідношення шансів – 2,7) порівняно з дітьми, у яких хвороба розпочалася після шести років.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, фенотипи, базисна терапія.

**Вступ.** Сучасна стратегія лікування бронхіальної астми (БА) полягає в досягненні та втриманні контролю над симптомами захворювання, що досягається завдяки тривалому застосуванню протизапальних препаратів. Згідно із сучасними міжнародними та вітчизняними настановами, які регламентують принципи базисного лікування персистувальної БА, «золотим стандартом» терапії вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) [1]. Проте в більшості пацієнтів повний контроль БА на тлі стандартних режимів лікування не досягається [2]. Відсутність достатнього ефекту запропонованих схем базисної терапії дозволяє розглядати БА не як одну нозологію, а як групу астматичних захворювань або фенотипів [3]. Фенотипи астми зумовлюють різноманітну відповідь на лікування, прогноз, схильність до впливу навколишнього середовища [4]. Це призводить до збільшення в останні роки кількості наукових досліджень, присвячених виявленню можливих фенотипів та субфенотипів БА [5, 6], та відповідно більш широкому застосуванню індивідуалізованого підходу до діагностики, лікуванню та профілактики захворювання [7].

Залежно від дебюту появи симптомів БА виділяють три фенотипи: транзиторний ранній візінг (розпочинається у віці до трьох та минає до шести років життя), ранній персистувальний візінг (дебют симптомів спостерігається в дошкільному віці), астма пізнього початку (захворювання розпочинається після шестирічного віку). Незважаючи на подібність персистувальних фенотипів, діти з раннім початком БА більш схильні до рецидивних інфекцій та екземи, їм притаманна обтяженість родоводу atopічними захворюваннями по лінії батька. Натомість астма пізнього початку характеризується переважанням жіночої статі [8]. Ймовірно, що й ефективність базисної терапії серед пацієнтів із даними фенотипами буде відрізнятися. Таким чином, актуальним представляється визначення ефективності контролювального лікування дітей, хворих на БА, з різними фенотипами залежно від часу дебюту захворювання.

**Мета дослідження.** Оцінити клінічну ефективність базисної протизапальної терапії в дітей,

хворих на персистувальну бронхіальну астму, з різними фенотипами залежно від часу дебюту захворювання для покращення індивідуалізованого підходу до лікування.

**Матеріал і методи.** На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 50 дітей, хворих на бронхіальну астму. Критеріями входження в дослідження вважали: вік дитини від 6 до 17 років, діагностовану персистувальну БА, використання базисних лікарських засобів упродовж не менше останніх трьох місяців, наявність інформаційної згоди батьків та дітей. Критеріями невходження слугували: вік до 6 та старше 18 років; інтермітуюча БА, активне куріння більше десяти цигарок на день, тривалість захворювання менше трьох місяців, використання препаратів, які могли б вплинути на результати досліджень, діти-сироти, наявність уроджених вад розвитку бронхів та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Групоформувальною ознакою вважали вік манифестації симптомів БА, залежно від якого сформовано дві групи спостереження. До першої (I) групи увійшло 25 пацієнтів, у яких перші епізоди захворювання спостерігалися до трірічного віку, другу (II) клінічну групу сформували 25 школярів, у яких поява симптомів БА відмічалася після шести років життя.

Загальноклінічна характеристика пацієнтів груп порівняння наведена в таблиці 1.

За тяжкістю хвороби та супутньою алергічною патологією вірогідних відмінностей не спостерігали. В обох групах спостереження переважали пацієнти з тяжкою персистувальною БА (76,0±8,5 % та 68,0±9,3 % у I та II клінічних групах відповідно,  $P_{\phi}>0,05$ ). У більшій частині дітей груп спостереження відмічали наявність інших проявів atopії (52,0±9,9 % у пацієнтів із раннім дебютом БА та 60,0±9,8 % у школярів, у яких захворювання манифестувало після шести років життя,  $P_{\phi}>0,05$ ).

Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

Рівень контролю БА вивчали за частотою клінічних ознак захворювання (денні та нічні

симптоми, наявність обмежень фізичної активності, кількість використання швидкодіючих  $\beta_2$ -адреноміметиків, частота загострень), а також за анкетною з клінічно-інструментальної оцінки. Даний опитувальник містить сім запитань, які відображають симптоми хвороби (кожне питання оцінювалося від 0 до 4 балів) та показники функції зовнішнього дихання – ОФВ<sub>1</sub> та ПОШ. Десять і нижче балів дозволяли ідентифікувати контрольовану БА, 11-16 балів асоціювали з частковим, а вище 17 балів – із неконтрольованим варіантом БА.

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки взаємного впливу основних чинників неконтрольованої БА використовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта кореляції за методом Спірмена. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків, співвідношення шансів (СШ), із визначення їх 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Для оцінки ефективності лікування визначали зниження абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР), мінімальної кількості пацієнтів

(МКП), яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату [9].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Незважаючи на прийом ІГКС дітьми обох груп спостереження впродовж трьох останніх місяців, спостерігали наявність загострень, які потребували госпіталізації до профільного відділення. Серед пацієнтів I клінічної групи частота загострень була дещо нижчою і становила  $32,0 \pm 9,3$  %, серед школярів із фенотипом БА пізнього початку –  $56,0 \pm 9,9$  %,  $P_{\phi} > 0,05$ . Додатковий ризик загострень серед пацієнтів із фенотипом БА пізнього початку становив 24,0 %, відносний ризик – 1,54 та коливався в межах 95 % ДІ від 0,82 до 2,90, при співвідношенні шансів – 2,70 (95 % ДІ 0,85-8,57). Отже, пацієнти з маніфестацією симптомів БА після шестирічного віку мали у 2,7 рази більше шансів бути госпіталізованими до стаціонару з приводу загострення захворювання.

Частота основних симптомів БА у пацієнтів груп порівняння наведена на рисунку 1.

Атрибутивний ризик наявності більше одного епізоду денних симптомів упродовж тижня у школярів із фенотипом БА раннього початку відносно пацієнтів, у яких симптоми захворювання маніфестували після шести років, становив 28,0 %, відносний ризик (1,44, 95 % ДІ 0,40-5,17)

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M $\pm$ m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Хлопчики, %	Міські мешканці, %	Середній вік, роки
Перша група	25	72,0 $\pm$ 9,0	32,0 $\pm$ 9,3	11,36 $\pm$ 0,67
Друга група	25	80,0 $\pm$ 8,0	44,0 $\pm$ 9,9	12,78 $\pm$ 0,66
$P_{t,\phi}$		>0,05		

\*

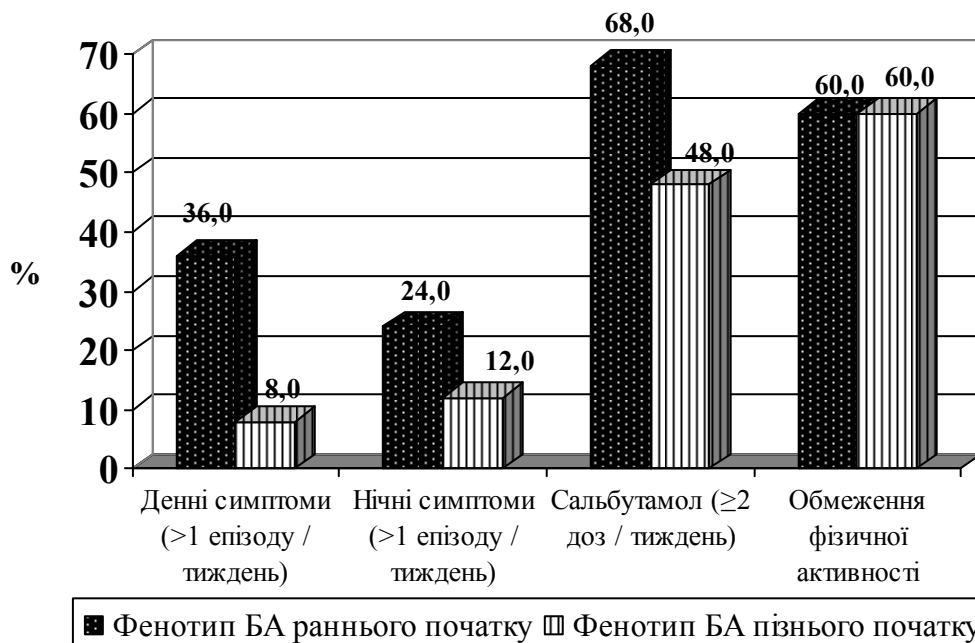


Рис. 1. Частота характерних ознак бронхіальної астми у пацієнтів I та II клінічних груп

Примітка. \* –  $P < 0,05$  між групами порівняння



Рис. 2. Частота контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої бронхіальної астми залежно від результатів клінічно-інструментальної оцінки в дітей груп спостереження

та співвідношення шансів (6,47, 95 % ДІ 1,23-34,01). Також вищими в I клінічній групі були ризики більшої частоти нічних симптомів (АР – 12,0 %; ВР – 1,16, 95 % ДІ 0,44-3,04; СШ – 2,32, 95 % ДІ 0,51-10,54) та використання швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів (АР – 20,0 %; ВР – 1,63, 95 % ДІ 0,94-2,81; СШ – 2,30, 95 % ДІ 0,73-7,27). Таким чином, у пацієнтів із фенотипом БА раннього початку шанси наявності нічних симптомів та використання симптоматичних засобів вищі практично у 2,5 раза, а денних симптомів – майже у 6,5 раза вище порівняно з дітьми II клінічної групи. Ідентичною виявилася в групах спостереження частка пацієнтів, які відчували обмеження фізичної активності.

Серед пацієнтів із раннім дебютом БА частота симптомів захворювання асоціювала з окремими анамнестичними характеристиками. Так, частота денних симптомів вірогідно прямо корелювала з тривалістю захворювання ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ), а кількість нічних симптомів мала прямий взаємозв'язок з обтяженим алергологічним анамнезом ( $r=0,55$ ,  $p<0,02$ ). Простежувалася тенденція до прямих взаємозв'язків між обмеженням фізичної активності та індексом маси тіла ( $r=0,42$ ,  $p>0,05$ ), а також обтяженим алергологічним анамнезом ( $r=0,43$ ,  $p>0,05$ ).

Натомість серед дітей шкільного віку, хворих на БА з фенотипом пізнього початку, спостерігався вірогідний взаємозв'язок між частотою характерних симптомів захворювання та місцем проживання. Так, проживання в сільській місцевості корелювало з більшою частотою денних ( $r=0,72$ ,  $p<0,01$ ), нічних симптомів ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ), використанням симптоматичної терапії у вигляді швидкодіючих  $\beta_2$ -адреноміметиків ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) та обмеженням фізичної активності

( $r=0,63$ ,  $p<0,01$ ). Простежувалися також взаємозв'язки між тривалістю захворювання та частотою нічних симптомів ( $r=-0,28$ ,  $p>0,05$ ), а також жіночою статтю та кількістю використаних упродовж тижня доз  $\beta_2$ -агоністів ( $r=0,35$ ,  $p>0,05$ ), проте дані кореляційні зв'язки не набули статистичної вірогідності.

Враховуючи певний суб'єктивізм оцінки пацієнтами симптомів захворювання, проведено поглиблений аналіз клінічно-анамнестичних критеріїв контролю за допомогою анкети з клінічно-інструментальної оцінки його рівня.

У I та II клінічних групах середні значення клінічно-інструментальної оцінки вірогідно відрізнялися та становили 21,74 (95 % ДІ 18,41-25,06) та 17,40 (95 % ДІ 14,38-20,41) відповідно,  $P<0,05$ . Частота контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої БА залежно від результатів клінічно-інструментальної оцінки представлена на рисунку 2.

Наведені дані свідчать про деяке переважання пацієнтів із контрольованою БА в когорті дітей із фенотипом БА пізнього початку та частково контрольованою БА серед школярів, у яких симптоми БА маніфестували впродовж перших трьох років життя. Проте в більшій частки пацієнтів обох клінічних груп спостереження відмічали неконтрольований перебіг захворювання, що можна пояснити тим, що певну частку дітей обох груп становили пацієнти з окремим фенотипом «тяжкої астми», яким для досягнення контролю над хворобою необхідна ескалація протизапального лікування. Також імовірно видається наявність у групах порівняння пацієнтів із нееозинофільною БА, при якій важливу патогенетичну роль відіграють не «класичні» алергічні механізми розвитку запалення, а такі, за яких основними

клітинами, що запускають каскад реакцій, є нейтрофільні гранулоцити або лімфоцити. На ці ефеторні клітини ІГКС впливають не так активно, як на ацидофільні лейкоцити [10].

При оцінці ефективності базисного лікування встановлено, що ІГКС зменшують абсолютний ризик неконтрольованої БА у дітей із фенотипом пізнього початку відносно пацієнтів, у яких дебют астми відбувся у перші три роки на 4,0 %, зниження відносного ризику становило 6,67 % (95 % ДІ 2,61-13,53 %) при мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного результату – 15,0 (95 % ДІ 8,64-23,54). При цьому, атрибутивний ризик недосягнення контрольованого перебігу БА у дітей І клінічної групи становив 16,0 %, відносний ризик – 1,2 (95 % ДІ 0,20-7,33) при співвідношенні шансів – 6,0 (0,65-55,66).

Проведений кореляційний аналіз дозволив виявити прямий вірогідний зв'язок між індексом маси тіла та клінічно-інструментальною оцінкою ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) у пацієнтів із раннім початком БА, що є додатковим чинником недосягнення контролю над симптомами БА [11]. Решта клінічних показників не володіла вірогідними відмінностями з опитувальником з клінічно-інструментальної оцінки рівня контролю над захворюванням.

#### Висновки

1. Пацієнти з пізнім дебютом бронхіальної астми, на відміну від дітей І клінічної групи, мали вищий ризик виникнення загострення хвороби, що супроводжувалося госпіталізацією: додатковий ризик становив 24,0 %, відносний ризик – 1,54 (95 % ДІ 0,82-2,90), співвідношення шансів – 2,70 (95 % ДІ 0,85-8,57).

2. Контрольований варіант бронхіальної астми виявлявся частіше серед школярів із пізнім початком захворювання порівняно з пацієнтами, в яких симптоми маніфестували до трьох років. При цьому, атрибутивний ризик недосягнення контрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей І клінічної групи становив 16,0 %, відносний ризик – 1,2 (95 % ДІ 0,20-7,33) при співвідношенні шансів – 6,0 (0,65-55,66).

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінці ефективності профілактичного лікування у дітей із раннім та пізнім початками бронхіальної астми за результатами лабораторно-інструментальних методів.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С РАННИМ И ПОЗДНИМ ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С.И. Сажин

**Резюме.** В статье приведены результаты клинической эффективности базисного лечения детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой. Установлено, что пациенты с фенотипом раннего начала бронхиальной астмы имели более высокий риск не достичь контроля над симптомами заболевания (соотношение шансов – 6,0) и обострений (соотношение шансов – 2,7) по сравнению с детьми, у которых болезнь началась после шести лет.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, фенотипы, базисная терапия.

#### Література

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2011) // Global Initiative for Asthma, 2011. – P. 38.
2. Achieving and maintaining asthma control in inner-city children / L. Skott, T. Morphey, M.E. Bollinger [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 56-63.
3. Henderson J. The search for new asthma phenotypes / J. Henderson, R. Granell, J. Sterne // Arch. Dis. Child. – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 333-337.
4. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults / B. Hesselmar, A.-C. Enelund, B. Eriksson [et al.] // J. Allergy. – 2012. – Режим доступу – <http://www.hindawi.com/journals/ja/2012/163089>.
5. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 355-360.
6. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children / G. Stern, J. de Jongste, R. der Valk [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – P. 293-300.
7. Weiss S.T. New approaches to personalized medicine for asthma: Where are we? / S.T. Weiss // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129. – P. 327-334.
8. Interleukin-4 receptor polymorphisms in asthma and allergy: relation to different disease phenotypes / B. Hesselmar, A.M. Bergin, H. Park [et al.] // Acta Paediatrica. – 2010. – Vol. 99, № 3. – P. 399-403.
9. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. С.Е. Башинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
10. Безруков Л.О. Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 2 (37). – С. 28-31.
11. Obesity and asthma: association or coincidence? / D.F. Camilo, J.D. Ribeiro, A.D.C. Toro [et al.] // J. Pediatr. (Rio J). – 2010. – Vol. 86, № 1. – P. 6-14.

**THE CLINICAL EFFICACY OF PROPHYLACTIC THERAPY OF THE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH AN EARLY AND LATE ONSET OF THE DISEASE***S.I. Sazhyn*

**Abstract.** The results of the clinical efficacy of basic treatment of school-age children with bronchial asthma have been presented. It has been found that patients with an early-onset phenotype of asthma had a higher risk of not gaining control over the symptoms of the disease (odds ratio – 6,0) and exacerbations (odds ratio – 2,7) compared with children whose disease set in after six years.

**Key words:** bronchial asthma, children, phenotypes, basic treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 106-110

Надійшла до редакції 08.11.2012 року

© С.І. Сажин, 2013

УДК 611.885.013

*О.Д. Сапунков***АНАТОМІЯ ПЕЧЕРИ СОСКОПОДІБНОГО ВІДРОСТКА В РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Будова та синтопія печери соскоподібного відростка вивчені на 58 плодах та 11 новонароджених людини. Встановлено, що печера соскоподібного відростка починає формуватися на шостому місяці внутрішньоутробного розвитку. У новонароджених передня стінка печери розташована на рівні заднього краю барабанного кільця, нижня стінка – нижче рівня верх-

нього краю барабанного кільця. Товщина верхньої стінки печери –  $1,15 \pm 0,02$  мм, товщина бічної стінки –  $2,21 \pm 0,04$  мм.

**Ключові слова:** анатомія, барабанне кільце, онтогенез, печера соскоподібного відростка.

**Вступ.** Упродовж останніх десятиріч оториноларингологія використовує метод повного функціонального відновлення втраченого слуху, що виводить її на передові позиції серед медичних спеціальностей. Єдиною надією для збереження потенціалу до розвитку особистості, загальноприйнятним напрямком реабілітації людей, які страждають тяжкими розладами слуху і глухотою, є кохлеарна імплантація. Спеціалісти постійно працюють над удосконаленням методу в різних напрямках і дійшли висновку, що неабиякий потенціал має не тільки удосконалення технічних характеристик імплантів, але й розширення показів до проведення кохлеарної імплантації. Значний потенціал у цьому мають нові атравматичні методи введення активного електрода у внутрішнє вухо і розширення вікових меж для проведення оперативного втручання. У даний час з'явилася можливість проведення оперативних втручань при різноманітних патологіях середнього і внутрішнього вуха: за наявності в пацієнтів хронічного гнійного отиту, при аномаліях розвитку внутрішнього вуха. Проведення кохлеарної імплантації при різних патологічних станах і в різних вікових групах вимагає особливого відношення до вибору хірургічної тактики проведення

оперативного втручання та здійснення доступу до структур середнього і внутрішнього вуха. На даний час найбільш розповсюдженою методикою є так звана «класична» методика через широке розкриття соскоподібного відростка (мастоїдотомію) і задню тимпанотомію. Для цього необхідно добре орієнтуватися в анатомії та розмірах структур цієї ділянки [1, 2, 3].

Згідно з даними літератури, розміри печери складають: довжина – 12,0 мм, ширина – 7,0 мм. Вона проектується у верхньозадньому куті зовнішнього слухового ходу або вище слухового ходу і лежить під внутрішньою пластинкою компактною речовини, товщина якої складає 1,0-4,0 мм. Вхід до печери в новонароджених ширший та коротший, ніж у дорослої людини і діаметр його становить 5,0-12,0 мм. На дні отвору знаходиться ямка коваделка (*fossa incudis*), в якій міститься коротка ніжка ковадла (*crus breve*). Верхня стінка печери представлена тонкою кістковою пластинкою – *tegmen antri*, яка межує із середньою черепною ямкою [4, 5].

Тому вивчення ембріологічних аспектів розвитку печери соскоподібного відростка, її будови та топографії в новонароджених залишається актуальним.

© О.Д. Сапунков, 2013

**Мета дослідження.** Вивчити особливості розвитку печери соскоподібного відростка в перинатальному періоді онтогенезу.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на трупах 58 плодів та 11 новонароджених людини методами звичайного і тонкого препарування під контролем біокулярної лупи, макромікроскопії та морфометрії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що закладка печери соскоподібного відростка відбувається на початку 6-го місяця внутрішньоутробного розвитку. Вона сполучається з барабанною порожниною в ділянці надбарабанного простору і лежить під внутрішньою пластинкою компактною речовини, товщина якої складає  $0,92 \pm 0,04$  мм. На зовнішній поверхні соскоподібного відростка знаходиться лускососкоподібна щілина, яка заповнена сполучною тканиною. Передня стінка печери знаходиться на рівні заднього краю барабанного кільця, а нижня стінка знаходиться вище рівня верхнього краю барабанного кільця на  $2,35 \pm 0,09$  мм. Верхня стінка печери відокремлює її від середньої черепної ямки. Її товщина складає  $0,31 \pm 0,01$  мм. Печера має трикутну форму і її розміри становлять: довжина –  $3,52 \pm 0,09$  мм, висота –  $2,51 \pm 0,11$  мм, ширина –  $2,92 \pm 0,08$  мм. Діаметр входу до печери складає –  $1,26 \pm 0,04$  мм. Він в усіх випадках мав бобоподібну форму (рис. 1, 2).

У плодів сьомого місяця, тобто 231,0-270,0 мм, товщина бічної стінки печери складає  $1,05 \pm 0,05$  мм. На зовнішній поверхні соскоподібного відростка існує так звана лускососкоподібна щілина, яка заповнена сполучною тканиною. Передня стінка печери знаходиться на рівні заднього краю барабанного кільця, а нижня стінка – вище рівня верхнього краю барабанного кільця на  $1,84 \pm 0,07$  мм. Товщина верхньої стінки печери складає  $0,62 \pm 0,02$  мм. Печера набуває бобоподібної форми, збільшується і має наступні розміри: довжина –  $5,25 \pm 0,16$  мм, висота –  $3,25 \pm 0,14$  мм, ширина –  $4,10 \pm 0,12$  мм. Діаметр входу до печери складає  $1,54 \pm 0,03$  мм. У шести випадках він мав бобоподібну форму, трьох випадках – підковоподібну, а двох випадках – форму чотиригранної піраміди (рис. 3, 4).

При дослідженні плодів восьмого місяця розвитку встановлено, що товщина внутрішньої пластинки компактною речовини складає  $1,24 \pm 0,05$  мм, лускососкоподібна щілина заповнена сполучною тканиною. Передня стінка печери знаходиться на рівні заднього краю барабанного кільця, а нижня стінка – на рівні його верхнього краю. Товщина верхньої стінки печери складає  $0,83 \pm 0,02$  мм і вона має наступні розміри: довжина –  $6,34 \pm 0,25$  мм, висота –  $4,08 \pm 0,19$  мм, ширина –  $4,75 \pm 0,21$  мм. Діаметр входу до печери становить  $2,05 \pm 0,08$  мм. У шести випадках він мав бобоподібну форму, в одному випадку – підковоподібну і в одному випадку – форму чотиригранної піраміди (рис. 5, 6).

На дев'ятому місяці внутрішньоутробного розвитку товщина внутрішньої пластинки компактною речовини складає  $1,53 \pm 0,06$  мм, лускососкоподібна щілина заповнена сполучною тканиною. Передня стінка печери знаходиться на рівні заднього краю барабанного кільця, а нижня стінка – нижче рівня верхнього краю барабанного кільця на  $1,75 \pm 0,08$  мм. Товщина верхньої стінки печери складає  $0,93 \pm 0,02$  мм. Печера має наступні розміри: довжина –  $7,08 \pm 0,19$  мм, висота –  $5,33 \pm 0,12$  мм, ширина –  $5,65 \pm 0,20$  мм. Діаметр входу до печери становить  $2,54 \pm 0,06$  мм. У шести випадках він мав бобоподібну форму, а в одному – підковоподібну форму (рис. 7).

Упродовж десятого місяця внутрішньоутробного розвитку печера соскоподібного відростка ще більше збільшується, лежить під внутрішньою пластинкою компактною речовини, товщина якої складає  $1,82 \pm 0,04$  мм. На зовнішній поверхні соскоподібного відростка виявляється лускососкоподібна щілина, яка заповнена сполучною тканиною. Передня стінка печери знаходиться на рівні заднього краю барабанного кільця, а нижня стінка – нижче рівня верхнього краю барабанного кільця на  $2,32 \pm 0,11$  мм. Товщина верхньої стінки печери складає  $1,04 \pm 0,03$  мм. Печера має наступні розміри: довжина –  $8,62 \pm 0,32$  мм, висота –  $7,17 \pm 0,18$  мм. Ширина її складає –  $6,75 \pm 0,15$  мм. Діаметр входу до печери –  $3,52 \pm 0,09$  мм. У шести випадках він був бобоподібної форми, а в одному випадку мав форму чотиригранної піраміди (рис. 8).

Соскоподібний відросток у новонароджених має вигляд невеликого підвищення. Всередині соскоподібного відростка міститься тільки одна порожнина – печера (рис. 9). Вона лежить поверхнево під внутрішньою пластинкою компактною речовини, товщина якої складає  $2,21 \pm 0,04$  мм. На зовнішній поверхні соскоподібного відростка знаходиться лускососкоподібна щілина, яка заповнена сполучною тканиною (рис. 10). В окремих випадках мали місце значні дефекти кісткової тканини (рис. 11). Передня стінка печери знаходиться на рівні заднього краю барабанного кільця, а нижня стінка опускається нижче рівня його верхнього краю на  $3,25 \pm 0,15$  мм (рис. 12). Товщина верхньої стінки печери складає  $1,15 \pm 0,02$  мм. Печера має наступні розміри: довжина –  $11,57 \pm 0,22$  мм, висота –  $8,90 \pm 0,28$  мм, ширина –  $7,75 \pm 0,20$  мм. Діаметр входу до печери –  $3,95 \pm 0,15$  мм. У семи випадках він мав бобоподібну форму, трьох – підковоподібну і одному випадку – форму чотиригранної піраміди.

З моменту закладки і до періоду новонародженості довжина печери соскоподібного відростка збільшується у 3,29 раза, висота – у 3,55 раза, ширина – у 2,65 раза, діаметр входу до печери – у 3,13 раза, товщина верхньої стінки – у 3,71 раза, товщина бічної стінки – в 2,4 раза (табл. 1).

У 63,6 % випадків вхід до печери мав бобоподібну форму, у 27,2 % – підковоподібну і в 9,2 % – форму чотиригранної піраміди.



Рис. 1. Сагітальний розріз скроневої кістки плода 195,0 мм ТКД. Збільшення 1:3,2

1 – канал внутрішньої сонної артерії, 2 – слухова труба, 3 – вікно присінка, 4 – вікно завитки, 5 – канал лицевого нерва, 6 – печера соскоподібного відростка

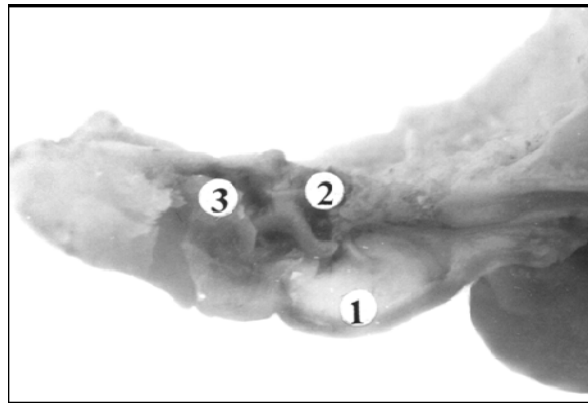


Рис. 2. Сагітальний розріз скроневої кістки голови плода 188,0 мм ТКД через барабанну порожнину. Збільшення 1:3,2

1 – барабанна перетинка, 2 – надбарабанний закуток, 3 – печера соскоподібного відростка

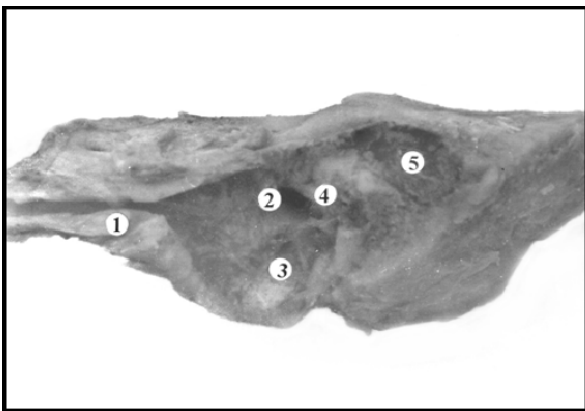


Рис. 3. Сагітальний розріз скроневої кістки плода 240,0 мм ТКД. Збільшення 1:3,2

1 – слухова труба, канал внутрішньої сонної артерії, 2 – вікно присінка, 3 – вікно завитки, 4 – канал лицевого нерва, 5 – печера соскоподібного відростка



Рис. 4. Сагітальний розріз голови плода 255,0 мм ТКД через барабанну порожнину. Збільшення 1:3,2

1 – барабанна перетинка, 2 – надбарабанний закуток, 3 – печера соскоподібного відростка

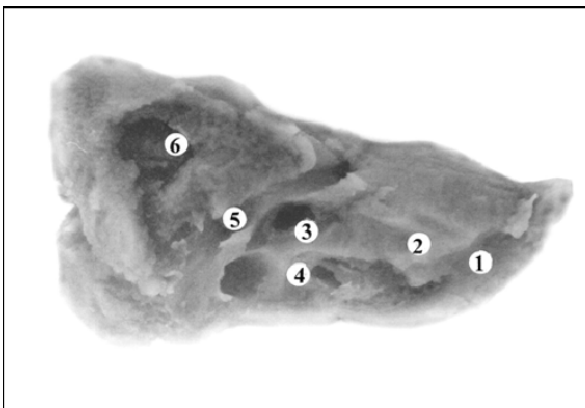


Рис. 5. Сагітальний розріз скроневої кістки плода 280,0 мм ТКД. Збільшення 1:3,2

1 – канал внутрішньої сонної артерії, 2 – слухова труба, 3 – овальне вікно, 4 – кругле вікно, 5 – канал лицевого нерва, 6 – печера соскоподібного відростка

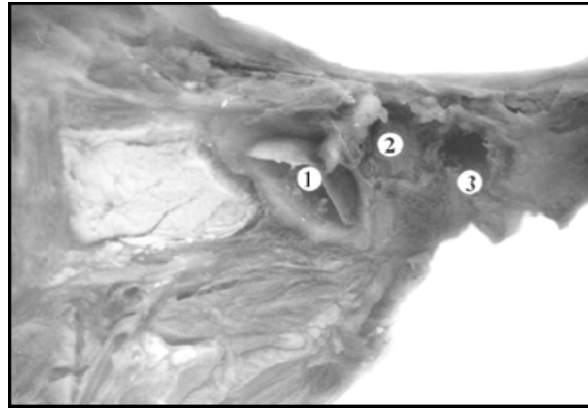


Рис. 6. Сагітальний розріз голови плода 255,0 мм ТКД через барабанну порожнину. Збільшення 1:3,2

1 – барабанна перетинка, 2 – надбарабанний закуток, 3 – печера соскоподібного відростка

Упродовж плодового періоду розвитку і до періоду новонародженості відбувається зміщення печери соскоподібного відростка у вертикальному напрямку. Її нижня стінка опускається від рівня, який знаходиться вище верхнього краю

барабанного кільця, до рівня нижче верхнього його краю. Передня стінка печери за цей період не змінює свого положення (табл. 2).

Результати даного дослідження сприятимуть раціональному вибору методу оперативних втру-



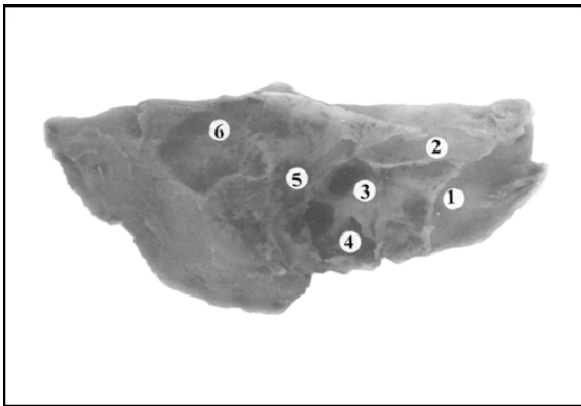


Рис. 7. Сагітальний розріз скроневої кістки плода 340,0 мм ТКД. Збільшення 1:3,2

1 – канал внутрішньої сонної артерії, 2 – слухова труба, 3 – овальне вікно, 4 – кругле вікно, 5 – канал лицевого нерва, 6 – печера соскоподібного відростка

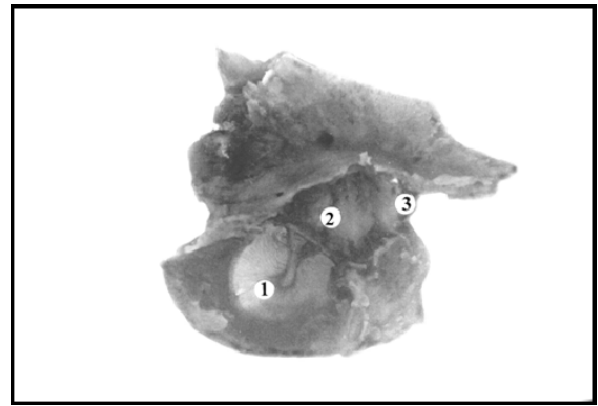


Рис. 8. Сагітальний розріз голови плода 265,0 мм ТКД через барабанну порожнину. Збільшення 1:3,2

1 – барабанна перетинка, 2 – надбарабанний закуток, 3 – вхід до печери соскоподібного відростка

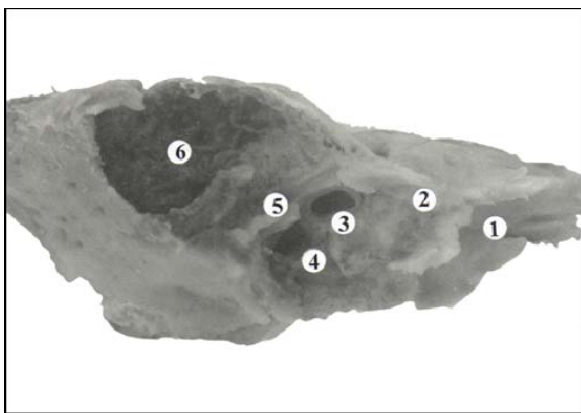


Рис. 9. Сагітальний розріз скроневої кістки новонародженого. Збільшення 1:3,2

1 – канал внутрішньої сонної артерії, 2 – слухова труба, 3 – овальне вікно, 4 – кругле вікно, 5 – канал лицевого нерва, 6 – печера соскоподібного відростка

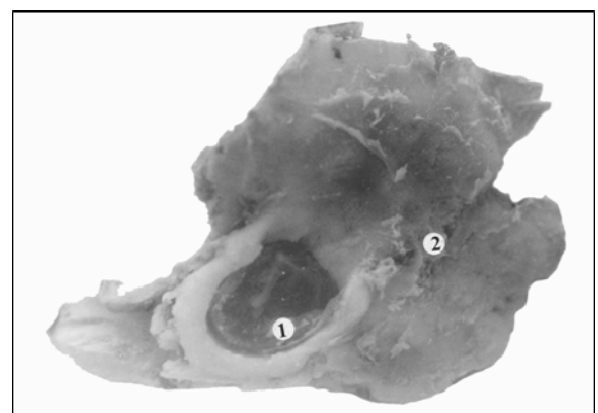


Рис. 10. Скронева кістка новонародженого (вид зовні). Збільшення 1:3,8

1 – барабанна перетинка, 2 – лускососкоподібна щілина

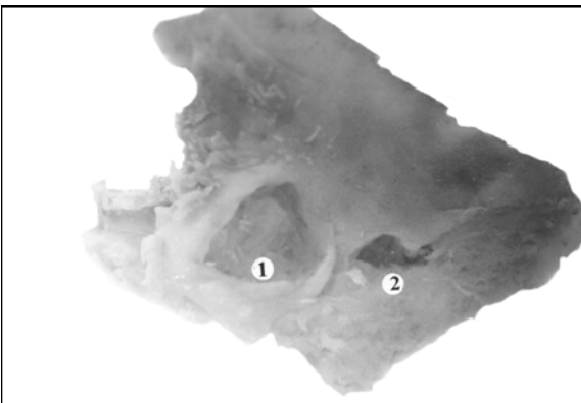


Рис. 11. Скронева кістка новонародженого (вид зовні). Збільшення 1:3,8

1 – барабанна перетинка, 2 – дефект зовнішньої стінки печери соскоподібного відростка

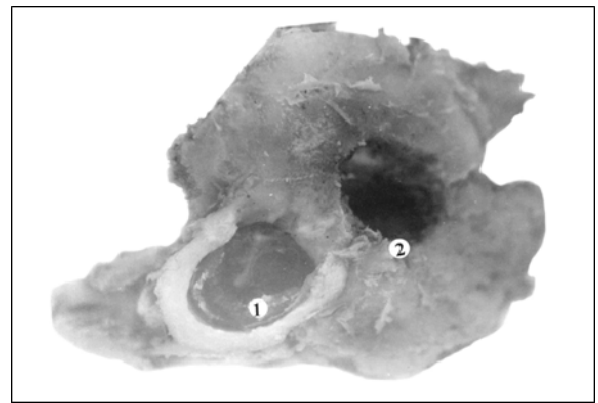


Рис. 12. Скронева кістка новонародженого (вид зовні). Збільшення 1:3,8

1 – барабанна перетинка, 2 – печера соскоподібного відростка

Таблиця 1

## Розміри печери соскоподібного відростка

Вік плода (міс.)	Довжина печери (мм)	Висота печери (мм)	Ширина печери (мм)	Діаметр входу до печери (мм)	Товщина верхньої стінки печери (мм)	Товщина латеральної стінки печери (мм)
6	3,52±0,09	2,51±0,11	2,92±0,08	1,26±0,04	0,31±0,01	0,92±0,04
7	5,25±0,16	3,25±0,14	4,10±0,12	1,54±0,03	0,62±0,02	1,05±0,05
8	6,34±0,25	4,08±0,19	4,75±0,21	2,05±0,08	0,83±0,02	1,24±0,05
9	7,08±0,19	5,33±0,12	5,65±0,20	2,54±0,06	0,93±0,02	1,53±0,06
10	8,62±0,32	7,17±0,18	6,75±0,15	3,52±0,09	1,04±0,03	1,82±0,04
Новонароджені	11,57±0,22	8,90±0,28	7,75±0,20	3,95±0,15	1,15±0,02	2,21±0,04

Таблиця 2

## Взасморозташування печери соскоподібного відростка та барабанного кільця

Вік плода (міс.)	Положення передньої стінки печери відносно барабанного кільця	Положення нижньої стінки печери відносно барабанного кільця
6	На рівні заднього краю	Вище рівня верхнього краю на 2,35±0,09 мм
7	На рівні заднього краю	Вище рівня верхнього краю на 1,84±0,07 мм
8	На рівні заднього краю	На рівні верхнього краю
9	На рівні заднього краю	Нижче рівня верхнього краю на 1,75±0,08 мм
10	На рівні заднього краю	Нижче рівня верхнього краю на 2,32±0,11 мм
Новонароджені	На рівні заднього краю	Нижче рівня верхнього краю на 3,25±0,15 мм

чань на середньому та внутрішньому вусі в новонароджених та дітей перших місяців життя.

**Висновок**

У новонароджених дітей передня стінка печери соскоподібного відростка розташована на рівні заднього краю барабанного кільця, нижня стінка – нижче рівня верхнього краю барабанного кільця. Товщина верхньої стінки печери – 1,15±0,02 мм. Товщина бічної стінки – 2,21±0,04 мм. Ці дані необхідно враховувати під час проведення маніпуляцій та оперативних втручань на середньому і внутрішньому вусі.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно вивчити топографію печери соскоподібного відростка в різних вікових періодах дитячого віку.

**Література**

1. Комбинированный доступ к среднему и внутреннему уху при проведении хирургического этапа кохlearной имплантации / В.Е. Кузовков, О.А. Пашинина // Рос. оториноларингол. – 2010. – № 2. – С. 38-45.
2. Кохlearная имплантация у лиц, перенесших ранее оперативные вмешательства по поводу хронического гнойного среднего отита / В.Е. Кузовков, Ю.К. Янов, О.А. Пашинина // Рос. оториноларингол. – 2009. – № 2. – С. 108-115.
3. Особенности хирургического этапа кохlearной имплантации у лиц, перенесших менингит / О.А. Пашинина [и др.] // Рос. оториноларингол. – 2010. – № 1. – С. 100-106.
4. Cheryl A. Hill Ontogenetic Change in Temporal Bone Pneumatization in Humans / A. Hill. Cheryl // The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. – 2011. – Vol. 294, № 7. – P. 1103-1115.
5. Ontogenetic landmarks of the organ of hearing in fetal age determination / George Lupu, Daniel Popescu, Victor Panus, Gabriela Popescu // Rom. J. Leg. Med. – 2010. – № 2. – P. 129-132.

## АНАТОМИЯ ПЕЩЕРЫ СОСЦЕВИДНОГО ОТРОСТКА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

*А.Д. Сапунков*

**Резюме.** Строение и синтопия пещеры сосцевидного отростка изучены у 58 плодов и 11 новорожденных человека. Установлено, что пещера сосцевидного отростка начинает формироваться в начале шестого месяца внутриутробного развития. У новорожденных передняя стенка пещеры находится на уровне заднего края барабанного кольца, нижняя стенка – ниже уровня верхнего края барабанного кольца. Толщина верхней стенки пещеры –  $1,15 \pm 0,02$  мм, толщина латеральной стенки –  $2,21 \pm 0,04$  мм.

**Ключевые слова:** анатомия, барабанное кольцо, онтогенез, пещера сосцевидного отростка.

## ANATOMY OF THE MASTOID ANTRUM DURING AN EARLY PERIOD OF ONTOGENESIS

*O.D. Sapunkov*

**Abstract.** The structure and syntopy of the mastoid antrum have been investigated on 58 fetuses and 11 human newborns. It has been established that the mastoid antrum begins forming in the sixth month of the intrauterine development. The anterior wall of the mastoid antrum of newborns is situated at the level of the posterior margin of the tympanic ring, the inferior wall is below the level of the upper margin of the tympanic ring. The thickness of the superior wall of the mastoid antrum of newborns is –  $1,15 \pm 0,02$  mm, the thickness of the lateral wall is  $2,21 \pm 0,04$  mm.

**Key words:** anatomy, mastoid antrum, ontogenesis, tympanic ring.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Б.Г. Макар

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 110-115

Надійшла до редакції 28.01.2013 року

© О.Д. Сапунков, 2013

УДК 612.017.1:616.8-009.17

*І.Й. Сидорчук, Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль, Р.П. Ляшук, Я.В. Морозюк, К.І. Яковець*

## СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ТА ПОРУШЕННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ПРОТИІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 32 пацієнти із синдромом хронічної втоми, в яких встановили різнобічні зміни (I-III ступені імунних порушень) абсолютної і відносної кількості провідних імунокомпетентних клітин та імуногематологічних індексів і коефіцієнтів, а також клі-

тинних і гуморальних факторів неспецифічного протиінфекційного захисту.

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, фактори і механізми неспецифічного протиінфекційного захисту.

**Вступ.** Функціонування людського організму певною мірою забезпечується взаємовідношенням із факторами зовнішнього середовища, які поділяються на абіотичні (хімічний склад повітря, ґрунту, води, тривалість світлового дня, барометричний тиск, магнітні бурі тощо), біологічні (автохтонна та алохтонна мікробіота, рослинний і тваринний світ) та антропогенні (фізичні, хімічні, біологічні, соціально-екологічні, урбанізація, психофізичні навантаження, медичні заходи та ін.) фактори. Ці фактори негативно впливають на стан імунної системи, послаблюють її захисну функцію, що призводить до активації персистувальних вірусних і бактеріальних інфекцій.

Синдром хронічної втоми (СХВ) вперше описаний А. Ллойдом і співавторами у 1984 р.

Характерним симптомом СХВ є хронічна втома, яка не зникає після відпочинку і призводить з часом до істотного зниження як розумової, так і фізичної працездатності.

Відомо, що СХВ реєструється переважно в екологічно несприятливих регіонах із високою рівнем забруднення навколишнього середовища хімічно шкідливими речовинами або з підвищеним рівнем радіації.

В осіб з імуногенетичною схильністю до вірусних інфекцій та інших негативних чинників під впливом факторів навколишнього середовища виникає депресія неспецифічного та імунного протиінфекційного захисту, на тлі якої активуються вірусні та бактеріальні інфекції. Вірусні інфекції поруч із порушенням функції імунної системи зумовлюють запуск нейроімунних меха-

нізмів, що призводить до дизрегуляції нервової системи і розвитку у хворих на СХВ клінічно маніфестних нейропсихічних порушень.

Попередні дослідження таких осіб (11 пацієнтів) виявили суттєві порушення (I-III ступеня) функції імунної системи. До цього періоду відомості про СХВ у пацієнтів Буковинського краю відсутні, що потребує продовження дослідження в цьому напрямку.

**Мета дослідження.** Вивчити в пацієнтів із СХВ абсолютну і відносну кількість провідних імунотетентних клітин, порушення факторів і механізмів неспецифічного (уродженого) протиінфекційного захисту.

**Матеріал і методи.** Проведено клінічне та клінічно-лабораторне обстеження 32 пацієнтів із СХВ, частина (37,5 %) з яких потребували і потребують тривалого диспансерного спостереження в клінічного імунолога, проведення індивідуально підібраної імунотерапії та імунопрофілактики. Аналіз клінічної картини цих пацієнтів показав, що більш ніж половина (56,25 %) з них мали скарги на зниження працездатності, сонливість у денний період, апатію, підвищену втоми, яка не проходила після тривалого відпочинку або сну; невмотивовану тривогу, погіршення пам'яті, забудькуватість, періодичне підвищення температури неясного генезу, частими простудними захворюваннями, загостренням хронічних захворювань (герпес-інфекцій) та ін. Провідною скаргою було зниження працездатності як у виконанні фізичної, так і розумової праці, в тому та ін. У частини хворих (65,63 %) основним проявом була невмотивована виражена загальна слабкість, яка виводила пацієнтів з активного повноцінного життя на тривалий період (2-5 років). В анамнезі в пацієнтів вказувалося на часті (1-3 рази) гострі респіраторні вірусні захворювання (грип, РС-вірусна інфекція, аденовірусна інфекція та ін.), стрес-індуковані стани, інтоксикації, порушення збалансованого харчування, алергічні реакції (псевдоалергія), наявність ендокринних та аутоімунних захворювань. У пацієнтів чітко вималювався комплекс симптомів інфекційного, аутоімунного та інших синдромів, що розвивалися на фоні ряду гострих та хронічних захворювань, які супроводжувалися порушеннями клінічно-лабораторних та клінічно-імунних показників.

У всіх пацієнтів після клінічного і клінічно-лабораторного обстеження проведено дослідження абсолютної та відносної кількості імунотетентних клітин у периферичній крові, яку забирали вранці натщесерце, а також факторів і механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту: абсолютної і відносної кількості О-лімфоцитів, природних кілерів (NK); фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів, бактерицидну активність фагоцитувальних клітин за НСТ-тестами, титри природних (нормальних) антитіл та активності системи комплементу за загальноприйнятими методами, що використовуються в сучасних умовах імунологічних лабораторій.

Цифрові значення опрацьовані методами медичної статистики з використанням статистичного пакета "Medstat" (версія 3, серія № MS000027) [Лях]. Для порівняння двох вибірок за кількісною ознакою використовували критерій Стюдента. У всіх випадках перевірки відмінностей вважали як статистично значимі при рівні  $P \leq 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Протягом мільйонів років існування людини на Землі природа створила складну, але надійну систему протиінфекційного захисту – імунну або імунотетентну систему, яку можливо розділити на два великих компоненти (підсистеми): уроджені (неспецифічні, природні) фактори і механізми протиінфекційного захисту та набуті (адаптивні) специфічні фактори (імунітет). Сумісне функціонування цих систем створює дуже потужний, що має багато ланок, захист організму від генетично чужорідних живих тіл, клітин, речовин та їх носіїв. Неспецифічний протиінфекційний захист, крім бар'єрних і фізіологічних факторів шкіри і слизових оболонок, здійснюють клітинні та гуморальні фактори. Для визначення цих факторів необхідно визначити абсолютну і відносну кількість імунотетентних клітин, а для аналізу їх необхідно встановити імуногематологічні індекси і коефіцієнти (табл. 1).

У пацієнтів із СХВ зростає абсолютна кількість лейкоцитів – на 23,18 %, відносна кількість еозинофілів – у 2,33 рази, нейтрофілів – на 6,7 %, лімфоцитів – на 11,19 %, та абсолютна їх кількість – на 38,27 %. При цьому встановлено суттєве (у 2,25 рази) зменшення в периферичній крові моноцитів та їх абсолютної кількості (на 81,25 %). Кількість нейтрофільних лейкоцитів та їх форм не зазнає суттєвих змін.

Аналітичні імуногематологічні індекси і коефіцієнти засвідчують про виражене (у 2,33 рази) зростання лейкоцитарного індексу, який свідчить про наявність бактеріальної та вірусної інфекцій, та інших невияснених екологічних шкідливих чинників на організм пацієнтів. При цьому настає зростання індексу зсуву лейкоцитів, але немає змін індексу нейтрофільного зсуву, який зростає при бактеріальних інфекціях. Негативним у пацієнтів із СХВ є суттєве (на 48,31 %) зростання алергізації організму, а також наявність інтоксикації середнього ступеня. При цьому неспецифічна резистентність практично не зростає (на 4,25 %,  $P > 0,05$ ). Зростання індексу імунної реактивності засвідчує про формування специфічної імунної резистентності в пацієнтів із СХВ.

Отже, у пацієнтів із СХВ збільшується абсолютна кількість у периферичній крові лейкоцитів, лімфоцитів і відносна кількість нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів. На цьому тлі знижується абсолютна і відносна кількість моноцитів. Ці різнонаправлені зміни (I-III ступінь імунних порушень) підтверджені імуногематологічними індексами і коефіцієнтами, серед яких збільшуються лейкоцитарний індекс, індекс зсуву

лейкоцитів, алергізації та лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Результати дослідження стану клітинної та гуморальної ланки неспецифічного протиінфекційного захисту в пацієнтів із СХВ наведені в таблиці 2.

У механізмі природженого імунітету велике значення має група кілерних клітин. До цієї групи відносяться природні кілери (НК), кілерні клітини (К) та лейкоінактивовані кілерні (ЛІАК) клітини, що входять до групи О-лімфоцитів. Особливість НК, К, ЛІАК-клітин є те, що вони здатні спричинити лізис клітин-мішеней (патологічно змінених) без попередньої сенсibilізації, що відрізняє їх від цитотоксичних Т-CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів. Найбільшу цитотоксичну активність НК проявляють стосовно пухлинних клітин і клітин, уражених мікроорганізмами, що відносяться до ультрапаразитів (віруси, хламідії, мікоплазми, бактерії, найпростіші та ін.). Для цитолітичної активності цих клітин не потрібна участь у процесі специфі-

чних антитіл і наявності компонентів системи комплементу. У пацієнтів із СХВ абсолютна і відносна кількість О-лімфоцитів зростає на 41,86 і 98,0 % відповідно, також зростає в периферичній крові абсолютна і відносна кількість НК (NK CD16<sup>+</sup>) у 3 рази і на 51,59 % відповідно, що засвідчує про підсилення протиінфекційного нагляду та активності клітинного неспецифічного захисту.

Система фагоцитувальних клітин представлена двома типами клітин: моноцитами/макрофагами і мікрофагами – нейтрофільними лейкоцитами. Перші виконують в організмі подвійну функцію – беруть участь у запуску і регуляції механізмів специфічного імунітету та в процесах безпосереднього захисту від чужорідних антигенів. Нейтрофілам притаманні функції хемотаксису, фагоцитозу та секреції біологічно активних речовин.

У пацієнтів із СХВ фагоцитарна активність фагоцитувальних клітин практично не змінюєть-

Таблиця 1

**Абсолютна і відносна кількість імунокомпетентних клітин у периферичній крові пацієнтів із синдромом хронічної втоми**

Показники	Одиниці виміру	Пацієнти із синдромом хронічної втоми (n=32)	Практично здорові особи (n=25)	Ступінь імунних порушень	P
Лейкоцити	X*10 <sup>9</sup> /л	7,69±0,18	6,17±0,09	I	<0,01
Нейтрофільні лейкоцити	%	59,47±1,42	55,73±1,10	I	<0,05
паличкоядерні	%	3,35±0,12	3,12±0,08	I	>0,05
сегментоядерні	%	56,12±2,71	52,61±2,12	I	>0,05
Еозинофільні лейкоцити	%	3,78±0,09	1,52±0,07	III	<0,001
Лімфоцити	%	36,27±2,17	31,72±1,87	I	>0,05
	X*10 <sup>9</sup> /л	2,71±0,22	1,96±0,27	II	<0,05
Моноцити	%	4,17±0,41	9,37±0,21	III	<0,001
	X*10 <sup>9</sup> /л	0,32±0,09	0,58±0,14	III	>0,05
Лейкоцитарний індекс	у.о.	1,33±0,09	0,57±0,06	III	<0,01
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	168,61±12,71	175,69±15,1	I	>0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	1,7±0,07	1,4±0,11	I	<0,05
Індекс нейтрофільного зсуву	у.о.	5,97±0,16	5,93±0,14		>0,05
Індекс неспецифічної резистентності	у.о.	62,85±3,11	50,29±2,71	I	>0,05
Індекс імунної реактивності	у.о.	9,47±0,09	3,56±0,04	III	<0,001
Індекс алергізації	у.о.	1,32±0,07	0,89±0,06	II	<0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о.	1,38±0,15	1,30±0,11	I	>0,05
Індекс інтоксикації за методом Я.Я. Кальф-Каліфа	у.о.	0,36±0,04	0,55±0,05	II	<0,05

Таблиця 2

## Стан неспецифічного протиінфекційного захисту в пацієнтів із синдромом хронічної втоми

Показники	Одиниці виміру	Пацієнти із синдромом хронічної втоми (n=32)	Практично здорової особи (n=25)	Ступінь імунного порушення	P
О-лімфоцити	%	37,11±0,47	26,16±0,37	II	<0,001
	X*10 <sup>9</sup> /л	1,01±0,09	0,51±0,06	III	<0,05
Кількість CD16+	%	27,18±0,37	17,93±0,22	II	<0,05
	X*10 <sup>9</sup> /л	0,27±0,06	0,09±0,02	III	<0,05
Фагоцитарна активність	%	66,72±1,63	70,75±1,4	I	>0,05
Фагоцитарний індекс	у.о.	4,53±0,07	6,95±0,21	II	<0,001
НСТ-тест спонтанний	%	13,81±1,33	16,31±0,17	I	>0,05
НСТ-тест стимульований	%	29,72±0,42	36,92±0,22	I	<0,001
	%	15,91±1,23	20,61±0,19	I 23,54	<0,05
Коефіцієнт активності фагоцитозу	у.о.	2,15±0,11	2,26±0,14	I	>0,05
Індекс стимуляції фагоцитозу	у.о.	2,15±0,11	2,26±0,14	I	>0,05
Титр природних антитіл	СГП	5,08±0,18	4,16±0,08	I	<0,05
Активність системи комплементу	мл	0,1±0,01	0,04±0,01	III	<0,01
Індекс неспецифічної резистентності	у.о.	62,85±3,11	60,29±2,71	I	>0,05

ся. Водночас, розлади фагоцитозу спостерігаються як на перших, так і на заключних етапах феномену. Атракція і захоплення чужорідних елементів знижується на 53,42 %. Встановлені порушення фагоцитозу і на заключних етапах (бактерицидна активність), що проявляється тенденцією до зниження бактерицидної активності фагоцитувальних клітин на 18,10 %. При цьому суттєво (на 29,54 % P<0,001) знижується потенційна активність фагоцитувальних клітин, незважаючи на однакове значення коефіцієнта активності та індексу стимуляції фагоцитозу. Порушення фагоцитозу на перших етапах можна пояснити пониженою опсонізацією об'єктів фагоцитозу за рахунок суттєвого (на 22,12 %) зниження концентрації природних антитіл та активності системи комплементу в 2,5 раза.

#### Висновки

1. Синдром хронічної втоми в пацієнтів молодого віку асоціюється із різнонаправленими порушеннями абсолютної та відносної кількості провідних імунокомпетентних клітин та імунологічних індексів і коефіцієнтів, які характеризують імунний статус пацієнтів. Серед 18 показників, що характеризують абсолютну і відносну кількість імунокомпетентних клітин у 5 (27,78 %) виявлені порушення III ступеня, у 3 (13,67 %) зафіксовано II ступінь імунних порушень, і серед 10 показників встановлений I ступінь імунних порушень.

2. У пацієнтів із синдромом хронічної втоми підвищується в периферичній крові абсолютна і відносна кількість О-лімфоцитів, у тому числі природних (NK CD16+) кілерів, настають суттєві порушення фагоцитозу на перших і заключних етапах (бактерицидної активності) за рахунок вираженого зниження активності системи комплементу та титру природних (нормальних) антитіл.

**Перспективи подальших досліджень.** Одержані і наведені результати є підставою для вивчення стану адаптивного специфічного імунітету в пацієнтів із СХВ.

#### Література

1. Арцинович Н.Т. Синдром хронической усталости / Н.Т. Арцинович, Т.С. Галушина. – М.: Научный мир, 2002. – 220 с.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К.: Полиграф плюс, 2009. – 552 с.
3. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / [Ю.Е. Лях, В.Т. Гурьянов, В.Н. Хоменко, В.А. Панченко]. – Донецк, 2006. – 214 с.
4. Нестерова И.В. Алгоритмы обследования пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями, сопровождающимся ведущим синдромом вирусно-бактериальной инфекции / И.В. Нестерова // Inter. J. Immunorehabilit / 1999. – № 2. – С. 81-85.

5. Сидорчук І.Й. Стан системи імунітету у хворих із синдромом хронічної втоми / І.Й. Сидорчук // Експерим. і клін. мед. – 2001. – № 3. – С. 88-91.
6. Cleare A.J. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome / A.J. Cleare // Endocrin. Rew. – 2003. – Vol. 24. – P. 236-253.
7. Increased neutrophil apoptosis in chronic fatigue syndrome / G. Kennedy, V. Spence, C. Underwood [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2004. – Vol. 57. – P. 891-893.
8. Maher K.J. Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin / K.J. Maher, N.G. Klimas, M.A. Fletcher // Clin. Exp. Immunol. – 2005. – Vol. 142. – P. 505-511.
9. Mawle A.C. Is chronic fatigue syndrome an infectious disease? / A.C. Mawle, M. Reys, D.S. Schmid // Infect. Agents. Dis. – 1994. – Vol. 20. – P. 333-341.

## СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И НАРУШЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

*И.Й. Сидорчук, Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль, Р.П. Ляшук, Я.В. Морозюк, К.И. Яковец*

**Резюме.** Обследовано 32 пациента с синдромом хронической усталости, у которых установили разносторонние изменения (I-III степени иммунных нарушений) абсолютного и относительного количества основных иммунокомпетентных клеток, иммуногематологических индексов и коэффициентов, а также клеточных и гуморальных факторов неспецифической противоинойфекционной защиты.

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости, факторы и механизмы неспецифической противоинойфекционной защиты.

## CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND A DISTURBANCE OF NONSPECIFIC ANTIINFECTIOUS DEFENSE

*I.Y. Sydorhuk, N.M. Kaspruk, H.D. Koval', R.P. Liashuk, Y.V. Morozhuk, K.I. Yakovets'*

**Abstract.** The authors have examined 32 patients with chronic fatigue syndrome, having established in them various changes (degrees I-III of immune disturbances) of the absolute and relative quantity of the leading immunocompetent cells and immunohematological indices and coefficients, as well as the cellular and humoral factors of nonspecific antiinfectious defense.

**Key words:** chronic fatigue syndrome, factors and mechanisms of nonspecific antiinfectious defense.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 115-119

Надійшла до редакції 18.09.2012 року

© І.Й. Сидорчук, Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль, Р.П. Ляшук, Я.В. Морозюк, К.І. Яковець, 2013

УДК 616.31-083-06:616.24-002.5]

*А.П. Скалат*

## ОЦІНКА ГІГІЄНІЧНОГО СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Результати проведених досліджень підтверджують, що недостатній догляд за порожниною рота та низький рівень санітарно-просвітницької роботи часто є однією з причин виникнення та розвитку захворювань пародонта на фоні загальносоматичного

захворювання, зокрема на вперше діагностований туберкульоз легень.

**Ключові слова:** гігієнічний стан порожнини рота, вперше діагностований туберкульоз легень.

**Вступ.** На сучасному етапі серед актуальних стоматологічних проблем хвороби пародонта посідають помітне місце, зумовлене їх високою поширеністю, здатністю до прогресування та формування комплексу патологічних змін, які

приводять до втрати основних функцій пародонта і зубощелепової системи в цілому [1, 2].

Особливому розгляду і всебічному вивченню підлягає питання впливу загальносоматичних захворювань на стан тканин пародонта. Зокрема, певного

Таблиця 1

## Регулярність догляду за порожниною рота у групах спостереження

Догляд за порожниною рота	Основна група n=230		Контрольна група n=98		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Регулярний	84	36,5±3,2	56	57,1±5,0	<0,01
Нерегулярний	125	54,3±3,3	37	37,8±4,9	<0,01
Відсутній	21	9,2±1,9	5	5,1±1,7	>0,05

Таблиця 2

## Показники стану гігієни ротової порожнини в групах обстеження за індексом Федорова – Володкіної

Індекс Федорова-Володкіної	Основна група n=230		Контрольна група n=98		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
1,1-1,5	28	12,2±2,2	38	38,8±4,9	<0,01
1,6-2,0	41	17,8±2,5	26	26,5±4,5	>0,05
2,1-2,5	78	33,9±3,1	16	16,3±3,7	<0,01
2,6-3,4	51	22,2±2,7	11	11,2±3,2	<0,01
3,5-5,0	32	13,9±2,3	7	7,2±2,4	<0,05

специфічного впливу тканини пародонта зазнають при туберкульозі – хворобі, яка посідає перше місце в Україні за поширеністю в суспільстві [3].

**Мета дослідження.** Оцінити рівень індивідуальної гігієни у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, враховуючи той факт, що існує тісний взаємозв'язок між раціональним доглядом за ротовою порожниною і станом тканин пародонта, а також від якісної гігієни прямо залежить успіх у лікуванні.

**Матеріал і методи.** З метою вивчення гігієнічного статусу порожнини рота та капіляростійкості ясен у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень нами сформовано основну групу спостереження, яку становили 230 пацієнтів. Групу контролю склали 98 осіб, які не обтяжені загальносоматичними захворюваннями, та були ідентичними за статеві-віковими характеристиками до осіб основної групи.

Розподіл обстежених за віковими групами здійснювали згідно з рекомендаціями ВООЗ [4]. Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за допомогою індексу Ю.А. Федорова – В.В. Володкіної [5].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведене вивчення гігієнічного статусу порожнини рота представило картину недостатньої ефективності гігієнічних заходів у обстежених обох груп.

Згідно з даними опитування (табл. 1, регулярний (1-2 рази на день) догляд за порожниною рота здійснювали тільки 36,5±3,2 % осіб основної

групи. Більшість обстежених, за їх власним свідченням, чистили зуби нерегулярно (54,4±3,3 %) або не чистили їх взагалі (9,2±1,9 %).

У групі контролю на регулярний догляд за порожниною рота вказало 57,1±5,0 % обстежених; нерегулярний і відсутній догляд визначало відповідно 37,8±4,9 % і 5,1±1,7 % обстежених.

Аналіз проведеного опитування засвідчує, що відсутність чи недбалий догляд за ротовою порожниною слугує додатковим чинником у розвитку захворювань пародонта в пацієнтів основної групи.

Отримані шляхом опитування дані об'єктивізували за допомогою індексних оцінок гігієнічного стану порожнини рота.

За даними індексу Федорова-Володкіної (табл. 2) хороший догляд за порожниною рота (1,1-1,5 бала) спостерігався тільки у 12,2±2,2 % осіб основної групи й 38,8±4,9 % групи контролю. Задовільний догляд (1,6-2,0 бала) здійснювали 17,8±2,5 % обстежених основної групи при 26,5±4,5 % у контролі.

У більшості обстежених основної на відміну від групи контролю переважав незадовільний або поганий гігієнічний догляд за ротовою порожниною.

Згідно з даними таблиці 3, з віком спостерігалася погіршення гігієнічного стану порожнини рота в обстежених обох груп. Однак в усіх порівнюваних вікових інтервалах середнє значення гігієнічного індексу в основній групі вірогідно вище порівняно з контролем.



Таблиця 3

## Стан гігієни порожнини рота обстежених за індексом Федорова-Володкіної залежно від віку

Вік (роки)	Основна група		Контрольна група		p
	Кількість обстежених (n)	ГІ М±m	Кількість обстежених (n)	ГІ М±m	
20-24	72	1,93±0,05	32	1,52±0,08	<0,01
25-29	74	2,12±0,06	33	1,99±0,12	>0,05
30-34	41	2,55±0,06	14	2,04±0,12	<0,01
35-44	21	2,77±0,08	9	2,51±0,12	>0,05
45-54	22	3,02±0,14	10	2,68±0,15	>0,05
Всього	230	2,28±0,07	98	1,96±0,11	<0,05

**Висновок**

Відмінність значень гігієнічного індексу в основній групі стосовно контролю дають підставу стверджувати, що причиною суттєво гіршого гігієнічного стану порожнини рота хворих основної групи є не лише недостатній догляд за порожниною рота і недостатній рівень санітарно-просвітницької роботи, але й часто є однією з причин виникнення та розвитку захворювань пародонта на фоні загальносоматичного захворювання.

**Перспективи подальших досліджень.** Оскільки недостатній гігієнічний догляд за ротовою порожниною призводить до виникнення і прогресування захворювань тканин пародонта, метою подальших наших досліджень буде розроблення лікувально-профілактичних заходів для хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на підставі вивчення пародонтального

статусу, функціонального стану тканин пародонта при проведенні додаткових лабораторних та не лабораторних методів діагностики.

**Література**

1. Генералізований пародонтит / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, А.В. Марков, І.В. Шилівський. – Л.: ГалДент, 2011. – 239 с.
2. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 466 с.
3. Основи стоматологічної діяльності / за ред. В.Г. Бардова. – В.: Нова Книга, 2011. – 439 с.
4. Стоматологічні обстеження. Основні методи: Матеріали ВООЗ // Вісн. стоматол. – 2000. – № 3. – С. 39-61.
5. Гигиена полости рта при заболеваниях пародонта: Метод. рек. / Сост. Ю.А. Федоров, В.В. Володкина. – Одесса, 1976. – 15 с.

**ГИГИЕНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ***А.П. Скалат*

**Резюме.** Результаты проведенных исследований подтверждают, что ненадлежащий контроль за гигиеной полости рта, а также низкий уровень санитарно-просветительской работы часто бывает одной из причин возникновения и развития заболеваний пародонта на фоне соматического заболевания.

**Ключевые слова:** гигиена полости рта, впервые диагностированный туберкулез легких.

**AN EVALUATION OF ORAL HYGIENE IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS***A.P. Skalat*

**Abstract.** The findings of the conducted research confirm that an insufficient care of the oral cavity and a poor level of social and health education are often among the reasons for the onset and development of periodontal diseases with underlying general somatic disease, in particular, new-onset pulmonary tuberculosis.

**Key words:** oral hygiene, new-onset pulmonary tuberculosis.

Danylo Halyts'kyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 119-121

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

УДК 616.341-007.272-099-008-092.9

В.Д. Скрипко

## СТАН ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДИНАМІКА ЗМІН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ ТОНКОКИШКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Узагальнено результати дослідження порушеної функції тонкої кишки залежно від часу розвитку гострої непрохідності в патогенезі формування показників ендогенної інтоксикації та мікроелементного гомеостазу в експерименті на 40 свинях в'єтнамської породи.

Установлено, що перебіг захворювання в умовах експерименту супроводжувався значними змінами біо-

хімічних показників та мікроелементного гомеостазу в організмі, які залежали від тривалості кишкової непрохідності.

**Ключові слова:** тонка кишка, інтоксикація, мікроелементний гомеостаз, біохімічні показники.

**Вступ.** Незважаючи на вдосконалення методів хірургічного лікування та інтенсивної терапії гостра тонкокишкова непрохідність (ГТКН) залишається однією з актуальних проблем невідкладної хірургії. І відноситься до найбільш тяжких порушень функції органів черевної порожнини, про що свідчать високі показники післяопераційних ускладнень і летальності.

У формуванні критичного стану при ГТКН провідна роль відводиться розвитку ентерергії, що супроводжується інтенсивним наростанням ендоінтоксикації, зумовленої комплексом метаболічних порушень, яка є основною причиною розвитку поліорганної недостатності з пригніченням авторегуляції гомеостазу до рівня, несумісного з життям [1, 2].

Однак пускові механізми цих функціональних порушень гомеостазу досліджено недостатньо різнобічно. Особливе значення у формуванні ендотоксикозу на фоні ГТКН відіграє порушення функціональної активності метал-металоферментних систем [3]. Проте дослідження, присвячені вивченню порушень метаболізму мікроелементів-металів, як біотиків, у патогенезі ендотоксикозу при ГТКН, відсутні.

**Мета дослідження.** Визначити патогенетичну суть формування ендогенної інтоксикації на основі встановлених метаболічних розладів та змін мікроелементного гомеостазу залежно від тривалості ГТКН.

**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проведені у віварії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського впродовж 2011-2012 років на 40 свинях в'єтнамської породи масою 15-25 кг. Усі втручання, догляд та евтаназію тварин проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р.

Тварини були розподілені на дві групи. І група слугувала для контролю показників. До II

групи увійшли тварини із ГТКН, у яких після відновлення прохідності тонкої кишки застосовували загальноприйнятні схеми лікування.

Моделювання ГТКН виконували за методикою А.С.Шалімова (1989). Відновлення прохідності тонкої кишки здійснювали через 12, 24, 36, 48, 72 год шляхом резекції ділянки кишки з накладанням міжкишкового анастомозу бік у бік.

У післяопераційному періоді тварини отримували ненаркотичні анальгетики, а евтаназію здійснювали шляхом доведеного уведення розчину тіопенталу натрію в дозі, розрахованій на масу тіла тварини.

Визначення лабораторних показників проводили загальноприйнятими методиками. ЛШ розраховували за формулою Каль-Каліфа Я.Я. (1941). Уміст молекул середньої маси (МСМ) у плазмі крові визначали за методом Габрієлян Г.І. (1984), малонового альдегіду (МА) – тіобарбітуровою кислотою за тестом Коробейникова Е.І. (1989), дієнових кон'югатів (ДК) за УФ-поглинанням гептанових та ізопропанольних екстрактів (Гаврилов В.В., 1986). Уміст мікроелементів у тканинах визначали на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК з комп'ютерним розшифруванням отриманих даних.

Забарвлення гістологічних зрізів проводили гематоксилін – еозином та азотнокислим сріблом за методом Більшовського-Гросс.

Мікробіологічні дослідження полягали у вивченні кількісного та видового складу мікрофлори вмісту тонкої кишки.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмно – математичного комплексу для ЕОМ і ВМ РС Excel-7,0 на базі Microsoft Windows 1985-2005, а також програми для статистичної обробки Analys+Soft, 2007. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі (Герасимов, 2007). Для перевірки гіпотези про рівність середніх величин використовували критерій Стьюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок і критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні для вибірок,

розподіл яких відрізняється від нормального (Лех Ю.Е., 2006).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Установлено, що порушення кишкового пасажу тривалістю 12-24 год при ГТКН призводить до значних порушень мікроциркуляції в стінці кишки та дистрофічних й окремих некробіотичних змін у епітелії ворсинок слизової оболонки зі збереженням життєздатності привідного відділу тонкої кишки на відстані 20-30 см від місця обструкції.

Через 36-48 год після моделювання ГТКН виявлені виражені некробіотичні зміни епітелію ворсинок слизової оболонки з ознаками значних змін мікроциркуляції в стінці кишки, різким зменшенням кількості клітин дифузної ендокринної системи та вираженими набряками. Життєздатні ділянки привідного відділу кишки виявлені на відстані 40-50 см від місця обструкції.

У локусі кишки через 48-72 год з часу моделювання непрхідності спостерігалася значна десквамація епітелію, прояви незворотних некротичних змін на фоні ексудативних ознак, наявність вогнищевих некрозів, ульceraція слизових оболонок із розповсюдженням на глибинні шари, значне потовщення м'язового компонента, повнокров'я венозних судин, нитчасті фіброзні нашарування на серозній оболонці, зумовлюючи передперфоративний стан кишкової стінки впродовж 60-80 см привідного відділу кишки.

Ураховуючи, що вміст привідного відділу кишки є одним із джерел формування ендотоксикації і його функціональний стан, напряду впливає на результати комплексного хірургічного лікування, обсяг резекції життєздатного проксимального відділу тонкої кишки визначали шляхом відрахування із загального обсягу резекції довжини патоморфологічно зміненої ділянки, додаючи умовну довжину життєздатного проксимального відділу в розмірі 10 см, який видался.

Мікробіологічні дослідження свідчать, що в пристенотичному відділі тонкої кишки уже через 12 год з часу ініціації непрхідності кількість кишкової палички нарастає на 44,8 %, пептокока – на 68,5 %, клостридій – на 71,4 %, бактероїдів – на 14,2 %. Ендотоксини, які виділяють мікроорганізми, здатні проявляти властивості медіаторів гострого запалення, пошкоджувати ендотелій судин і сприяти розвитку системної коагулопатії, збільшувати проникливість клітинних і лізосомальних мембран, активізувати кінінову систему, у результаті чого порушується травлення, транспорт електrolітів, посилюється секреція в просвіт кишок [4]. Тут відбувається гниття, надлишкове утворення високотоксичних речовин: індолу, скатолу, фенолу, путресцину, кадаверину та ін., які після прориву кишкового бар'єра у великій кількості надходять у системний крово- і лімфообіг [5].

Особливе значення в прогресуванні ендотоксикозу та розвитку відповідних ускладнень при ГТКН належить порушенню мікроелементного

гомеостазу [6]. Мікроелементний гомеостаз відіграє важливу роль у регуляції діяльності всіх систем і органів організму. Мікроелементи не синтезуються в клітинах, а надходять в організм із харчовими продуктами та відіграють роль базисних модуляторів для синтезу органічних структур і біологічно активних речовин, підтримуючи стабільність гомеостазу в організмі. В умовах ГТКН зрушення в перерозподілі вмісту мікроелементів у тканинах розвиваються настільки швидко, що організм не встигає адаптуватись до змін метаболізму. Співвідношення, що виникають між вмістом мікроелементів-металів, які корегують специфічні процеси метаболізму, є сумарним відображенням тих змін, які виникають у кількісному вмісті їх у тканинах при ГТКН.

Особливість біологічної дії мікроелементів – металів полягає в тому, що вони активують більшість ферментативних систем у тканинах, впливають на процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, метаболізм нуклеїнових кислот, білків, вуглеводів, ліпідів, а також корегують рівень вільно радикальних процесів та системи антиоксидантного захисту [7].

Розвиток ГТКН у тварин супроводжувався прогресивним наростанням ендотоксикозу та загибеллю тварин на 3-4-ту добу. Уже після 12 год розвитку ГТКН у тварин виявлялись ознаки ендотоксикації, що проявлялося кволістю, адинамією, відмовою від їжі, руховим збудженням при пальпації живота.

Результатами дослідження встановлено, що інтенсивне наростання ЕІ залежало від часу моделювання ГТКН. Так, через 12 год експерименту параметри показників ЛШ, МСМ зросли відповідно до 2,42±0,19 ум.од., 3,96±0,30 ум.од., 0,35±0,02 ум.од., при нормі 0,72±0,004 ум.од. та 0,32±0,014 ум.од., і прогресивно збільшувались. Через 72 год експерименту ЛШ зріс у 9,5 раза, тоді як вміст МСМ досягав 0,71±0,07 ум.од.

Значно зростали й параметри активності перекисного окиснення ліпідів. Так рівень МА та ДК через 12 год становив відповідно 5, 60±0,23 нмоль/мл та 2,78±0,03 ум.од. (при нормі 3,14±0,09 нмоль/мл та 1,14±0,08 ум.од.). На 72 год дослідження їхній вміст відповідно дорівнював 8,24±0,41 нмоль/мл та 4,78±0,02 ум.од.

Одночасно зростання рівня ЕІ в експериментальних тварин супроводжувалося прогресивним зниженням вмісту Fe, Cu, Zn у цільній крові, печінці та кістках. Кількість Zn із розвитком ГТКН поступово наростала в м'язовій тканині.

Уміст заліза прогресивно падав і через після 72 год становив у крові – 388,7±10,12 мг/кг, печінці – 78,2±1,80 мг/кг, м'язах – 11,5±0,78 мг/кг, кістках – 116,1±2,90 мг/кг при нормі відповідно – 514,5±11,7 мг/кг, 130,5±2,80 мг/кг, 18,4±0,91 мг/кг, 146,4±3,85 мг/кг. Наростання дефіциту заліза в крові зумовлює зменшення доставки кисню до клітин, гальмування залізозв'язуючих білків та пригнічення захисних сил організму, оскільки

залізодефіцитні стани ведуть до значного послаблення імунітету [10, 11]. Низький уміст заліза призводить до зниження насиченості тканин гранулоцитами й макрофагами з одночасним пригніченням фагоцитозу та відповіді лімфоцитів на стимуляцію утворення антитіл, синтезу інтерферону [6].

Через 12 год з часу моделювання ГТКН спостерігалось зниження вмісту міді в печінці, м'язах та кістках відповідно до  $6,02 \pm 0,31$  мг/кг,  $2,02 \pm 0,15$ ,  $24,2 \pm 2,18$  мг/кг, при нормі  $7,20 \pm 0,30$  мг/кг,  $2,32 \pm 0,18$  мг/кг та  $25,4 \pm 2,08$  ( $p < 0,05$ ). Кількість міді в крові дещо зростала й через 12 год була  $1,42 \pm 0,06$  мг/л при нормі  $1,34 \pm 0,05$  мг/л. У подальшому, через 24, 36, 48 та 72 год рівень міді у всіх середовищах прогресивно знижувався і через 72 год становив у крові –  $0,92 \pm 0,07$  мг/кг, печінці  $4,30 \pm 0,044$  мг/кг, м'язах –  $1,61 \pm 0,01$  мг/кг, кістках –  $20,4 \pm 1,94$  мг/кг.

Такі втрати міді зумовлюють негативні наслідки. Це, зокрема, порушення окисно-відновних процесів [12], пригнічення активності Т- і В-лімфоцитів, зниження антимікробної активності макрофагів [13], спотворення процесів формування сполучної тканини, що призводить до утворення спайок [14].

Уміст цинку в крові, печінці та кістках через 12 год після моделювання непрохідності становив відповідно –  $6,14 \pm 0,13$  мг/л,  $2,72 \pm 1,75$  мг/кг,  $140,4 \pm 3,95$  при нормі  $6,32 \pm 0,18$ ,  $30,25 \pm 1,25$  мг/кг та  $152,4 \pm 4,12$  мг/кг. У м'язовій тканині вміст цинку дещо зростав і становив  $19,4 \pm 0,5$  мг/кг при нормі  $17,50 \pm 0,48$  мг/кг.

Через 72 год рівень цинку значно знизився й становив у крові  $4,48 \pm 0,08$  мг/кг, у печінці –  $2,58 \pm 0,64$  мг/кг і кістках  $115,8 \pm 4,02$  мг/кг. Тоді як у м'язах рівень його збільшився до  $25,8 \pm 0,64$  мг/кг.

Цинк є важливим елементом – регулятором активності імунної системи, модулює проникливість слизових оболонок органів травлення [12, 14]. При дефіциті цинку відбувається послаблення факторів неспецифічного імунного захисту, що полягає в зниженні фагоцитарної здатності макрофагів, моноцитів і поліморфноядерних нейтрофілів, активності природних кілерів. Навіть незначне пониження рівня цинку в крові супроводжується обмеженням продукування Т-лімфоцитами специфічних цитокінів, які регулюють імунну відповідь і діють як фактор росту для імунної системи. Одночасно спостерігається вивільнення окремих факторів ендогенної інтоксикації гістаміну, гепарину та кінінів із гранулоцитів, що поглиблюють клінічний перебіг патологічного процесу при ГТКН [6].

### Висновки

1. У формуванні та прогресуванні ендогенної інтоксикації при експериментальній гострій тонкокишкової непрохідності важливу роль відіграють порушення гомеостазу мікроелементів – металів, що є одним із пускових механізмів формування факторів ендоінтоксикації.

2. Установлено чіткий взаємозв'язок між часом розвитку непрохідності, наростанням ступеня ентерергії, та глибиною порушень обміну мікроелементів на фоні наростання ендотоксикозу.

3. Отримані дані можуть створити основу для корекції комплексного хірургічного лікування із застосуванням антиоксидантної, гепатопротекторної, антигіпоксикантної та інтестинальної терапії, залежно від термінів відновлення прохідності тонкої кишки.

**Перспективи подальших досліджень.** На підставі отриманих даних планується сформулювати концепцію визначення факторів становлення, прогресування та взаємообтяження перебігу ГТКН та розробити критерії дисфункції печінки у хворих на ГТКН за показниками активності органоспецифічних ферментів сироватки крові, як маркерів стану клітинних мембран, білоксинтезувальної, сечоутворювальної, детоксикаційної, енергозабезпечуючої та видільної функції геатоцитів. Будуть сформульовані прогностичні критерії та розроблені протоколи надання невідкладної хірургічної допомоги з урахуванням перебігу ГТКН.

### Література

1. Ничитайло М.Ю. Діагностична та лікувальна лапаротомія при гострих панкреатитах, ускладнених перитонітом / М.Ю. Ничитайло, О.П. Кондратюк, Н.Д. Волошенкова // Клін. хірургія. – 2004. – № 4-5. – С. 53-54.
2. Иммунокорекция у больных старших возрастных групп с распространенными формами перитонита / Б.С. Брыскин, Н.Н. Хачатрян, В.О. Ханов [и др.] // Хірургія. – 2008. – № 10. – С. 19-26.
3. Клименко Ю.А. Характеристика змін і корекція порушень мікроелементного гомеостазу та профілактика ускладнень при експериментальному перитоніті / Ю.А. Клименко // Гал. лікар. вісник. – 2000. – № 1. – С. 31-35.
4. Ерухин И.А. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальности клинической проблемы / И.А. Ерухин, С.Ф. Багненко, Е.Г. Григорьева // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 5. – С. 8-12.
5. Гусак И.В. Профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с абдоминальным сепсисом / И.В. Гусак, Ю.Р. Иванова // Труды Крымского госуниверситета. – 2007. – Т. 143. – С. 89-92.
6. Микроэлементозы человека. Этиология, классификация, органопатология / А.Г. Авцин, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, А.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
7. Барашков Г.К. Микроэлементы в теории и практике медицины / Г.К. Барашков, Л.И. Зайцева // Врач. – 2004. – № 10. – С. 45-47.
8. Крючина Є.А. Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи та вмісту мікроелементів при гострому панкреатиті / Є.А. Крючина // Лікувал. справа. – 2000. – № 2. – С. 34-37.

9. Григорьева А.С. Роль микроэлементов в коррекции нарушения иммунитета, антирадикальной и антиперекисной защиты организма. Опыт клинического применения нового микроэлементного препарата "Витан" у детей / А.С. Григорьева, В.П. Радионов, Н.Ф. Конахович // Микроэлементы в мед. – 2004. – Т. 5, вып. 4. – С. 43-46.
10. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Оникс 21 век; Мир, 2004. – С. 216.
11. Шкала А.В. Микроэлементы: біологічна роль в організмі людини / А.В. Шкала // Гал. лікар. вісник. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 125-127.
12. Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков. – М.: изд-во КМК, 2000. – С. 537.
13. Башкірова Г.М. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів / Г.М. Башкірова, Л.І. Руденко // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 59-65.
14. Орібко І.Б. Біологічна роль міді в окисно-відновних процесах в організмі людини / І.Б. Орібко // Нов. стоматол. – 2000. – Т. 23, № 2. – С. 61-62.

### ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

*В.Д. Скрипко*

**Резюме.** Обобщены результаты исследования нарушений функции тонкой кишки в зависимости от времени развития непроходимости в патогенезе формирования показателей эндотоксикоза и микроэлементного гомеостаза в эксперименте на 40 свиньях вьетнамской породы. Установлено, что протекание болезни и хирургическое возобновление проходимости тонкой кишки в условиях эксперимента сопровождалось значительными изменениями биохимических показателей и микроэлементного гомеостаза в организме, которые зависели от продолжительности кишечной непроходимости.

**Ключевые слова:** тонкая кишка, интоксикация, микроэлементный гомеостаз, биохимические показатели.

### THE STATE OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND THE DYNAMICS OF CHANGES OF TRACE ELEMENT HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL ACUTE SMALL BOWEL OBSTRUCTION

*V.D. Skrypko*

**Abstract.** The author has generalized the results of an investigation of an impaired function of the small intestine, depending on the time of the development of acute intestinal obstruction in the pathogenesis of the formation of the indicators of endogenous intoxication and trace element homeostasis in an experiment on 40 pigs of the Vietnamese breed. It has been established that the course of the disease under the experimental conditions is accompanied with essential changes of the biochemical parameters and trace elements homeostasis in the organism that were dependent on the duration of intestinal obstruction.

**Key words:** small intestine, intoxication, trace element homeostasis, biochemical parameters.

SHEE "National Medical University" (Ivano-Frankivs'k)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 122-125

Надійшла до редакції 03.12.2012 року

УДК 616.831-005.1/4-036.11

*Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Р. Ясній***МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ РІЗНИХ ПІДТИПІВ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

**Резюме.** Досліджено вміст прозапальних цитокінів у 134 хворих на ішемічний інсульт (ІІ) у гострому періоді різних підтипів. Встановлено, що найбільшою мірою рівень інтерлейкінів зростає при атеротромботичному ішемічному інсульті (АІІ), а найменше – при гемодинамічному ІІ. Рівень ІІ-1 $\beta$ , ІІ-2, ІІ-6 та ІІ-8 у хворих на АІІ був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж при всіх інших підтипах ІІ. Відмічено достовірно відмінні

значення С-реактивного протеїну (СРП) при різних ІІ. Найнижчий вміст СРП виявлено у хворих на лакунарний ІІ. Рівень ФНП- $\alpha$  достовірно не відрізнявся в осіб з різними підтипами ІІ.

**Ключові слова:** підтипи ішемічного інсульту, цитокіни, С-реактивний протеїн.

**Вступ.** Важлива роль у патогенезі ІІ приділяється патобіохімічним змінам, які мають місце у процесах раннього та відтермінованого пошкодження мозкової тканини [3]. Одним з основних етапів організації місцевої запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини при ІІ є активація прозапальними цитокінами судинного ендотелію. Прозапальні цитокіни є посередниками міжклітинних взаємодій і підтримують місцеве запалення, активуючи клітини ендотелію та індукуючи експресію молекул адгезії і хемокінів, білків гострої фази та протромботичну активність ендотелію [1]. У результаті цього на поверхні ендотелію активуються молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1). ФНП- $\alpha$  та інтерферон (IFN- $\gamma$ ), секретований Т-клітинами, залучають на поверхню нейронів та астроглиї антигени 1-го і 2-го класів головного комплексу гістосумісності. Особливо потужними регуляторами-індукторами молекул лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії (CD11a та CD18) є ІІ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  [10]. Активовані ними ІІ-8 відіграє головну роль на початку міграції лейкоцитів з просвіту судини в зону фокальної ішемії з інфільтрацією ними ушкодженої тканини. Нейтрофіли та моноцити підсилюють деструкцію мозкових клітин своїми токсичними продуктами, фагоцитарною дією та імунними реакціями [9]. Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити, які різко підвищують продукцію гострофазних білків, що діють як інгібітори різних протеїнів та факторів росту. До гострофазних білків 1-го класу належать СРП та фактори комплементу, до 2-го класу –  $\alpha_2$ -макроглобулін та  $\alpha_1$ -антихемотрипсин.

Експериментальними дослідженнями виявлено підвищення концентрації прозапальних цитокінів із розвитком місцевого запалення у вогнищі ішемії. Відмічено, що рівні ІІ-1, ІІ-6, ІІ-8, ФНП залишаються підвищеними протягом кількох днів після розвитку інсульту, що свідчить про інтенсивність запальних реакцій та їх роль у процесах ушкодження тканини мозку [6]. Експериментальні дані були підтвержені рядом клінічних досліджень, що також вказували на збільшення рівня деяких цитокінів у периферичній

крові хворих на ІІ на 1-3-й день захворювання [4]. На момент госпіталізації у 100 % хворих діагностовано підвищення концентрації прозапальних цитокінів: ІІ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , які є тригерами запальної відповіді, а також ІІ-6 та СРП при зниженні вмісту протизапального цитокіну ІІ-10 [2].

Відмічено, що і в лікворі хворих на ІІ у перші 2-12 годин виявляється дисбаланс про- та протизапальних цитокінів [7]. При цьому в перші 2-5 годин ІІ рівні ІІ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  є нижчими, ніж через 6-12 годин, що свідчить про віддаленість локальних запальних реакцій відносно швидких механізмів глутаматкальцієвого каскаду, які реалізуються в межах "терапевтичного вікна".

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених ролі прозапальних цитокінів у патогенезі ІІ, не з'ясовано їх особливостей у пацієнтів із різними патогенетичними підтипами мозкового інфаркту.

**Мета дослідження.** Вивчити вміст прозапальних цитокінів у гострому періоді різних підтипів ІІ.

**Матеріал і методи .** Під спостереженням перебувало 134 хворих на ІІ, серед них 40 (29,9 %) – з гемодинамічним ІІ (ГДІ), 30 (22,4 %) – з атеротромботичним ІІ (АТІ), 36 (26,9 %) – з кардіоеMBOLІчним ІІ (КЕІ) та 28 (20,9 %) – з лакунарним ІІ (ЛІ), які перебували на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Вік хворих склав від 45 до 72 років (у середньому (59,4 $\pm$ 4,6 р.). Вік хворих на ГДІ становив (58,1 $\pm$ 3,2) р., на АТІ – (68,5 $\pm$ 2,2) р., на КЕІ – (63,8 $\pm$ 3,7) р. та на ЛІ – (63,1 $\pm$ 3,8) р. До обстеження включено пацієнтів, які надходили до стаціонару в перші 24 години від початку захворювання. У дослідження не включали хворих з повторними ІІ та розладами свідомості глибше за сонор та пацієнтів з поліорганною недостатністю (серцево-легеневою декомпенсацією, хронічною нирковою патологією). Верифікацію інфаркту мозку проводили за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (Astelon 4, Toshiba). Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту оцінювалася за

шкалою NIHSS на 1-шу добу інсульту. Пацієнтів із легким ІІ було 51 (38,1 %), середнім – 56 (41,8 %) та тяжким – 27 (20,1 %). Легкий ІІ діагностовано у 20 (50,0 %) пацієнтів з ГДІ, 2 (6,7 %) осіб з АТІ, 5 (13,9 %) пацієнтів з КЕІ та 24 (85,7 %) пацієнти з ЛІ. Середньотяжкий інсульт відмічався в 16 (40 %) пацієнтів із ГДІ, 5 (53,3 %) хворих на АТІ, 20 (55,6 %) пацієнтів з КЕІ та 4 (14,3 %) пацієнти із ЛІ. Тяжкий ступінь неврологічного дефіциту виявлено в 4 (10,0 %) хворих на ГДІ, 12 (40,0 %) хворих на АТІ та 11 (30,5 %) хворих на КЕІ. У пацієнтів із ГДІ середній бал за шкалою NIHSS становив (7,1±0,4) бала, АТІ – (12,7±0,9) бала, КЕІ – (8,6±1,2) бала та ЛІ – (6,1±0,7) бала. Серед супутніх захворювань гіпертонічну хворобу (ГХ) виявлено у 18 (45,0 %) осіб із ГДІ, 9 (25,0 %) осіб із КЕІ та 9 (32,1 %) випадків ЛІ. Атеросклероз (АЗ) спостерігався у 5 (12,5 %) пацієнтів із ГДІ, у 4 (13,3 %) осіб із АТІ та в 4 (14,3 %) пацієнтів із ЛІ. Поєднання ГХ з АЗ відмічалось у 14 (35,0 %) випадків ГДІ, у 26 (86,7 %) осіб з АТІ, 21 (58,3 %) особа з КЕІ та в 9 (32,1 %) пацієнтів із ЛІ. ІХС діагностовано в 4 (10,5 %) пацієнтів із ГДІ, у 21 (70,0 %) хворого з АТІ, 24 (66,7 %) та в 11 (39,3 %) осіб з ЛІ. У 32 (88,9 %) пацієнтів із КЕІ відмічалася фібриляція передсердь.

Цитокиновий статус (ІІ-1 $\beta$ , ІІ-2, ІІ-6, ІІ-8), вміст СРП та ФНП- $\alpha$  визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва ЗАО "Вектор-Бест" (Росія). Забір крові проводили через 12-24 години після розвитку симптомів інсульту.

Контрольну групу склали 22 практично здорові особи, за віком і статтю репрезентативні щодо хворих основної групи.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 8. Визначали наступні показники: середнє значення (М), стандартна похибка (m). Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Проведені дослідження показали, що у хворих на ІІ протягом першої доби достовірно ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем підвищується рівень проза-

пальних цитокинів (табл. 1). Відмічено, що найбільшою мірою при ІІ зростає вміст ІІ-6 – (60,3±1,2) пг/мл. Найменше на вогнищеву ішемію головного мозку зреагував рівень ІІ-2. Деякі автори також вказують на незначне зростання або дефіцит цього цитокину в пацієнтів із гострим інфарктом мозку, що пов'язано з посиленням апоптотичної загибелі імунокомпетентних клітин, які експресують ІІ-2-рецептори [5, 11].

Відомо, що прозапальні цитокини, першу чергу ІІ-6, а також ІІ-1 і ФНП- $\alpha$  на рівні транскрипції гена СРП регулюють синтез і секрецію СРП. Нами виявлено підвищення СРП до (19,0±0,8) мг/л у хворих на гострий ІІ одночасно зі зростанням вмісту ІІ-6 та ІІ-8. Збільшення рівня СРП відображає не тільки імунне запалення, але й реакцію організму на стресову ситуацію і свідчить про гостроту розвитку патологічного процесу. Рівні ФНП- $\alpha$  також виявилися вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищеними у 1-шу добу ІІ порівняно з контролем.

Аналіз показників цитокинового статусу в осіб із різними підтипами ІІ показав, що найбільші зміни прозапальних інтерлейкінів відмічалися при АТІ (табл. 2). Рівень усіх визначуваних цитокинів у цієї групи осіб був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж при інших підтипах ІІ. При КЕІ по відношенню до хворих на ЛІ та ГДІ достовірно ( $p < 0,05$ ) зростали показники ІІ-6 та ІІ-8. Вміст ІІ-1 $\beta$  та ІІ-2 достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся лише від значень пацієнтів із ГДІ. При лакунарному інфаркті мозку діагностовано достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий, ніж при КЕІ та ГДІ рівень ІІ-1 $\beta$  – (19,0±0,5) пг/мл. Вміст інших прозапальних цитокинів був нижчим, ніж при АТІ та КЕІ і вищим, ніж при ГДІ. Найменше рівень цитокинів зростав при ГДІ і був достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим порівняно з хворими з іншими підтипами ІІ.

Рівень СРП при ЛІ був достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим, ніж при всіх інших підтипах ІІ – (12,3±0,7) мг/л. Значення СРП зростали при ГДІ, КЕІ і найбільшою мірою при АТІ, що склало відповідно – (18,8±0,6) мг/л, (30,3±0,9) мг/л та (43,5±1,4) мг/л. Вміст ФНП- $\alpha$  був найвищим у хворих на КЕІ. Рівень ФНП- $\alpha$  достовірно не відрізнявся в осіб із різними підтипами ІІ, що вказує

Таблиця 1

Показники цитокинового статусу у хворих на ІІ (М±m)

Показник	Контрольна група (n=22)	Хворі на ІІ (n=134)
ІІ-1 $\beta$ , пг/мл	2,3±0,4	15,8±0,4*
ІІ-2, пг/мл	2,8±0,2	13,4±0,4*
ІІ-6, пг/мл	2,7±0,3	60,3±1,2*
ІІ-8, пг/мл	3,1±0,4	25,7±0,9*
СРП, мг/л	1,4±0,02	19,0±0,8*
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	2,2±0,1	25,8±0,9*

Примітка. \* – показники достовірні по відношенню до показників контрольної групи

Таблиця 2

## Показники цитокинового статусу у хворих залежно від підтипу II (M±m)

Показник	Підтип II			
	ГДІ, (n=40)	АТІ, (n=30)	КЕІ, (n=36)	ЛІ, (n=28)
IL-1β, пг/л	14,6±0,5	20,9±0,9	17,6±0,4	19,0±0,5
IL-2, пг/л	10,8±0,5	19,2±0,8	16,1±0,7	14,9±0,7
IL-6, пг/л	45,3±1,0	103,2±2,8	75,8±1,7	64,0±1,1
IL-8, пг/л	13,1±0,6	48,1±1,2	40,5±0,8	30,7±0,9
СРП, мг/л	18,8±0,6	43,5±1,4	30,3±0,9	12,3±0,7
ФНП-α, пг/л	25,9±1,3	25,2±1,1	28,2±1,2	24,8±1,4

на відсутність суттєвого впливу провідного патогенетичного механізму II на синтез цього прозапального фактора.

Найбільшу активність медіаторів запалення в патогенезі АТІ, на наш погляд, можна пояснити найстаршою віковою категорією пацієнтів тяжкістю неврологічного дефіциту, більш частою поєднаною супутньою патологією у вигляді ГХ та АЗ. Загальновідома запальна теорія атеросклерозу, що підтверджується дослідженнями, при яких у крові хворих на ІХС виявлялися підвищені рівні маркерів системної запальної відповіді, зокрема СРП, IL-6, IL-1 та ФНП-α. Доведено, що саме ці цитокини підтримують місцево запалення в атеросклеротичній бляшці. Виникнення II у різних басейнах артеріального русла пов'язано з переходом стабільної атеросклеротичної бляшки у нестабільний стан за участю запального компонента [12]. При атерогенезі в зоні пошкодження вибірково відбувається складна клітинно-молекулярна перебудова з активацією та проліферацією ендотелію, міграцією активованих лейкоцитів у вогнище запалення, викидом запальних медіаторів у кров'яне русло, що робить бляшку ранимою [8]. Звідси випливає, що на рівень цитокинів у хворих у гострому періоді АТІ, ймовірно, впливає не лише розвиток та формування вогнищевої церебральної ішемії, але й ступінь попередніх запальних змін судинної стінки в ділянці атеросклеротичної бляшки.

## Висновки

1. У гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту у крові достовірно зростає вміст прозапальних цитокинів, С-реактивного протеїну та фактора некрозу пухлин-α.

2. Серед прозапальних цитокинів при ішемічному інсульті найбільше підвищується рівень інтерлейкіну-6, найменше – інтерлейкіну-2.

3. Найбільше вміст медіаторів запалення та С-реактивного протеїну зростає при атеротромботичному ішемічному інсульті, що, ймовірно, зумовлено старшим віком даної категорії осіб та тяжчим ступенем неврологічного дефіциту.

**Перспективи подальших досліджень** будуть спрямовані на вивчення зв'язку між медіато-

рами запалення та розмірами вогнищ ішемії (за даними КТ).

## Література

1. Роль цитокинов при ішеміческом инсульте / А.А. Аракелян, А.С. Бояджан, М. Петрек [и др.] // Клини. мед. – 2005. – №10. – С.22-24.
2. Ашуров М.Т. Оценка уровня ИЛ-1 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных острыми ишемическими и геморрагическими инсультами / М.Т. Ашуров, Т.У. Арипова, Ш.Б. Дусчанов // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2007. – № 1. – С. 11-14.
3. Гриневиц В.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / Гриневиц В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. – СПб.: Symposium, 2004. – 159 с.
4. Жданов Г.Н. Изучение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 27-30.
5. Кашаева Л.Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция ронколейкином / Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н. Методические рекомендации. – Чебоксары, 2005. – 27 с.
6. Малахов В.О. Реакция стресс-реализующей иммунной-эндокринной системы у остром периоде ишемического инсульта / В.О. Малахов, В.О. Монастирський // Міжнар. неврол. ж. – 2009. – № 8 (30). – С. 94-97.
7. Малахов В.О. Лікворологічні зміни при ішемічному інсульті / В.О. Малахов, В.О. Потапов, В.С. Личко // Вісн. СумДУ. – 2006. – № 8. – С. 73-80.
8. Провоспалительные цитокины в прогнозе ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Н.Б. Балковая, А.В. Линская [и др.] // Газета «Новости медицины и фармации». Неврология. – 2010. – № 328. – С. 31-32.
9. Chamorro H. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular diseases / H. Chamorro, J. Hallenbeck // Stroke. – 2006. – № 37. – P. 291-292.



10. Emsley H.C.A. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients / H.C.A. Emsley, C.J. Smith, R.F. Georgiou // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2005. – № 76. – P. 1366-1372.
11. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage / H.M. Kim, H.Y. Shin, H.J. Jeong [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2000. – Vol. 14 (3). – P. 191-196.
12. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT / K.R. Nandalur, E. Bascurt, K.D. Hagspiel [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2005. – № 1. – P. 295-298.

## МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗНЫХ ПОДТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Р. Ясний*

**Резюме.** Исследовано содержание провоспалительных цитокинов у 134 больных с разными подтипами ишемического инсульта (ИИ). Установлено, что в наибольшей степени уровень интерлейкинов возрастает при атеротромботическом ишемическом инсульте (АИИ), а в наименьшей – при гемодинамическом ИИ. Уровень IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8 у больных с АИИ был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем при всех других подтипах ИИ. Отмечено достоверно отличительные значения СРП при разных подтипах ИИ. Наиболее низкое содержание СРП выявлено у больных с лакунарным ИИ. Уровень ФНП- $\alpha$  достоверно не отличался при разных ИИ.

**Ключевые слова:** подтипы ишемического инсульта, цитокины, С-реактивный протеин.

## INFLAMMATORY MEDIATORS DURING THE ACUTE PERIOD OF DIFFERENT SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE

*N.R. Sokhor, S.I. Shkrobot, O.R. Yasnii*

**Abstract.** The content of inflammatory cytokines in 134 patients with different subtypes of ischemic stroke (IS) has been investigated. It has been found that the highest level of inflammatory interleukins increased in atherotrombotic ischemic stroke (AIS), and the lowest – in hemodynamic IS. The level of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 and IL-8 in patients with AIS was significantly ( $p < 0.05$ ) higher than with all other subtypes of IS. Significantly different values of C-reactive protein (CRP) with different subtypes of IS have been marked. The lowest content of CRP was found in the patients with lacunar IS. The level of TNF- $\alpha$  was not significantly different in patients with all subtypes of IS.

**Key words:** subtypes of ischemic stroke, cytokines, C-reactive protein.

State Medical University Named after I.Ya. Horbachevskiy (Ternopil)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 126-129

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

© Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Р. Ясний, 2013

УДК 616.314-001.4 -084-08

*І.М. Ткаченко*

## ВИКОРИСТАННЯ ЗНІМНОЇ ШИНИ-КАПИ ДЛЯ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПІДВИЩЕНОЇ СТЕРТОСТІ ЗУБІВ, УСКЛАДНЕНОЇ ЯВИЩАМИ БРУКСИЗМУ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

**Резюме.** У роботі представлені результати вивчення оклюзійних контактів при підвищеній стертості твердих тканин зубів. Описана нова методика визначення суперконтактів при підвищеній стертості зубів з явищами бруксизму. Вивчення точок підвищеного контакту дасть, у подальшому, можливість проводити лікувальні та профілактичні заходи з метою нормалізації оклюзій-

них відносин при лікуванні та профілактиці підвищеної стертості.

**Ключові слова:** підвищене стирання зубів, методика визначення суперконтактів при підвищеній стертості, моноблок для лікування і профілактики підвищеної стертості.

**Вступ.** При лікуванні пацієнтів з будь-якою патологією ми намагаємося відтворити так звану

фізіологічну норму, яка існувала в органах чи системах до початку захворювання.

© І.М. Ткаченко, 2013

Підвищене стирання твердих тканин зубів зустрічається приблизно у 8-14 % пацієнтів, які звертаються за допомогою до лікаря-стоматолога. Кількість їх може варіювати залежно від умов проживання, віку, наявності супутньої патології, спадкової схильності до захворювання [3, 8]. Динаміка розвитку патологічного процесу є зовнішнім вираженням внутрішніх змін морфологічних структур. Підвищена стертість зубів, яка носить прогресуючий характер, з часом, буде впливати на функцію всіх компонентів зубо-щелепної системи, а зміна компенсовано розвинутого зусилля буде збільшувати навантаження на всю систему, при погіршенні ситуації, порушення динамічної рівноваги, підсилюючи знос компонентів.

Таким чином, виникнення торсійного навантаження на нижній щелепі буде викликати переваження суглобових елементів та, одночасно, аномальну стимуляцію пародонтальних рецепторів, які адаптуються до більш високого порогу та не реагують на адекватні імпульси, сприяючи підтримці аномального навантаження.

Такі функціональні зміни, що зберігаються тривалий час, будуть викликати органічні (суглобовий хрускіт, пародонтальні болі, підвищена стертість, міофасціїти та ін.)

Окклюзійний контакт, що переважає в антеролатеральних відділах (на першому і другому премолярах), визначає передній центр ваги оклюзії та пов'язаний із переважанням м'язової активності жувальних м'язів [4, 8].

Тому, нормалізація окклюзійних співвідношень щелеп є головним завданням в ортопедичній практиці. Незважаючи на кількість розробок, актуальність цього питання загострюється внаслідок підвищення вимог до рівня функціональності протезів та реставрацій, особливо за наявності підвищеної стертості.

Сучасна оклюзійна реабілітація пацієнта вимагає вивчення та використання значної кількості окклюзійних детермінант. Найбільш важливими серед них є положення змикання щелеп, яке повною мірою залежить від жувальних м'язів. Підтримання щелепно-лицевої системи в умовах гармонії можливе за умов відповідності суглобових характеристик окклюзійним. Стартовим пунктом для аналізу рухів у скронево-нижньощелепних суглобах є положення центрального співвідношення щелеп. Визначення такого центру та точне перенесення цього положення в артикулятор важливе для правильної діагностики, а особливо правильної розробки ортопедичної конструкції.

**Мета дослідження.** Розробити та апробувати в клініці новий спосіб виготовлення капи для лікування та профілактики патологічної стертості зубів на фоні явищ бруксизму.

**Матеріал і методи.** Нами проведено клінічне обстеження 35 пацієнтів віком від 28 до 55 років із надмірною втратою емалі та дентину. Пацієнти належали до дослідної групи, яким про-

водили лікування з приводу підвищеного стирання твердих тканин зубів. Обстежувані були розподілені на чотири вікові групи, майже рівноцінні за статевою ознакою: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 років, при цьому жінки становили 52,3 %, чоловіки – 47,7 %. Для верифікації характеру стирання зубів (фізіологічне або патологічне) зіставляли вік хворого та інтенсивність ураження, використовуючи класифікацію Молдованова А.Г. (1992). Клінічні спостереження дозволили нам визначити суттєві розбіжності в плані лікування хворих із підвищеним стиранням твердих тканин зубів залежно від стану ротової порожнини. Тому для класифікації патологічної стертості ми використовували класифікацію патології Бушан М.Г. (1979), звертаючи увагу на додаткові клінічні прояви хвороби в порожнині рота, які доповнені Балем Г.М. (2008) [2].

Дослідження передбачало аналіз зубних контактів із визначенням типу змикання зубів. Для визначення суперконтактів використовували метод, який включає виготовлення капи на зуби нижньої щелепи, використання її протягом однієї ночі з наступним фотографуванням для діагностики, лікування та порівняння їх у динаміці процесу лікування. Капу виготовляли з одnobічної кольорової фольги зі спеціальним покриттям «Brix checker» (рис. 1, рис. 2).

Після виготовлення й інструктажу пацієнта капа повинна уводиться в порожнину рота і щільно накладатися на зубний ряд нижньої щелепи.

Капа повинна знаходитися в порожнині рота протягом всієї ночі. Залежно від стертості поверхонь на капі, які втратили захисне покриття, можна визначити латеротрузію, медіотрузію і наявність суперконтактів. На капі чітко відображується малюнок суперконтактів, який можливо фотографувати і застосовувати як діагностику, так і в лікувальних цілях для вибору ортопедичної конструкції та диспансерного нагляду за якістю проведених лікувальних заходів. Використання капи не змінює об'єму порожнини рота, що не впливає на положення язика та функціональні особливості жувальної мускулатури. Підвищені контакти чіткі і отримуються при різних окклюзійних положеннях нижньої щелепи (рис. 3).

Після ретельного вивчення надмірних окклюзійних контактів ми пропонуємо, при лікуванні патологічної стертості зубів, з метою нормалізації діяльності жувальних м'язів та скронево-нижньощелепного суглоба використовувати пацієнтам спеціальну м'яку капу, яка враховує надмірні контакти, що індивідуально відобразилися на капі окклюзійній.

З цієї метою на моделі позначаються місця підвищених контактів, які в подальшому необхідно розвантажити (рис. 4).

Після визначення і нанесення суперконтактів на моделі виготовляється восковий окклюзійний базис, який розташовується на жувальній поверхні зубів верхньої щелепи. Лікар-ортопед повинен визначити конструктивний прикус



Рис. 1. Загальний вигляд капи для визначення суперконтактів при підвищеній стертості зубів



Рис. 2. Загальний вигляд капи в порожнині рота



Рис. 3. Загальний вигляд капи на моделі з вираженими оклюзійними контактами



Рис. 4. Місця підвищених суперконтактів на моделі



Рис. 5. Капа-моноблок для лікування підвищеної стертості зубів

(висоту центральної оклюзії, яка була в пацієнта до втрати твердих тканин зубів, з урахуванням даних електроміографії).

Відомі різні конструкції лікувально-діагностичних апаратів (оклюзійні шини), які використовують для відновлення оклюзійної висоти, центрування положення суглобових голівок у тих випадках, коли оклюзійні порушення привели до таких ускладнень, як м'язово-суглобові дисфункції, стомато-неврологічні симптоми, бруксизм, для розслаблення жувальних м'язів при аномаліях прикусу, що супроводжуються болем у

жувальних м'язах та зниження висоти центральної оклюзії [6, 7].

Ми пропонуємо використовувати для лікування підвищеної стертості зубів знімну двощелепну шину-капу, яку виготовляють із гнучких пластин матеріалу Sof-Tray Sheets, із заданою товщиною 0,5 мм, на верхню та нижню щелепи. З'єднують їх у вигляді моноблока, що здатний фіксувати нижню щелепу в положенні конструктивного прикусу, визначеного лікарем, і не дозволяє зміщувати щелепи під час сну, з можливістю одночасного проведення ремінералізуючої терапії за рахунок щільного прилягання шини-капи до слизової оболонки альвеолярних відростків і зубів обох щелеп (рис. 5).

Для виготовлення запропонованої двощелепної шини-капи із гнучких пластин матеріалу Sof-Tray Sheets:

1. Пацієнту знімають відбитки з верхньої та нижньої щелеп. Виготовляються дві гіпсові моделі.

2. Виготовляють восковий оклюзійний базис, який розташовують на жувальній поверхні зубів.

3. Визначають конструктивний прикус (висоту центральної оклюзії, яка була в пацієнта до втрати твердих тканин зубів). Залежно від відстані між зубами верхньої та нижньої щелеп, яка

потрібна в лікувальних цілях на жувальній поверхні зубів, можна використовувати 1, 2 чи іншу кількість пластинок.

4. Фіксують в артикуляторі в конструктивно-моу прикусі.

5. Виготовляють капу, яка вкриває вестибулярну поверхню альвеолярного відростка, фронтальні та бічні зуби і щільно до них прилягає. У разі необхідності роз'єднати прикус на досить значну відстань отриману шину-капу нижньої щелепи обрізають ножицями таким чином, що частина залишається тільки на оклюзійній поверхні зубів нижньої щелепи, потім проводять повторне штампування капи, при цьому товщина її на оклюзійній поверхні вже буде у 2 рази товщою. Таким чином можливо збільшувати товщину до необхідної. Після закінчення штампування капи з верхньої та нижньої щелеп разом із моделями встановлюються в артикулятор і змикають. Після проведених маніпуляцій отримуємо моноблок, який фіксує нижню щелепу в положенні конструктивного прикусу і не дозволяє зміщуватися щелепі під час сну. Таким чином обмежується рух нижньої щелепи і знімається перенавантаження на опорні зуби (за рахунок того, що шина-капа є досить еластичною), що, у свою чергу, позитивно відображається на стані жувальних м'язів.

Запропонована двощелепна шина-капа для ортопедичного лікування підвищеної стертості зубів досить легко припасовується за рахунок своєї еластичності, тому при встановленні її в порожнині рота не виникає жодних проблем. При зміні товщини капи по жувальній поверхні ми можемо змінювати проміжок між щелепами і доводити його, за потребою, до стану фізіологічного спокою. Оскільки двощелепна шина-капа щільно прилягає до слизової оболонки альвеолярних відростків і зубів, то між нею та зубами можна вводити лікарські препарати, які будуть сприяти мінералізації твердих тканин зубів, що дозволить підвищити ступінь ефективності ортопедичного лікування патологічної стертості зубів.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами дослідження оклюзійних контактів з'ясовано, що в групі пацієнтів із підвищеним стиранням зубів, які перебували на лікуванні і яким виготовлялися капи для виявлення суперконтактів, латеротрузійні контакти виявлено в 76,5±4,2 % випадків, медіотрузійні – 23,5±4,2 %. Таким чином, при виготовленні кап із кольоровим маркуванням ми мали можливість зафіксувати найбільш контактуючі ділянки на оклюзійних поверхнях зубів, які виявлялися протягом якнайменше 5-6 годин. Отримані контакти в подальшому надають змогу ліквідувати підвищене навантаження шляхом перебудови міостатичного рефлексу, який ми змінювали шляхом виготовлення кап з урахуванням суперконтактів за запропонованою нами методикою.

#### Висновок

Отже, згідно з отриманими даними особливості оклюзійних взаємовідношень здатні сприяти патологічному (надмірному) стиранню зубів. З огляду на це діагностичне дослідження міжзубних контактів, яке передбачає визначення показань до оптимізації оклюзії, використання нашої методики дозволить запобігти розвитку або прогресуванню патологічного процесу. Відповідно, обов'язковою умовою відтворення повноцінної функціональної оклюзії при патологічному стиранні зубів має бути вивчення її попередньої імітації та моделювання реставрацій жувальних поверхонь в артикуляторах, необхідне для досягнення оклюзійної гармонії, що передбачає створення не тільки стабільних множинних центричних контактів бокових зубів, а й протрузійної та латеротрузійної напрямних функцій [1, 5]. Капа, яка виготовляється за виявленими гіперконтактами, може використовуватися в профілактичних і лікувальних цілях у пацієнтів з підвищеною стертістю зубів.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальша розробка та апробування в клінічних стоматологічних закладах нового способу виготовлення капи для лікування та профілактики патологічної стертості зубів на фоні явищ бруксизму.

#### Література

1. Алексеев В.А. Патологическое стирание зубов / В.А. Алексеев, А.М.Брозголь. – М.: Медицина, 1970. – 88 с.
2. Баля Г.Н. Классификация форм генерализованного патологического стирания твердых тканей зубов / Г.Н. Баля // Актуал. пробл. сучасної мед.: Вісн. Укр. мед. стом. академії. – 2008. – Т. 8, Вип. 3 (23). – С. 121-123.
3. Біда В.І. Патологічне стирання твердих тканин зубів та основні принципи його лікування / Біда В.І. – К.:ВАТ «Видавництво «Київська правда», 2002. – 96 с.
4. Каламкаров Х.А. Ортопедическое лечение патологической стираемости твердых тканей зубов / Каламкаров Х.А. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 176 с.
5. Каламкаров Х.А. Эффективность ортопедического лечения патологической стираемости зубов, осложненной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава / Х.А. Каламкаров, Р.И. Куликов // Стоматология. – 1991. – № 2. – С. 57-59.
6. Пат. UA 32692, МПК А61С 7/00. Шина-капа для лікування порушень функціональної оклюзії / Ожоган З.Р., Дмитренко І.А., Обідняк В.З.(UA). – № u200800578; заявл. 17.01.2008; опубл. 26.05.2008. Бюл. № 10.
7. Пат. UA 51443, МПК А61С 7/00. Шина-капа для лікування порушень функціональної оклюзії / Дмитренко І.А., Ожоган З.Р.(UA). – № u201002610; заявл. 09.03.2010; опубл. 12.07.2010. Бюл. № 13.

8. Фастовець О.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексного лікування патологічного стирання зубів: автореф. дис. на здобуття

наук. ст. д-ра. мед. наук: 14.01.22 / Олена Олександрівна Фастовець. – К., 2008. – 35 с.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЪЕМНОЙ ШИНЫ-КАППЫ ДЛЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОВЫШЕННОЙ СТИРАЕМОСТИ ЗУБОВ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЯВЛЕНИЯМИ БРУКСИЗМА

*И.М. Ткаченко*

**Резюме.** В работе представлены результаты изучения окклюзионных контактов при повышенной стираемости твердых тканей зубов. Описана новая методика определения суперконтактов при повышенной стираемости зубов с явлениями бруксизма. Изучение точек повышенного контакта даст, в последующем, возможность проводить лечебные и профилактические мероприятия с целью нормализации окклюзионных взаимоотношений при лечении и профилактике повышенной стираемости.

**Ключевые слова:** повышенное стирание зубов, методика определения суперконтактов при повышенной стираемости, моноблок для лечения и профилактики повышенной стираемости.

## THE USE OF A REMOVABLE TRAY-BUS FOR ORTHOPEDIC TREATMENT OF INCREASED ABRASION OF TEETH COMPLICATED BY THE PHENOMENA OF BRUXISM

*I.M. Tkachenko*

**Abstract.** The results of a study of occlusal contacts with increased abrasion of the hard dental tissues are presented in the paper. A new technique for determining supercontacts with an elevated abrasion of the teeth with the symptoms of bruxism is described. A study of high contact points will, enable in the future, to conduct therapeutic and preventive measures in order to normalize occlusal relations, when treating and preventing enhanced abrasion.

**Key words:** heightened abrasion of teeth, technique of determining Supercontact with heightened abrasion, monoblock for treating and preventing heightened abrasion.

HSEE of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 129-133

Надійшла до редакції 14.12.2012 року

© I.M. Tkachenko, 2013

УДК 616.126-002-022.7-036-07-08(477.87)

*Т.В. Чендей*

## СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ В ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**Резюме.** У статті наведено результати досліджень особливостей перебігу та лікування хворих на інфекційний ендокардит в умовах Закарпатської області. Проаналізовано випадки захворювання у 53 пацієнтів,

котрі були госпіталізовані в спеціалізований заклад третинного рівня протягом 2008-2011 рр.

**Ключові слова:** інфекційний ендокардит, діагностика, лікування.

**Вступ.** Інфекційний ендокардит (ІЕ) – тяжке інфекційне захворювання з високими показниками інвалідизації та смертності. Як вітчизняні [1], так і закордонні автори [3] відмічають тенденцію до зростання захворюваності на ІЕ та стабільно високі показники смертності, незважаючи на доступність широкого арсеналу протимікробних засобів та впровадження раннього хірургічного лікування ІЕ. Важливим є й те, що лікування ІЕ дороговартісне й, відтак, недоступне для значної кількості пацієнтів. На відміну від багатьох інших серцево-судинних захворювань, сучасні ре-

комендації з ведення хворих на ІЕ головним чином ґрунтуються на консенсусі експертів, а не на результатах адекватно спланованих і проведених клінічних досліджень. Наслідком цього є істотна гетерогенність підходів до лікування ІЕ в різних країнах та відсутність наукових порівнянь різних стратегій лікування ІЕ.

**Мета дослідження.** Охарактеризувати особливості перебігу та лікування хворих на ІЕ в умовах Закарпатської області.

**Матеріал і методи.** Проведено одномоментне ретроспективне описове дослідження, під час

© Т.В. Чендей, 2013

якого обстежено 63 пацієнтів, які були скеровані у Закарпатський обласний клінічний кардіологічний диспансер (ЗОККД) з підозрою на ІЕ. Після дообстеження діагноз ІЕ був виключений у 10 осіб (15,9 %); 53 пацієнти – 39 (73,6 %) чоловіків та 14 (26,4 %) жінок, віком  $45,1 \pm 1,9$  року (від 19 до 74 років), включені в остаточний аналіз. Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування в ЗОККД (м. Ужгород) протягом 2007-2011 років. Оскільки дослідження охопило усіх хворих на ІЕ, які були госпіталізовані в регіональну спеціалізовану клініку третинного рівня надання допомоги впродовж п'яти послідовних років, то популяцію госпіталізованих пацієнтів у ЗОККД можна вважати репрезентативною щодо усієї Закарпатської області. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні дослідження, включно з трансторакальною ехокардіографією (апарат Philips EnVisor C, США) та лабораторними дослідженнями. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS 17.0. Середні значення подавали у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  – серед-

нє арифметичне,  $m$  – стандартна похибка середнього арифметичного. Статистичні гіпотези перевіряли на рівні значимості  $p < 0,05$ . Відповідно до модифікованих діагностичних критеріїв Duke (Li et al., 2000) [5] діагноз ІЕ оцінили як визначений у чотирьох осіб, можливий – у 29 пацієнтів і неуточнений – у 20 пацієнтів. Середня тривалість госпіталізації пацієнтів склала  $13,1 \pm 1,5$  дня. Після обстеження та лікування у ЗОККД більшість осіб були скеровані для оперативного лікування.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Упродовж останніх п'яти років спостерігається чітка тенденція до зростання як кількості випадків захворювань на ІЕ (з 28 випадків у 2007 році до 32 випадків у 2011 році), так і смертності від ІЕ (максимальна летальність 6,25 % у 2010 р., див. рис. 1).

Серед 53 хворих на ІЕ переважали чоловіки (відношення чоловіки: жінки = 2,8) та сільські жителі (67,9 %). Середній вік пацієнтів склав  $45,1 \pm 1,9$  року (чоловіки  $42,6 \pm 2,1$ , жінки  $52,0 \pm 3,6$  року,  $p = 0,02$ ). Кожен третій пацієнт (34 %) не мав

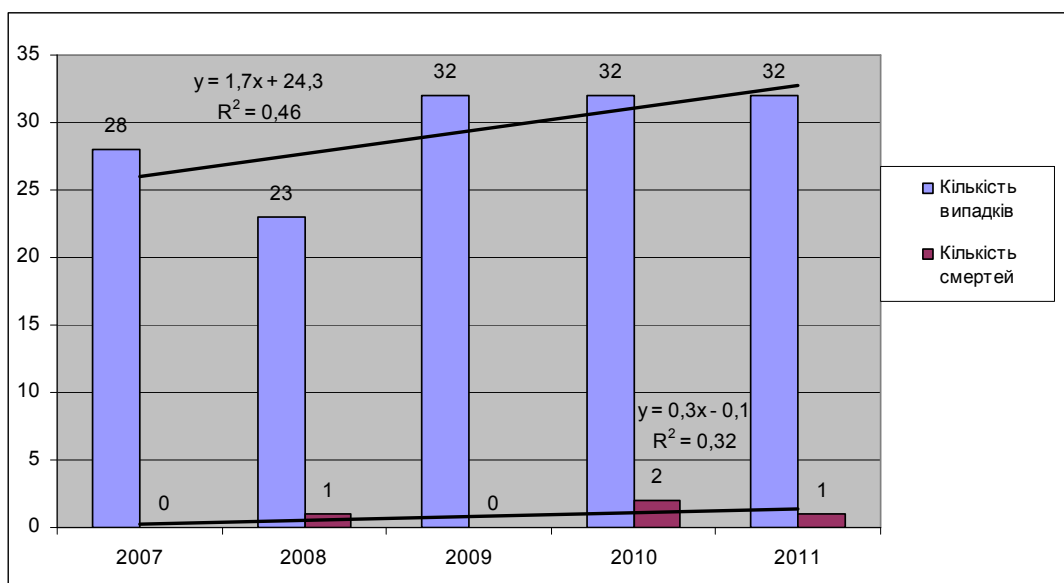


Рис. 1. Динаміка кількості захворювань на інфекційний ендокардит та летальних випадків у Закарпатській області протягом 2007-2011 рр.

Таблиця 1

#### Деякі характеристики груп хворих на інфекційний ендокардит

Діагноз/ Показник	Визначений (n=4)	Можливий (n=29)	Неуточнений (n=20)
Середній вік, роки	$39,3 \pm 7,9$	$46,9 \pm 2,9$	$43,6 \pm 2,6$
Гемоглобін, г/л	$108,5 \pm 9,5^*$	$112,7 \pm 7,5$	$120 \pm 4,8$
Лейкоцити, Т/л	$6,35 \pm 2,3$	$6,0 \pm 0,6$	$7,3 \pm 0,7$
ШОЕ, мм/год	$52,3 \pm 10,5^*$	$31,7 \pm 3,5$	$30,5 \pm 3,7$
Креатинін, мкмоль/л	$42,5 \pm 28,9$	$78,3 \pm 12,2$	$130,5 \pm 41,4$

Примітка. \* –  $p < 0,05$ , порівняно з групою неуточненого ІЕ

Таблиця 2

## Частота використання різних груп антибіотиків для лікування інфекційного ендокардиту

Група антибіотиків	Частота, %
Цефалоспорини	64,2
Фторхінолони	52,8
Метронідазол	35,8
Пеніциліни	11,3
Антибіотикотерапію не проводили	11,3
Аміноглікозиди	9,4
Ванкоміцин	1,9
Рифампіцин	1,9

постійного місця роботи, у 7 (13,2 %) осіб мала місце стійка втрата працездатності. Наведені дані дозволяють дійти висновку, що ІЕ уражає переважно продуктивний і водночас соціально незахищений прошарок популяції, причому чоловіків – у молодшому віці.

У більшості випадків (46 – 86,8 %) ІЕ мав гострий перебіг. Найбільш часто траплялися інфекційне ураження аортального клапана (23 випадки, 43,4 %) та поєднане ураження аортального та мітрального клапанів (12 випадків, 22,6 %); ізольоване ураження мітрального клапана спостерігали в 11 осіб (20,8 %), поєднане ураження мітрального та трикуспідального клапанів – у п'яти випадках (9,4 %). У двох випадках (3,8 %) клапани серця не були уражені. Особливістю досліджуваної групи пацієнтів виявилось часте ураження кількох клапанів (всього 17 випадків) та лише один випадок ізольованого ураження трикуспідального клапана. Це може вказувати на те, що розпізнаними виявляються найбільш тяжкі випадки ІЕ, і певна кількість випадків з більш легким перебігом захворювання так і залишаються нерозпізнаними. Справді, за даними досліджень [1, 4], захворюваність на ІЕ складає від 1-6 до 4-10 випадків на 100 000 дорослого населення на рік, що в масштабах Закарпатської області відповідає близько 60 випадкам ІЕ на рік, тоді як останніми роками в області реєструють всього понад 30 випадків щороку.

Сприятливий чинник виникнення ІЕ у вигляді природженої або набутої (переважно ревматичної) вади серця мав місце у 30 осіб (56,6 %), у 8 випадках (15,1 %) таким фактором був протезований клапан серця. У 15 (28,3 %) пацієнтів виявлений уроджений двостулковий аортальний клапан, у 7 (13,2 %) випадках діагностували пролапс мітрального клапана. У значної частини пацієнтів (15 випадків – 28,3 %) не виявлено жодного сприяючого фактора. Ми не спостерігали жодного випадку ІЕ в осіб, що вживають ін'єкційні наркотики, що можна вважати особливою Закарпатської області. Інша особливість, на яку слід звернути увагу, – відносно незначна частка пацієнтів з ІЕ протезованого клапана або ІЕ після інвазивних судинних втручань. Таким чином, соціально-демографічний статус пацієнтів та профіль

сприяючих чинників у досліджуваній популяції виявився подібним швидше до країн, що розвиваються, ніж до картини, яку спостерігають у розвинених країнах [4].

Під час трансторакальної ехокардіографії вегетації виявлені в 36 осіб (67,9 %), причому у 27 (50,9 %) випадках – це дрібні вегетації розміром 1-3 мм, великі вегетації виявлені у восьми осіб (15,1 %), в одного пацієнта (1,9 %) спостерігали множинні великі вегетації. Більш часте виявлення дрібних («санованих») вегетацій можна пояснити тим, що більшість пацієнтів до госпіталізації у ЗОККД вже отримали щонайменше кількотижневу антибіотикотерапію. У 17 пацієнтів (32,1 %) під час трансторакальної ехокардіографії не виявлено вегетацій, що значною мірою пов'язано з технічними обмеженнями трансторакального ультразвукового обстеження та недостатністю черезстраховідної ехокардіографії у ЗОККД.

У переважній більшості осіб (49 – 92,5 %) перебіг ІЕ ускладнився серцевою недостатністю ІА-ІІБ стадії. Серед ускладнень також траплялися абсцеси кореня аорти та стулок клапанів (три випадки – 5,7 %), емболічні ускладнення (три випадки – 5,7 %). Спленомегалія виявлена у 3 (5,7 %) чоловіків. Фібрильна гарячка була зареєстрована у 30 (56,6 %) осіб, причому в чоловіків вона траплялася частіше (24 випадки – 61,4 %), ніж у жінок (п'ять випадків – 35,7 %,  $p=0,096$ ). Цікаво, що у двох пацієнтів ІЕ поєднувався із злоякісними новоутвореннями – в одному випадку з колоректальним раком (що може вказувати на етіологічний чинник захворювання – *Streptococcus bovis*) [2], а в іншому – з раком легені. Подібна знахідка потребує подальшого вивчення, але може вказувати на підвищений ризик ІЕ у пацієнтів із екзофітними пухлинами дихальних шляхів і травного каналу. Можливим патогенетичним механізмом може бути порушення бар'єрної функції слизових на тлі злоякісного переродження, що сприяє проникненню мікрофлори в кровотік та масивній бактеріємії.

Середній рівень гемоглобіну в крові склав  $119,6 \pm 3,5$  г/л, причому у 12 (22,6 %) осіб мала місце анемія менше 100 г/л. Середнє значення ШОЕ склало  $33,4 \pm 2,7$  мм/год, у 12 (22,6 %) осіб ШОЕ перевищувало 50 мм/год. Креатинінемія в

середньому дорівнювала  $136,3 \pm 25,6$  мкмоль/л, у 3 (5,7 %) пацієнтів рівень креатиніну сироватки перевищував 220 мкмоль/л. С-реактивний протеїн був позитивним у 63 % випадків, ревматоїдний фактор – у 17,4 % осіб, антистрептолізин-О – у 18,5 % осіб.

На жаль, мікробіологічна верифікація діагнозу ІЕ серед досліджуваних осіб не проводилася, що зумовлено низкою об'єктивних причин. Інформація про етіологію ІЕ була доступна тільки для кількох пацієнтів, яким провели дослідження операційного матеріалу: виявлено по одному випадку захворювання, спричиненого *Staphylococcus aureus* (MRSA) та *Staphylococcus epidermidis*, та один випадок ІЕ, спричинений *Streptococcus viridans*. У деяких випадках видову приналежність збудника не встановили, вказавши натомість, що захворювання зумовлене грампозитивними коками. За відсутності мікробіологічної верифікації діагнозу ІЕ істотного значення для тریажу пацієнтів, встановлення діагнозу, планування діагностичних та лікувальних заходів набувають т.зв. модифіковані діагностичні критерії Д'юка. Використання цих критеріїв дозволяє віднести пацієнта з підозрою на ІЕ до однієї з трьох категорій – визначений, можливий або не уточнений ІЕ. Ми проаналізували особливості пацієнтів різних категорій (див. табл. 1).

Через відсутність мікробіологічного підтвердження діагнозу, більшість осіб (54,7 %) з клінічно встановленим діагнозом ІЕ потрапили до категорії можливого ІЕ. Спостерігали закономірно нижчі рівні гемоглобіну та вищі значення ШОЕ у підгрупі осіб із визначеним ІЕ, що відображає більшу активність інфекційного процесу та імунозапальних механізмів при тяжкому перебігу захворювання. Пацієнти з визначеним діагнозом ІЕ були дещо молодшими, хоча ця відмінність не була статистично значимою.

Під час аналізу етіотропного лікування ІЕ слід зауважити, що 10 осіб (18,9 %) отримували монотерапію, 24 пацієнти (45,3 %) приймали два антибактеріальні засоби і 13 осіб (24,5 %) отримували три антибіотики. Антибактеріальна терапія проводилася за емпіричним принципом, причому спектр використаних антибіотиків істотно відрізнявся від рекомендованих у відповідних Настановах Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [4]. Так, найбільш часто використовували цефалоспоринові антибіотики III та IV покоління (див. табл. 2), причому серед цефалоспоринів III покоління переважали препарати цефтріаксону без інгібітору β-лактамази, тоді як у Настановах ЄТК емпірична терапія ІЕ нативних клапанів базується на напівсинтетичних пеніцилінах з інгібітором β-лактамази. Більше ніж у половини хворих використовували фторхінолони (переважно II покоління – ципрофлоксацин та пефлоксацин). Несподівано на третьому місці за частотою опинився метронідазол – препарат, який взагалі не згадується у жодних настановах із ведення хворих на ІЕ. Тільки кожен десятий пацієнт отримував аміноглікозиди.

Менше 2 % пацієнтів до оперативного лікування отримували високоефективний антибіотик ванкоміцин, очевидно через високу вартість такого лікування та побоювання розвитку резистентності. Аналізуючи частоту призначення антибактеріальних засобів, можна дійти висновку, що емпіричний режим антибіотикотерапії, котрий використовувався для лікування хворих, не був оптимальним і часто включав неефективні препарати.

### Висновки

1. Інфекційний ендокардит – це тяжке захворювання зі стабільно високими показниками смертності, яке потребує складних і дороговартісних методів діагностики і лікування.

2. Популяція госпіталізованих хворих на інфекційний ендокардит у Закарпатській області представлена переважно особами працездатного віку. Часто спостерігається тяжкий перебіг захворювання з ураженнями кількох клапанів та різноманітними ускладненнями.

3. У діагностичному процесі не використовуються черезстравохідна ехокардіографія та мікробіологічні дослідження, що перешкоджає своєчасному встановленню правильного діагнозу та призначенню ефективного лікування.

4. Антибіотикотерапія інфекційного ендокардиту проводиться за емпіричним принципом і не відповідає сучасним європейським рекомендаціям.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно вивчити особливості перебігу та ефективність лікування інфекційного ендокардиту, залежно від збудника захворювання, а також ефективність заходів первинної профілактики захворювання.

### Література

1. Целуйко В.И. Инфекционный эндокардит / В.И. Целуйко // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 50-52.
2. Association between *Streptococcus infantarius* (Formerly *S. bovis* II/1) bacteremia and noncolonic cancer / J. Corredoira, A. Pilar, A. Coira [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46 (4). – P. 1570.
3. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study / D. Murdoch, G. Corey, B. Hoen [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 463-473.
4. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) / The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30 (19). – P. 2369-2413.
5. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis / J. Li, D. Sexton, N. Mick [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30. – P. 633-638.



**СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В ЗАКАРПАТСКОЙ ОБЛАСТИ***Т.В. Чендей*

**Резюме.** В статье рассматриваются результаты исследований особенностей течения и лечения больных инфекционным эндокардитом в условиях Закарпатской области. Проанализировано случаи заболевания у 53 больных, которые были госпитализированы в специализированное учреждение третичного уровня на протяжении 2008-2011 гг.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, диагностика, лечение.

**CURRENT FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE ZAKARPATTIA REGION***T.V. Chendei*

**Abstract.** The paper deals with the results of studies of the features of the course and treatment of patients with infective endocarditis in the Zakarpattia region. Disease cases in fifty-three patients who were hospitalized during 2008-2011, at a tertiary specialized facility have been analyzed.

**Key words:** infective endocarditis, diagnosis, treatment.

National University (Uzhhorod)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 133-137

Надійшла до редакції 23.10.2012 року

© Т.В. Чендей, 2013

УДК577.15:616-008.3/.5:616.13-004.6:543.635.4

*С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, О.В. Шевчук***РОЛЬ ПАРАОКСОНАЗИ У ФОРМУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ ЗМІН У СУДИНАХ ХВОРИХ НА АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У результаті проведених досліджень продемонстровано значне зниження активності сироваткової параоксонази в українській популяції хворих на антифосфоліпідний синдром (АФС). Основними чинниками, які впливають на рівень ферменту, були чоловіча стать, вік, артеріальна гіпертензія, тютюнокуріння, порушення ліпідного обміну. Перебіг захворювання та ожиріння суттєвої ролі не відігравали. Встановлено причинно-наслідкові зв'язки низької ферментативної

активності у хворих на АФС та наявності високих титрів антитіл до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1. Зниження рівня параоксонази є предиктором раннього розвитку структурно-функціональних змін у судинах хворих на АФС.

**Ключові слова:** параоксоназа, антифосфоліпідний синдром, метаболічні фактори ризику, структурно-функціональні зміни судин.

**Вступ.** Атеросклероз та його ускладнення залишаються головними причинами смертності хворих на антифосфоліпідний синдром (АФС). Чинники, які ведуть до прискореного розвитку серцево-судинних ускладнень загалом і при АФС зокрема, значною мірою не з'ясовані. Більшість науковців пов'язує їх з негативним впливом дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемії, надмірній продукції різного класу антифосфоліпідних антитіл тощо [5]. Останнім часом проводяться активні пошуки можливих, так званих «нових» факторів ризику виникнення та прогресування атеросклерозу. Особлива увага приділяється антиоксидантним ферментним системам організму, ключова роль серед яких належить параоксоназі. Параоксоназа представлена кількома формами, кожна з яких володіє антиоксидантною та антиатероген-

ною активністю, запобігає окисдації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), інгібує диференціацію моноцитів у макрофаги, захоплення макрофагами окиснених ЛПНЩ та перетворення останніх в пінисті клітини [13].

Клінічні та експериментальні дослідження цілком переконливо свідчать, що низька активність параоксонази є незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень не лише при ішемічній хворобі серця (ІХС), але й при системних аутоімунних захворюваннях [2, 10, 12]. Водночас можливість впливу активності даного ферменту на розвиток атеросклеротичних змін у судинах у хворих на АФС не з'ясована. Практично не дослідженим залишається зв'язок активності параоксонази з іншими метаболічними факторами серцево-судинного ризику, а також, коли змі-

нюється активність цього ферменту в умовах активного запального процесу.

**Мета дослідження.** Вивчити активність параоксонази в осіб із різними варіантами АФС та оцінити її зв'язок з перебігом захворювання, дисліпідемією, рівнями антифосфоліпідних антитіл та атеросклеротичним ураженням судин.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням знаходилось 77 пацієнтів, серед яких 34 (24,6 %) особи із первинним антифосфоліпідним синдромом (ПАФС) та 43 (31,2 %) – із вторинним антифосфоліпідним синдромом (ВАФС). Групи пацієнтів зіставлені за віком та тривалістю захворювання.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 року [6]. Системний червоний вовчак (СЧВ) верифікували на основі критеріїв ACR [4] Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ – SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження (ІУ), тривалості захворювання. Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізотипу IgG та сумарних антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 ( $\beta_2$ -ГП). Вміст антикардіоліпінових антитіл ізотипу IgG визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору фірми “Trinity Biotech Captia”, США – Ірландія. Вміст антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору фірми “ORGenTec GmbH”, Німеччина.

Показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначалися за стандартною методикою. Значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувалося за формулою Friedwald:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 * \text{ТГ})$ . Активність параоксонази-арилестерази (КФ 3.1.1.2) у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [3].

Для вивчення функції ендотелію використовували ехолокацію високого розрешення та доплерографію плечової артерії, яку виконували як описано Celermajer D. та співавт. [9]. Ендотелій-залежну вазодилатацію плечової артерії

(ЕЗВДПА) оцінювали за зміною її діаметра, який вимірювали до та після тимчасової оклюзії судини манжеткою тонометра (реактивна гіперемія). Локація плечової артерії асоціювалась із візуалізацією її внутрішнього діаметра та здійснювалась у середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолокації та спектра потоків крові в режимі імпульсного доплерівського сканування виконували на ультразвуковому сканері “Sonoline 6000 C” (Medisason, Південна Корея) на 30, 60 та 90-й секунди після декомпресії манжетки манометра. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали дилатацію плечової артерії більше 8 % від вихідного діаметра судини через 30 с після декомпресії. Всі вимірювання ендотеліальної релаксації виконували з 8-ї до 10-ї години ранку.

Товщину комплексу “інтима-медіа” (КІМ ЗСА) визначали під час сканування загальної сонної артерії в В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Всім хворим проводили визначення площі атеросклеротичних бляшок, а також оцінювали ступінь атеросклеротичного ураження судин [14]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм “Microsoft Excel” для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за t-критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як  $M \pm m$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у хворих на ПАФС та ВАФС має місце суттєве зниження активності сироваткової параоксонази (на 29,8 % та 51 % відповідно) порівняно з такою у практично здорових осіб (табл. 1, рис. 1). Аналіз показав, що чоловіки з ПАФС та ВАФС мали достовірно нижчу активність цього показника, ніж жінки (на 13 % та 23 % відповідно). У групі хворих на ПАФС активність цього ензиму зменшувалась із збільшенням віку. Так, в осіб найстаршої вікової групи активність параоксонази була на 37,4 % нижчою від такої в осіб найменшої вікової групи. У той же час у групі хворих на ВАФС тісних зв'язків між активністю параоксонази з віком не виявле-

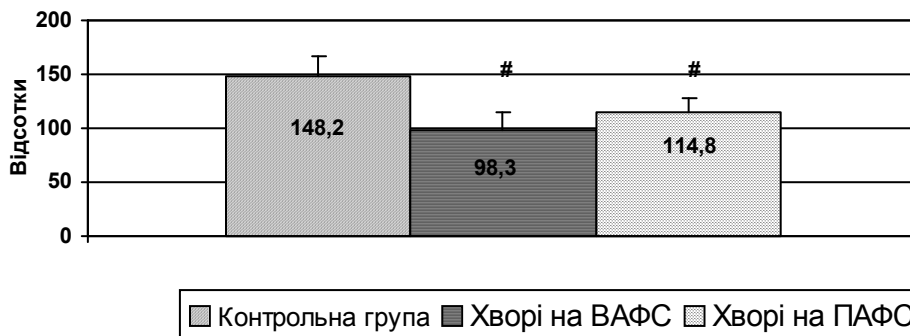


Рис. 1. Активність параоксонази у хворих на антифосфоліпідний синдром та осіб контрольної групи

Примітка. # – достовірна відмінність стосовно контрольної групи

**Таблиця 1**  
**Взаємозв'язок активності параоксонази з традиційними факторами ризику у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)**

Показник		Параоксоназа, ммоль/л*год	
		ПАФС	ВАФС
жінки		119,2±2,56	100,9±4,15
чоловіки		105,4±6,0*	82,6±7,56*
Вік	До 30 років	136,2±1,71	105,6±11,8
	30-45 років	114,7±2,86*	99,3±5,84
	>45 років	99,0±6,89*	95,2±2,78
Тривалість захворювання	До 5 років	119,3±4,17	99,3±6,60
	5-10 років	113,1±4,96	101,3±5,46
	>10 років	107,00±5,0	88,9±9,50
Без АГ		122,6±3,36	110,5±7,37
З АГ		107,8±3,69*	91,1±3,70*
Не курять		118,0±2,84	101,6±4,21
Курять		102,5±6,42*	81,5±6,46*
ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>		114,9±2,98	100,1±4,88
ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>		114,2±8,12	94,2±5,87

Примітка. \* – достовірні відмінності між групами

**Таблиця 2**  
**Взаємозв'язок активності параоксонази з ліпідним спектром крові у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)**

Показники	Рівні ліпідів	Активність параоксонази, (ммоль/л*год)	
		Абс. вел.	Коефіцієнти кореляції
Хворі на ВАФС			
ЗХС, ммоль/л	Оптимальний	115,5±7,63	-0,53 <sup>#</sup>
	Гранично підвищений	105,8±6,52	
	Високий	81,7±3,320*	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Нормальний	102,7±7,56	0,27 <sup>#</sup>
	Субнормальний	103,1±6,45	
	Низький	84,2±3,20*	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Нормальний	116,0±7,03	-0,46 <sup>#</sup>
	Гранично підвищений	100,8±8,31	
	Високий	85,6±3,89*	
ТГ, ммоль/л	Нормальний	114,0±7,33	-0,41 <sup>#</sup>
	Гранично підвищений	107,9±10,5	
	Високий	87,7±3,91*	
Хворі на ПАФС			
ЗХС, ммоль/л	Оптимальний	124,5±3,16	-0,53 <sup>#</sup>
	Гранично підвищений	112,9±4,23*	
	Високий	98,8±4,75*	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Нормальний	116,7±4,87	0,35 <sup>#</sup>
	Субнормальний	126,9±2,88	
	Низький	103,6±3,41*	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Нормальний	143,9±39,6	-0,51 <sup>#</sup>
	Гранично підвищений	112,5±5,59	
	Високий	103,7±4,24*	
ТГ, ммоль/л	Нормальний	119,2±3,56	-0,36 <sup>#</sup>
	Гранично підвищений	115,8±7,49	
	Високий	104,7±7,49	

Примітка. <sup>#</sup> – достовірні значення коефіцієнта кореляції, \* – достовірні відмінності між групами

Таблиця 3

**Взаємозв'язок активності параоксонази з маркерами запалення у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)**

Показники	Активність параоксонази			
	Хворі на ВАФС		Хворі на ПАФС	
	> 108,9 ммоль/л*год, n=16	≤108,9 ммоль/л*год, n=27	> 108,9 ммоль/л*год, n=23	≤108,9 ммоль/л*год, n=11
ШОЕ, мм/год	27,9±2,81	32,7±2,04	18,4±1,42	19,5±2,04
СРП, мг/л	6,71±0,64	8,19±0,48	5,41±0,42	6,56±0,39
ФНП-α, нг/мл	136,8±18,2	177,7±15,9	97,8±9,46	102,8±11,4
ЛП-1, нг/мл	24,9±2,16	27,3±1,83	18,0±1,57	21,7±1,93
SLEDAI, бали	19,3±1,53	23,0±1,45	-	-
Індекс ушкодження, бали	6,63±0,42	7,81±0,39	-	-

Примітка. 1. \* – вірогідні відмінності стосовно осіб з нормальним рівнем параоксонази

Таблиця 4

**Взаємозв'язок активності параоксонази з рівнями антитіл до кардіоліпіну класу IgG та антитіл до β<sub>2</sub>-глікопротеїну-1 класів IgG, IgA, IgM у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)**

Показник	Активність параоксонази, (ммоль/л*год)	
	Абс. вел.	Коефіцієнти кореляції
Хворі на ВАФС, n=43		
антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	107,6±7,16
	позитивні	101,6±6,99
	сильно позитивні	90,4±5,38
Антитіла проти β <sub>2</sub> -ГП-1	негативні	118,7±9,92
	позитивні	107,85±5,85
	сильно позитивні	87,26±4,23 <sup>#</sup>
Хворі на ПАФС, n=34		
антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	125,2±3,72
	позитивні	119,8±4,65
	сильно позитивні	106,8±3,95 <sup>#</sup>
Антитіла проти β <sub>2</sub> -ГП-1	негативні	129,7±4,44
	позитивні	118,0±4,79
	сильно позитивні	109,1±3,21 <sup>#</sup>

Примітка 1. \* – достовірні коефіцієнти кореляції, 2 – “<sup>#</sup>” – вірогідні відмінності стосовно осіб з негативними результатами тесту на наявність антифосфоліпідних антитіл

но. Активність параоксонази досліджуваних груп суттєво не залежала від тривалості захворювання.

Хворі на ПАФС та ВАФС з АГ мали достовірно нижчу активність досліджуваного ензиму, ніж такі без АГ (на 148 % та 21 % відповідно). Аналіз активності параоксонази залежно від тютюнокуріння виявив подібні закономірності. Так, у хворих на ПАФС та ВАФС, які курять, даний показник виявився нижчим на 15,7-23,9 % порівняно з хворими, які не курять. Хворі на ожиріння та без такого, суттєвих відмінностей в активності параоксонази досліджуваних груп не мали.

Таким чином, у хворих на АФС має місце значне зниження активності параоксонази (на 29,8-

51 %) порівняно зі здоровими особами. Рівень цього ензиму знижується більшою мірою в осіб чоловічої статі, хворих на АГ та курінням і слабо залежить від віку (за винятком осіб з ПАФС), тривалості захворювання та надмірної маси тіла.

Ми провели порівняльний аналіз активності параоксонази досліджуваних груп залежно від показників ліпідного обміну (табл. 2). Виявилось, що як у групі хворих на ПАФС так і осіб, хворих на ВАФС із високими рівнями ЗХС, ХСЛПНЦ, ТГ та низькими ХС ЛПВЩ середній рівень параоксонази був достовірно нижчим, ніж в осіб з оптимальними рівнями ліпідів. Так, у хворих на ВАФС, які мали високі рівні ТГ та ХСЛПНЦ,

Таблиця 5

## Взаємозв'язок активності параоксонази з ЕЗВДПА, КІМ ЗСА та атеросклеротичними бляшками на ЗСА у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)

Показники	Активність параоксонази			
	Хворі на ВАФС		Хворі на ПАФС	
	> 108,9 ммоль/ л*год, n=16	≤108,9 ммоль/ л*год, n=27	> 108,9 ммоль/ л*год, n=23	≤108,9 ммоль/ л*год, n=11
КІМ ЗСА (мм)	0,82±0,04	0,99±0,02*	0,75±0,03	0,90±0,02*
Число осіб з КІМ ЗСА>0,90 мм, n (%)	7 (43,7 %)	16 (59,3 %)	3 (13,0 %)	6 (54,5 %)*
Діаметр ПА, мм	3,40±0,10	3,77±0,07*	3,28±0,06	3,64±0,11*
ЕЗВДПА, %	7,14±0,75	5,37±0,78	8,90±0,57	6,80±0,59*
Число осіб зі ЕЗВД ПА ≤8,0%, n (%)	6 (37,5 %)	17 (62,9 %)	5 (21,7 %)	7 (63,6 %)*
Наявність АБ	5 (31,2 %)	14 (51,8 %)	3 (13,0 %)	4 (36,4 %)
Площа АБ, мм	8,26±1,89	8,86±0,95	5,22±0,79	8,86±1,71
Ступінь АВ, бали	0,50±0,22	0,88±0,19	0,15±0,08	0,55±0,25

Примітка. 1. \* – вірогідні відмінності стосовно осіб із нормальним рівнем параоксонази

активність параоксонази виявилася вірогідно нижчою на 30-35 %, а в осіб із низькими рівнями ХС ЛПВЩ – на 22 %, ніж в осіб із оптимальними рівнями цих показників. Близька за спрямованістю картина спостерігалася щодо рівня параоксонази і у хворих на ПАФС.

Додаткове підтвердження зв'язку між активністю параоксонази та показниками ліпідного обміну ми отримали при проведенні кореляційного аналізу. Так, активність параоксонази у хворих на ПАФС та ВАФС виявляла обернені тісні кореляційні зв'язки з рівнями ХС ЛПВЩ і прями тісні з ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ.

Як активність запального процесу (за рівнями ШОЕ, СРП, ІЛ-1, ФНП-α) співвідноситься з порушенням активності параоксонази у хворих на АФС оцінено в наступній частині дослідження. Встановлено, що у хворих на ВАФС з низькою (≤108,9 ммоль/л\*год) активністю ферменту рівні ШОЕ, СРП та прозапальних цитокінів сироватки крові були на 17-22 % вищими, ніж в осіб з відносно нормальною активністю параоксонази (>108,9 ммоль/л\*год). Подібну тенденцію ми спостерігали відносно сумарного показника активності SLEDAI та індексу ушкодження внутрішніх органів. В осіб із ПАФС сироваткова активність параоксонази практично не залежала від показників активності захворювання. Рівень ШОЕ, СРП та прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП-α в осіб із низьким рівнем параоксонази був лише на 6 та 22 % вищим, ніж у жінок з відносно нормальним рівнем.

Результати досліджень, наведених у таблиці 4 показали, що активність досліджуваного ферменту сироватки крові хворих із позитивними та сильно позитивними результатами тестування на наявність антитіл до кардіоліпіну та β<sub>2</sub>-глікопротеїну-1 була вірогідно вищою за такі з негативними результатами. У середньому активність параоксонази у хворих на ПАФС та ВАФС

із сильно позитивними результатами антитіл до кардіоліпіну та β<sub>2</sub>-глікопротеїну-1 була вищою на 17,9-36 % відповідно, відносно осіб із негативними результатами. Тісний зв'язок між активністю параоксонази з антифосфоліпідними антитілами підтверджено і результатами кореляційного аналізу (r=-0,30-0,35).

У подальшому ми дослідили, як активність параоксонази асоціюється зі структурно-функціональними показниками судин (табл. 5). Встановлено, що у хворих на ВАФС із низьким (≤108,9 ммоль/л\*год) рівнем параоксонази показник ЕЗВДПА виявився достовірно нижчим (на 33 %), а товщина КІМ ЗСА вищою (на 20,7 %), ніж у пацієнтів із відносно нормальним рівнем параоксонази. Крім того, частка осіб зі зниженням ЕЗВДПА та потовщенням КІМ ЗСА серед пацієнтів із низьким рівнем параоксонази була на 35,7-67,7 % вищою, ніж серед осіб із відносно нормальним рівнем досліджуваного ферменту. Наявність АБ, їх площа та виразність атеросклеротичного ураження каротидних артерій виявляли також тенденцію до зростання пропорційно зниженої активності параоксонази.

У хворих на ПАФС структурно функціональні зміни судин також тісно асоціювались з активністю параоксонази. Зокрема, в осіб із низьким рівнем ферменту в сироватці крові ЕЗВДПА була на 30,8 % нижчою, ніж така в осіб із нормальним рівнем, а показник КІМ ЗСА був вищим на 28,6 %. Кількість осіб зі зниженням ЕЗВДПА та потовщенням КІМ ЗСА серед осіб із нормальним рівнем параоксонази більш ніж у три рази перевищувала таку в групі зі зниженням активності ферменту. Відповідно в останній групі у 2,7 рази частіше виявлялись АБ та ЗСА.

Таким чином, проведене вперше в українській популяції хворих на АФС дослідження активності сироваткової параоксонази показало, що у хворих на ПАФС, а особливо ВАФС має місце

суттєве (на 29,8 % та 51 % відповідно) її зниження. Виявлені гендерні відмінності в рівнях досліджуваного показника. Зокрема, чоловіки, хворі на ПАФС та ВАФС, мали достовірно нижчу (на 13 % та 23 % відповідно) активність цього ензиму. Виявлені відмінності в активності параоксонази між хворими на ПАФС та ВАФС залежно від віку. Так, у хворих на ПАФС старших за 45 років активність параоксонази була на 37,4 % нижчою від такої в осіб до 30 років. У літературі також повідомляється, що активність цього ензиму у хворих на СЧВ зменшується в процесі репродуктивного старіння [12]. Водночас не виявлено зв'язку активності параоксонази з віком у хворих на ВАФС. Активність параоксонази досліджуваних груп суттєво не залежала від тривалості захворювання. Відсутність такого зв'язку констатували інші дослідники [12].

Ми показали, що хворі на ПАФС та ВАФС з АГ мали достовірно нижчу активність досліджуваного ензиму, ніж такі без АГ (на 48 % та 21 %, відповідно). Тютюнокуріння також підвищувало активність сироваткової параоксонази. Зокрема, хворі на ПАФС та ВАФС, що курять, мали на 15,7-23,9 % нижчий рівень параоксонази ніж ті, які не курять. Наявність ожиріння мало впливало на активність сироваткової параоксонази.

З'ясовано, що сироваткова активність параоксонази у хворих на АФС виявляє досить тісну залежність від порушень ліпідного обміну. Найнижча активність параоксонази реєструвалась у пацієнтів із високими рівнями ЗХС, ХСЛПНЦ та ТГ і низькими ХС ЛПВЦ. Так, якщо в групі хворих на ВАФС з оптимальними рівнями ХСЛПНЦ активність параоксонази дорівнювала  $116,0 \pm 7,03$  ммоль/л\*год, то в осіб із високими рівнями ХС ЛПНЦ –  $85,6 \pm 3,89$  ммоль/л\*год або була нижчою на 36,5 %. Кореляційним аналізом також підтверджено наявність тісних асоціативних залежностей між показниками ліпідного обміну з активністю досліджуваного ензиму. Рівні ЗХС, ХС ЛПНЦ та ТГ обернено, а ХС ЛПВЦ прямо корелювали з активністю параоксонази сироватки крові хворих на АФС.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами нещодавніх досліджень, які однозначно демонструють тісний зв'язок між рівнем параоксонази та дисліпідемією [7]. Так, у хворих на ІХС у поєднанні із цукровим діабетом (ЦД) значне зниження параоксоназної активності асоціювалось із гіпертригліцеридемією, зниженням рівня ЛПВЦ і високими рівнями ЛПНЦ [11]. Також відомий взаємообернений зв'язок інсулінорезистентності з рівнем досліджуваного ензиму [7]. У літературі також повідомляється про існування кореляційних залежностей між порушенням ліпідного обміну, підвищенням індексу атерогенності та концентрацією параоксонази у вагітних [1].

Отримані нами результати дають підставу стверджувати, що рівень досліджуваного ензиму у хворих на АФС слабо залежить від тяжкості захворювання та активності запального процесу. Зокрема, у хворих на ВАФС з низькою ( $\leq 108,9$

ммоль/л\*год) активністю параоксонази рівень ФНП-а був лише на 19% вищим, ніж у пацієнтів з відносно нормальною активністю параоксонази ( $> 108,9$  ммоль/л\*год). Ще менш тісну залежність від активності захворювання ми відмічали у хворих на ПАФС. Дані літератури також заперечують існування зв'язку активності параоксонази з маркерами запального процесу [12].

Ми показали, що зниження рівня параоксонази асоціюється з антитільним навантаженням. Зокрема, в осіб із сильно позитивними результатами тесту на наявність антитіл до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 реєструється вірогідно нижча активність досліджуваного ферменту. Кореляційний аналіз засвідчив, що активність параоксонази хворих на ПАФС та ВАФС виявляла обернений кореляційний зв'язок з антикардіоліпіновими антитілами класу IgG та антитілами проти  $\beta_2$ -ГП-1 ( $r = -0,30$  та  $-0,35$ ).

Отримані нами дані узгоджуються з останніми експериментальними та клінічними дослідженнями, в яких була продемонстрована здатність антифосфоліпідних антитіл інгібувати активність параоксонази [10].

Таким чином, відносна незалежність активності параоксонази від активності запального процесу, і в той же час тісний її зв'язок з антифосфоліпідними антитілами, на нашу думку, свідчить про можливу генетичну природу зниженої активності ферменту у хворих на АФС. У тому, що активність параоксонази в сироватці крові є генетично детермінованою, а генетичний поліморфізм у гені параоксонази-1 є головним детермінантом змін в активності цього ферменту підкреслюється іншими дослідниками [8]. Повідомляється також про існування міжетнічних та міжпопуляційних відмінностей в активності ферменту [8].

Отримані нами дані дозволяють вважати, що зниження параоксоназної активності є несприятливим чинником прогресування структурно-функціональних змін у судинах у хворих на АФС. У пацієнтів з ПАФС та ВАФС з низькою активністю параоксонази ( $\leq 108,9$  ммоль/л\*год) реєструвалося вірогідне зростання товщини КІМ ЗСА та зниження ЕЗВДПА порівняно з таким у пацієнтів з оптимальним рівнем. Встановлено також, що частота АБ, їх площа та виразність атеросклеротичного ураження ЗСА також мали тенденцію до збільшення зі зниженням активності параоксонази в сироватці крові.

На нашу думку, описаний вище зв'язок між зниженням активності параоксонази з порушенням функції ендотелію та виразністю атеросклеротичного ураження слід розцінювати як важливий фактор ризику розвитку судинних уражень у хворих на АФС

### Висновки

1. У хворих на первинний антифосфоліпідний синдром, а особливо пацієнтів із вторинним антифосфоліпідним синдромом має місце зниження (на 30 % та 51 % відповідно) активності

сироваткової параоксонази, порівняно з практично здоровими особами. Низька активність параоксонази доволі тісно асоціюється з чоловічою статтю, віком (лише у хворих на первинний антифосфоліпідний синдром), артеріальною гіпертензією та тютюнокурінням, а особливо з порушеннями ліпідного обміну і не залежить від перебігу захворювання та ожиріння.

2. Причинами низької активності параоксонази у хворих на антифосфоліпідний синдром є наявність високих титрів антитіл до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1, що вказує на переважно генетичну природу її походження. У середньому активність параоксонази у хворих на антифосфоліпідний синдром із сильно позитивними результатами антитіл до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 була на 17,9-36 % вищою відносно осіб із негативними результатами.

3. Активність параоксонази є несприятливим чинником прогресування структурно-функціональних змін у судинах у хворих на антифосфоліпідний синдром, оскільки серед осіб із низькою активністю ферменту потовщення комплексу "інтима-медіа", зниження ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії та наявність атеросклеротичних бляшок розвивалися від 1,6 до 3 разів частіше, ніж у пацієнтів із нормальною активністю параоксонази.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження можуть встановити місце параоксонази серед інших метаболічних та традиційних факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на антифосфоліпідний синдром.

#### Література

1. Association of the atherogenic index of plasma and oxidative stress status with weight gain during non-complicated pregnancy / A. Stefanovic, J. Kotur-Stevuljević, A. Vujović [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 1, № 50 (11). – P. 2019-25.
2. Clinical and Genetic Association of Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities With Cardiovascular Risk / W.H. Tang, J. Hartiala, Y. Fan [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 2803-2812.
3. Connelly P. W. Separation and quantitative recovery of mouse serum arylesterase and carboxylesterase activity / P.W. Connelly, G.F. Maguire, D.I. Draganov // *J. Lipid. Res.* – 2004. – Vol. 45 (3). – P. 561-566.
4. Hochberg M.C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the

classification of systemic lupus erythematosus / M.C. Hochberg // *Arthr Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1725.

5. Impaired brachial endothelial function in patients with primary anti-phospholipid syndrome / F. Mercanoglu, D. Erdogan, H. Oflaz [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 58 (11). – P. 1003-1007.
6. International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome / S. Myakis, M.D. Lockshin, A. Atsumi [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 295-306.
7. Mackness B. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis. In: Reddy ST, ed. *Paraoxonases in inflammation, infection and toxicology* / B. Mackness, M. Mackness // Dordrecht: Humana Press, 2010. – P. 143-151.
8. New data on the world distribution of paraoxonase (PON1 Gln 192-Arg) gene frequencies / R. Scacchi, R.M. Corbo, O. Rickards [et al.] // *Hum Biol.* – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 365-373.
9. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
10. Paraoxonase 1 activity and genotyping in systemic lupus erythematosus and their relationships with cardiovascular complications / Hala A. Abdel-Azeez, Samar M. Sharaf, A. Ahmad [et al.] // *Med. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 10-15.
11. Paraoxonase-1 (PON1) activity in patients with coronary artery diseases and in diabetic patients / K. Amine, A. Atouk, S. Moussamih [et al.] // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* – 2011. – Vol. 69, № 6. – P. 671-677.
12. Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / E. Kiss, I. Seres, T. Tarr [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1108. – P. 83-91.
13. Rosenblat M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases / M. Rosenblat, M. Aviram // *Biofactors.* – 2009. – Vol. 35 (1). – P. 98-104.
14. Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence / I. Wendelhag, O. Wiklund, J. Wikstrand // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 1404-1411.

## РОЛЬ ПАРАОКСОНАЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСУДАХ БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

*С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, О.В. Шевчук*

**Резюме.** В результате проведенных исследований было продемонстрировано значительное снижение активности сывороточной параоксоназы в украинской популяции больных с антифосфолипидным синдромом (АФС). Основными факторами, которые влияют на уровень фермента, были мужской пол, возраст, артериальная гипертензия, курение, нарушение липидного обмена. Течение заболевания и ожирение существенной роли не играли. Установ-

лены причинно-следственные связи низкой ферментативной активности у больных АФС и наличия высоких титров антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеина-1. Снижение уровня параоксаназы является предиктором раннего развития структурно-функциональных изменений в сосудах больных АФС.

**Ключевые слова:** параоксаназа, антифосфолипидный синдром, метаболические факторы риска, структурно-функциональные изменения сосудов.

## THE ROLE OF PARAOXONASE IN THE FORMATION OF ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE VESSELS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

*S.V. Shevchuk, Ya.S. Sehed, O.V. Shevchuk*

**Abstract.** As a result of studies carried out by the authors a significant reduction of the serum paraoxonase activity in a Ukrainian population of patients with antiphospholipid syndrome (APS) has been demonstrated. The main factors that affect the enzyme level were the male gender, age, arterial hypertension, tobacco smoking, abnormalities of lipid metabolism. The course of the disease and obesity did not play a significant role. Cause-and-effect relationships between a low enzymatic activity in patients with APS and the presence of high titers of anticardiolipin antibodies and beta-2 glycoprotein I antibodies has been established. A reduction of paraoxonase level is a predictor of an early development of structural and functional changes in the blood vessels of patients with APS.

**Key words:** paraoxonase, antiphospholipid syndrome, metabolic risk factors, structural and functional changes of blood vessels.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 137-144

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

© С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, О.В. Шевчук, 2013

УДК 618.36-002

*О.П. Шендерюк*

## ФЕРМЕНТНА АКТИВНІСТЬ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ У ТРОФОБЛАСТІ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ ПОСЛІДУ (ГІСТОХІМІЧНЕ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті автор надає кількісні результати власних гістохімічних та імуногістохімічних досліджень ферментної активності та концентрації специфічного плацентарного білка «плацентарної лужної фосфа-

тази» у трофобласті хоріальних ворсинок при різних видах запалення посліду.

**Ключові слова:** плацентарна лужна фосфатаза, запалення посліду.

**Вступ.** Запалення посліду є можливою причиною плацентарної недостатності [1, 2]. Одним із найбільш важливих проявів останньої можуть бути порушення стану білків хоріальних ворсинок плаценти [2]. Слід зазначити, що на даний час при запаленні посліду не вивчено стану в такого специфічного білка трофобласта, як плацентарна лужна фосфатаза.

Термінологічна одиниця «лужна фосфатаза» (ЛФ) є груповим поняттям і включає в себе ферментні молекули з різною хімічною будовою, спільною ознакою яких є здатність відщеплювати фосфат від багатьох типів молекул, при цьому ці ферменти проявляють найбільшу активність у лужному середовищі. Плацентарна ЛФ є специфічним для плаценти білком і відіграє важливу роль у функціях плаценти [2]. Концентрацію плацентарної ЛФ можна визначити імуногістохімічним методом, а ферментну активність – завдяки

особливості цього білка, яка полягає в тому, що плацентарна ЛФ є термостабільним ферментом, тобто її ферментні властивості, на відміну від інших ЛФ плаценти, зберігаються навіть після термічної обробки.

**Мета дослідження.** Встановити кількісні параметри активності та концентрації специфічного плацентарного білка «плацентарної лужної фосфатази» в трофобласті хоріальних ворсинок при різних видах запалення посліду.

**Матеріал і методи.** Шматочки плаценти фіксували 24 години в нейтральному забуференому за Ліллі 10 % розчині формаліну, після зневоднювання матеріал заливали у парафін-віск. Гістологічні зрізи 5 мкм використовували для постановки імуногістохімічної методики з антитілами проти специфічного плацентарного білка «плацентарної ЛФ». У зазначеній імуногістохімічній методиці використовувалася стрептавідинбіо-



тинова система візуалізації антитіл LSAB2 (пероксидазна мітка + діамінобензидин) виробника Dako (Denmark). Про концентрацію плацентарної ЛФ судили на основі величини оптичної густини специфічного імуногістохімічного забарвлення в умовних одиницях оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозо-

рість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість), яку вимірювали на цифрових монохромних копіях зображення зондовим методом шляхом комп'ютерної мікроденситометрії за допомогою комп'ютерної програми GIMP (ліцензія GPL, 2012). Ферментативну активність плацентарної ЛФ визначали на заморожених зрізах методом

Таблиця

**Оптична густина (в ум. од.опт.густини) специфічного забарвлення цитоплазми трофобласта хоріальних ворсинок плаценти з визначенням концентрації та ферментної активності плацентарної лужної фосфатази при різних видах запалення посліду та фізіологічній вагітності ( $X \pm Sx$ )**

Різновид запалення посліду	Методи	
	Імуногістохімічне визначення концентрації плацентарної лужної фосфатази. Комп'ютерна мікроденситометрія (ум.од.опт.густини)	Гістохімічне визначення ферментної активності плацентарної лужної фосфатази методом азосполучення. Комп'ютерна мікроденситометрія (ум.од.опт.густини)
Фізіологічна вагітність (n=30)	0,244±0,0020	0,238±0,0022
Гострий плацентарний хоріоамніоніт (n=24)	0,221±0,0024 P<0,001	0,106±0,0014 P<0,001
Гострий парістальний хоріоамніоніт (n=16)	0,229±0,0029 P=0,004	0,108±0,0023 P<0,001
Хронічний плацентарний хоріоамніоніт (n=19)	0,238±0,0030 P>0,050	0,234±0,0020 P>0,050
Хронічний парістальний хоріоамніоніт (n=14)	0,240±0,0032 P>0,050	0,235±0,0030 P>0,050
Гострий базальний децидуїт (n=19)	0,224±0,0028 P=0,001	0,114±0,0032 P<0,001
Хронічний базальний децидуїт (n=23)	0,241±0,0027 P>0,050	0,233±0,0027 P>0,050
Гострий вілудит з інтервілудитом (n=14)	0,184±0,0022 P<0,001	0,094±0,0011 P<0,001
Гострий фунікуліт (n=12)	0,242±0,0028 P>0,050	0,236±0,0023 P>0,050

Примітка. P – вірогідність розбіжності в середніх тенденціях від групи дослідження «фізіологічна вагітність» за непарним двобічним критерієм Стьюдента

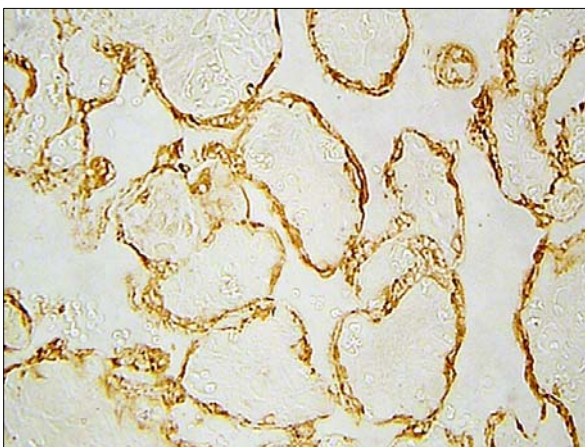


Рис. 1. Мікрофотографія хоріальних ворсинок плаценти при фізіологічній вагітності. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарної лужної фосфатази та візуалізацією первинних антитіл стрептавідин-біотинним методом з використанням діамінобензидину. Об.20<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>

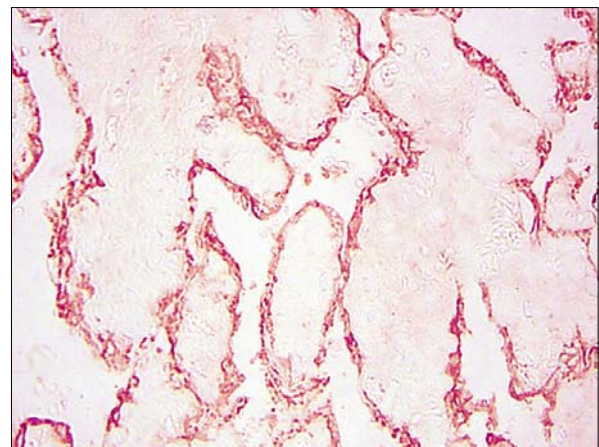


Рис. 2. Мікрофотографія хоріальних ворсинок плаценти при фізіологічній вагітності. Гістохімічна методика визначення ферментної активності плацентарної лужної фосфатази методом азосполучення. Об.20<sup>x</sup>, Ок.10<sup>x</sup>

азосполучення після термічної обробки зрізів у термостаті при 58<sup>0</sup>С. Інтенсивність гістохімічного забарвлення оцінювали вищевказаним способом за допомогою комп'ютерної програми GIMP.

Для кожного показника вираховували середню арифметичну та її похибку. Порівняння між групами дослідження робили за допомогою двох методів – параметричний двобічний непарний критерій Стьюдента та непараметричний критерій Mann-Whitney у середовищі комп'ютерної програми PAST (вільна ліцензія) [3]. Попередньо виконували перевірку на нормальність у вибірках методом Shapiro-Wilk за допомогою комп'ютерної програми PAST. Назви груп дослідження та величина кожної статистичної вибірки вказані в таблиці.

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

Рисунки 1 та 2 з мікрофотографіями дають уявлення про те, як забарвлюються структури хоріальних ворсинок плаценти при застосованих мікроскопічних методиках. Слід відзначити, що як імуногістохімічним, так і гістохімічним методами позитивне забарвлення на плацентарну ЛФ виявлялося тільки в трофобласті всіх варіантів хоріальних ворсинок. Це забарвлення мало нерівномірний гранулярний характер і в межах трофобласта локалізувалося тільки в його цитоплазмі, в ядрах забарвлення не відмічено.

Середні цифри оптичної густини забарвлення за групами дослідження вказані в таблиці.

Наведені в таблиці дані виявили цікаву закономірність, яка полягала в тому, що за виключенням такого виду гострого запалення посліду, як гострий фунікуліт, при інших видах гострого запалення посліду знижувалася як концентрація, так і ферментативна активність плацентарної ЛФ, тоді, коли при хронічних формах запалення посліду статистично вірогідного зниження концентрації і ферментативної активності плацентарної ЛФ не виявлено.

Вирахування середнього відсотка зниження концентрації та ферментативної активності плацентарної ЛФ у трофобласті хоріальних ворсинок при гострих формах запалення посліду показало наступне: порівняно з групою дослідження «Фізіологічна вагітність» інтенсивність забарвлення, яке відповідає концентрації плацентарної ЛФ (імуногістохімічне дослідження), була в середньому знижена: у групі дослідження «Гострий плацентарний хоріонамніоніт» – на 9,4 %, у групі дослідження «Гострий парієтальний хоріонамніоніт» – на 6,2 %, у групі дослідження «Гострий базальний децидуїт» – на 8,2%, у групі дослідження «Гострий вілузит з інтервілузитом» – на 25,6 %.

Порівняно з групою дослідження «Фізіологічна вагітність» інтенсивність забарвлення, яке відповідає ферментативній активності плацентарної ЛФ (гістохімічне дослідження) була в середньому знижена: у групі дослідження «Гострий плацентарний хоріонамніоніт» – на 56,6 %, у групі дослідження «Гострий парієтальний хоріонамніоніт» – на 55,7 %, у групі дослідження «Гострий базальний децидуїт» – на 53,3 %, у групі дослідження «Гострий вілузит з інтервілузитом» – на 61,5 %, тобто більше, ніж удвічі.

Наведені відсоткові дані вказують на те, що при гострих формах запалення посліду ферментативна активність плацентарної ЛФ знижується більш інтенсивно, ніж концентрація цього білка, що може свідчити про те, що хоча має місце порушення продукції плацентарної ЛФ, все ж відбувається і зміна молекул цього білка, яка призводить до зменшення здатності плацентарної ЛФ відщеплювати фосфат від субстрату.

#### **Висновки**

1. При гострих формах запалення посліду, за виключенням гострого фунікуліту, у трофобласті хоріальних ворсинок суттєво знижується як концентрація плацентарної лужної фосфатази, так і її ферментативна активність, причому у відсотковому вимірюванні активність ферменту знижується більш сильно, ніж його концентрація.

2. При хронічних формах запалення посліду в трофобласті хоріальних ворсинок не відмічається статистично значимого зниження концентрації чи ферментативної активності плацентарної лужної фосфатази.

**Перспектива подальших досліджень** полягає в подальшому визначенні конкретних величин діагностичної цінності показників концентрації та ферментативної активності плацентарної лужної фосфатази в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при різних видах запалення посліду.

#### **Література**

1. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.
2. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R.N. Baergen. – [5rd. ed]. – New York: Springer, 2006. – 1050 p.
3. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics. Reference Manual / O.Hammer, D.A.T.Harper, P.D. Ryan // Oslo: University of Oslo, 2012. – 284 p.

### **ФЕРМЕНТАРНА АКТИВНІСТЬ І КОНЦЕНТРАЦІЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ЩЕЛОЧНОЇ ФОСФАТАЗИ В ТРОФОБЛАСТЕ ХОРИАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ВОСПАЛЕННІ ПОСЛЕДА (ГІСТОХІМІЧЕСЬКЕ І ІМУНОГІСТОХІМІЧЕСЬКЕ ІССЛЕДОВАНИЕ)**

*А.П. Шендерюк*

**Резюме.** В статті автор приводить кількісні результати власних гістохімічних і імуногістохімічних досліджень ферментної активності і концентрації специфічного плацентарного білка «плацентарної

щелочной фосфатазы» в трофобласте хориальных ворсинок при различных видах воспаления последа.

**Ключевые слова:** плацентарная щелочная фосфатаза, воспаление последа.

**ENZYMATIC ACTIVITY AND THE CONCENTRATION OF PLACENTAL ALKALINE PHOSPHATASE IN THE TROPHOBLAST OF CHORIAL VILLI OF THE PLACENTA IN CASE OF AFTERBIRTH INFLAMMATION (A HISTOCHEMICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION)**

*O.P. Shenderiuk*

**Abstract.** The author presents quantitative results of his own histochemical and immunohistochemical investigations of the enzymatic activity and the concentration of the specific placental protein «placental alkaline phosphatase» in the trophoblast of chorial villi with different varieties of afterbirth inflammation in this paper.

**Key words:** placental alkaline phosphatase, afterbirth inflammation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 144-147

Надійшла до редакції 18.01.2013 року

© О.П. Шендерюк, 2013

УДК 616.24-002-085.281

*О.А. Яковлева, Н.В. Щербенюк*

**СТРУКТУРА НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В СТАЦИОНАРАХ (В ТЕЧЕНИЕ 2011 ГОДА)**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

**Резюме.** С целью изучения реальной практики использования лекарственных средств при лечении негоспитальной пневмонии в стационарах г. Винницы был проведен ретроспективный анализ 760 медицинских карт стационарных больных. Результаты анализа показали, что для лечения негоспитальной пневмонии больные получали в среднем  $10,18 \pm 0,13$  лекарственных препаратов. Антибактериальные препараты для системного применения получали все 760 пациентов, в среднем одному больному их назначалось  $2,51 \pm 0,03$  (от 1 до

7). Достаточно часто применялись нестероидные противовоспалительные средства (38,0 %), сульфоквамфокаин (29,7 %), биогенные стимуляторы (23,2 %), витамины (8,6 %). Полученные данные свидетельствуют о полипрагмазии и могут служить основой планирования комплекса мероприятий по совершенствованию фармакотерапии негоспитальных пневмоний.

**Ключевые слова:** негоспитальная пневмония, фармакоэпидемиология, фармакотерапия.

**Введение.** Негоспитальная пневмония (НП) относится к заболеваниям, имеющим важное медико-социальное значение, поскольку ее высокая распространенность и проблемы, связанные с диагностикой и лечением, определяют значительные экономические потери, которые государство несет в связи с этой патологией [6]. Накопленные к настоящему времени данные служат основой для периодического обновления национальных рекомендаций по ведению больных с НП. Основная цель клинических рекомендаций – улучшение диагностики и качества лечения больных с НП в амбулаторной практике и стационаре [5].

Применение стандартов и протоколов лечения в клинической фармакологии призвано регламентировать в некоторой степени субъективную составляющую клинического мышления врача. Однако этот аспект не может быть полностью устранен, с учетом различной психологии врачевания, опытом, стажем, уровнем знаний

современных врачей. Поэтому тактика выбора необходимой фармакотерапии отражает ее многофакторную мозаику, которая должна объединить умения врача, свойства лекарственного препарата и индивидуальность пациента.

В какой мере эти три составляющие сочетаются в реальной врачебной практике и приводят к результатам эффективной фармакотерапии – можно изучить фармакоэпидемиологическим анализом.

**Цель исследования.** Получить объективные данные о практике применения лекарственных средств (ЛС) при лечении НП в стационарных условиях и оценить рациональность применяемых режимов терапии с точки зрения современных стандартов и клинической фармакологии.

**Материал и методы.** Для ретроспективного анализа отбирались медицинские карты стационарных больных, в возрасте от 16 до 65 лет, находившихся на лечении в пульмонологических отделениях г. Винницы с диагнозом НП с 01.01.11. по

© О.А. Яковлева, Н.В. Щербенюк, 2013

31.12.2011 г. В специально разработанных протоколах регистрировались паспортные данные, клинический диагноз, медицинский анамнез, назначение ЛС, режим дозирования антибактериальных препаратов (АБП) и путь введения, длительность лечения, нежелательные лекарственные реакции, указанные в медицинской карте стационарного больного. Эффективность терапии прослеживали по динамике клинических симптомов, данных рентгенологического и лабораторных исследований.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Проанализированы данные 760 пациентов. Средний возраст больных  $44,27 \pm 0,49$  лет. Женщины составили 52,1 %, мужчины – 47,9 %. Средняя длительность госпитализации –  $11,74 \pm 0,11$  дней. Пациентов с диагнозом НП 3 клинической группы было 714 (93,9 %), НП 4 кл. гр. – 46 (6,1 %).

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: болезни органов кровообращения – у 337 больных (в 44,3 % случаев), заболевания органов дыхания – у 191 пациента (25,1 % случаев), в структуре последних преобладали ХОЗЛ – 125 больных (16,4 % случаев). Заболевания органов пищеварения встречались у 171 больного (22,5 %), органов мочеполовой системы – у 117 (15,4 %), эндокринной системы – у 88 (11,6 %), костно-мышечной системы – у 23 (3,0 %).

Результаты проведенного фармакоэпидемиологического анализа показали, что при лечении НП в стационаре больные получали от 4 до 28 (в среднем  $10,18 \pm 0,13$ ) лекарственных препаратов. Согласно АТС – классификации они распределялись следующим образом (табл. 1).

АБП для системного применения (J 01) получали все 760 пациентов (100 %) (табл. 2), в среднем одному больному назначалось  $2,51 \pm 0,03$  АБП (от 1 до 7). Монотерапию получали только 36 больных (4,7 %), два АБП – 411 больных (54,1 %), три АБП – 232 (30,5 %), четыре АБП – 61 (8,0 %), пять АБП – 14 (1,9 %), шесть АБП – 4 (0,05 %), семь АБП – 2 (0,3 %).

Второй по частоте назначения группой ЛС были средства, действующие на респираторную систему – 736 больных (96,8 %) (табл. 3).

Следующей по частоте назначения группой ЛС были средства, влияющие на систему крови и гемопоэз – 712 больных (93,7 %) (табл. 4).

Такая высокая частота назначения данной группы ЛС связана с применением физиологического раствора хлорида натрия (В 05) в качестве растворителя для других ЛС, в т. ч. АБП.

Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм, получали 659 пациентов (86,7 %) (табл. 5). Группа А 07 (Антидиарейные препараты; средства, применяемые для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника) была представлена в основном пре- и пробиотиками – хилак, линекс, лактовит и др.; группа А 16 (Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы) – биогенными стимуляторами (плазмол, алоэ).

Достаточно часто применялись средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему – 459 больных (60,4 %). Сульфокамфокаин, входящий в группу С 01, получали 226 больных (29,7 %). Высокий процент назначений средств, действующих на нервную систему, обусловлен использованием лидокаина в качестве растворителя для АБП.

Обращает на себя внимание, что средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат, получали 311 пациентов (40,9 %). Причем группа противовоспалительных и противоревматических средств (М 01), среди которых наиболее часто диклофенак и нимесулид, применялась у 289 больных (38,0 %).

Также обращает на себя внимание большая частота назначения иммуностимуляторов (L 03) – эрбисол, циклоферон, нуклеинат, эхинацея и других у 119 пациентов (15,7 %). Кортикостероиды для системного применения (Н 02) получали 76 больных (10,0 %), преимущественно больные с НП 4 кл. гр., с сопутствующими ХОЗЛ и бронхиальной астмой. Группа “другие” в основном представлена стерильной водой для инъекций.

Очевидно, что анализ фармакоэпидемиологических данных может быть полезен для оценки тактики фармакотерапии, применяемой врачами при НП. Прежде всего, должна быть осуществлена оценка этиопатогенетического лечения НП, где антибактериальные средства остаются первоочередными [1, 2]. Можно считать уязвимой тактику применения трех и более АБП, которая способствует развитию резистентности микрофлоры в популяции [2, 3], что справедливо для 41,2 % больных, получавших от трех АБП и более. Профилактическое применение противогрибковых ЛС не рекомендуется [5, 6], что можно считать ошибкой у 4,7 % больных. При высокой частоте коморбидности НП с ХОЗЛ следует ожидать значительную частоту вирусно-бактериальной этиологии НП, что обуславливает назначение противовирусных ЛС.

Ситуация коморбидности вынуждает врачей применять у одного больного в среднем  $10,18 \pm 0,13$  препаратов. Остается сомнительной такая высокая потребность в фармакотерапии даже в этих условиях, что только способствует полипрагмазии и расходу средств пациентов неадекватно целесообразности. К избыточной необоснованной терапии следует отнести также профилактическое применение антигистаминных ЛС, что по данным доказательной медицины противопоказано [5].

Профилактическое применение пре- и пробиотиков при антибиотикотерапии остается предметом дискуссий. Распространено мнение о необходимости их назначения параллельно с АБП для профилактики дисбактериоза [4]. Но эта тактика мало популярна в мировых стандартах, так как не соответствует индивидуальному генетическому биоценозу больных и представляет дополнитель-

Таблица 1

## Структура назначений ЛС различных фармакотерапевтических групп

Группа ЛС согласно АТС-классификации	Количество больных, получавших ЛС	
	абсолютное количество	% (n=760)
Код А: Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм	659	86,7
Код В: Средства, влияющие на систему крови и гемопоэз	712	93,7
Код С: Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	459	60,4
Код Н: Препараты гормонов для системного применения (кроме половых гормонов и инсулина)	78	10,3
Код J: Противомикробные средства для системного применения	760	100
Код L: Антинеопластические и иммуномодулирующие средства	119	15,7
Код М: Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат	311	40,9
Код N: Средства, действующие на нервную систему	370	48,7
Код R: Средства, действующие на респираторную систему	736	96,8
Другие	206	27,0

Таблица 2

## Код J: Назначенные противомикробные средства для системного применения

Группа в целом и подгруппы	Количество больных, получавших ЛС	
	абсолютное количество	% (n=760)
Группа в целом	760	100
в т. ч. J 01 (Антибактериальные средства для системного применения)	760	100
в т. ч. J 02 (Противогрибковые средства для системного применения)	36	4,7
в т. ч. J 05 (Противовирусные средства для системного применения)	39	5,1

Таблица 3

## Код R: Средства, действующие на респираторную систему

Группа в целом и подгруппы	Количество больных, получавших ЛС	
	абсолютное количество	% (n=760)
Группа в целом	736	96,8
в т. ч. R 01-02 (Средства, применяемые при заболеваниях полости носа и горла)	15	2,0
в т. ч. R 03 (Средства, применяемые при обструктивных заболеваниях дыхательных путей)	191	25,1
в т. ч. R 05 (Средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях)	724	95,3
в т. ч. R06 (Антигистаминные средства для системного применения)	32	4,2

Таблиця 4

## Код В: Средства, влияющие на систему крови и гемопоэз

Группа в целом и подгруппы	Количество больных, получавших ЛС	
	абсолютное количество,	% (n=760)
Группа в целом	712	93,7
в т. ч. В 01 (Антитромботические средства)	113	14,9
в т. ч. В 02 (Антигеморрагические средства)	30	3,9
в т. ч. В 03 (Антианемические средства)	7	0,9
в т. ч. В 05 (Кровезаменители и перфузионные растворы)	710	93,4

Таблиця 5

## Код А: Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм

Группа в целом и подгруппы	Количество больных, получавших ЛС	
	абсолютное количество	% (n=760)
Группа в целом	659	86,7
в т. ч. А 07 (Антидиарейные препараты; средства, применяемые для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кишечника)	427	56,2
в т. ч. А 11 (Витамины)	65	8,6
в т. ч. А 12 (Минеральные добавки)	50	6,6
в т. ч. А 16 (Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы)	176	23,2

ную иммунную нагрузку. Нельзя исключить изменчивость состава микрофлоры в этих препаратах. Тем более, что степень дисбиоза кишечника после антибиотикотерапии не исследуется. Поэтому коррекция его «вслепую» пре- и пробиотиками у каждого второго больного, на наш взгляд, может расцениваться как избыточная для саморегулирующейся системы кишечника.

Достаточно широко применяются сульфоксамфокаин, биогенные стимуляторы и витамины, однако нет контролируемых клинических исследований, продемонстрировавших достоверно лучшие исходы лечения пневмонии при одновременном их назначении с АБП [5]. Более четких показаний требует и аналогичная ситуация с назначением иммуномодуляторов, так как временный вторичный иммунодефицит обычно не контролируется необходимой лабораторной диагностикой, потому может провоцировать нежелательные реакции. Единственными иммуномодуляторами, рекомендованными для лечения тяжелой НП являются гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и IgG для внутривенного введения [5, 7].

Высокая частота назначений нестероидных противовоспалительных средств противоречит рекомендациям ВОЗ, согласно которым одновременное их с АБП применение, в силу влияния на течение лихорадки, может извращать оценку адекватного выбора АБП, так как маскирует их неэффективность [5].

## Выводы

1. Анализ антибиотикотерапии негоспитальной пневмонии в стационарных условиях свидетельствует о наличии врачебной полипрагмазии. Такая тактика разрешена в текущих стандартах лечения пневмонии и, наиболее вероятно, продиктована сравнительно сложной клинической ситуацией у тех больных, которые госпитализируются в городские стационары в связи с негоспитальной пневмонией.

2. Коморбидные заболевания приводят к дополнительной фармакотерапии, показания к которой не всегда оцениваются врачами реально и грамотно. Частота назначения препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, органов пищеварения, и в особенности препаратов, влияющих на опорно-двигательный аппарат, превышает частоту, с которой эти заболевания упоминались в сопутствующих диагнозах.

## Перспективы дальнейших исследований.

Полученные данные могут служить основой планирования комплекса мероприятий по совершенствованию фармакотерапии негоспитальных пневмоний.

## Литература

1. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" – 2007. – Режим доступу:

- [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20070319\\_128.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070319_128.html)
2. Тактика вибору антибіотиків: Навч. посібник / О.О. Яковлева, С.А. Іванова, І.Ф. Семененко [та ін.] / За ред. О.О. Яковлевої. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 224 с.
  3. Феценко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Феценко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Укр. хіміотерапевт. ж. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 4-10.
  4. Андреева И.В. Когда следует назначать пробиотики? / И.В. Андреева // Клини. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 279-282.
  5. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский [и др.] // Клини. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 54-86.
  6. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: взгляд терапевта [Электронный ресурс] / Л.И. Дворецкий // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 3. – Режим доступа к журналу: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/15664/>
  7. Синопальников А.И. “Трудная” пневмония / А.И. Синопальников, А.А.Зайцев: Пособие для врачей. – М., 2010. – 55 с.

### СТРУКТУРА ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В СТАЦІОНАРАХ (ПРОТЯГОМ 2011 РОКУ)

*О.О. Яковлева, Н.В. Щербенюк*

**Резюме.** З метою вивчення реальної практики використання лікарських засобів для лікування негоспітальної пневмонії в стаціонарах м. Вінниці проведений ретроспективний аналіз 760 медичних карт стаціонарних хворих. Результати аналізу показали, що для лікування негоспітальної пневмонії хворі отримували в середньому  $10,18 \pm 0,13$  лікарських засобів. Антибактеріальні препарати для системного застосування отримували усі 760 пацієнтів, у середньому, одному хворому їх призначалось  $2,51 \pm 0,03$  (від 1 до 7). Досить часто використовувались нестероїдні протизапальні засоби (38,0 %), сульфокамфокаїн (29,7 %), біогенні стимулятори (23,2 %), вітаміни (8,6 %). Отримані дані свідчать про поліпрагмазію та можуть слугувати основою планування комплексу заходів щодо удосконалення фармакотерапії негоспітальних пневмоній.

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, фармакоепідеміологія, фармакотерапія.

### STRUCTURE OF DRUG PRESCRIPTIONS IN THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN HOSPITALS (DURING 2012)

*O.A. Yakovleva, N.V. Scherbeniuk*

**Abstract.** A retrospective analysis of 760 in-patient's medical cards was performed in order to study a real practice of using drugs, when treating community acquired pneumonia in hospitals of Vinnitsa. The results showed that the patients received on the average  $10,18 \pm 0,13$  drugs for the treatment of community-acquired pneumonia. All the 760 patients obtained antibacterial medicines for a systemic use, one patient received on the average  $2,51 \pm 0,03$  (1 to 7) of them. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, (38,0%), sulphocamphocaine (29,7%), biogenic stimulators (23,2%), vitamins (8,6%) were prescribed quite often. The findings suggest polypragmasia and may serve a basis for planning a set of measures to improve pharmacotherapy of community-acquired pneumonia.

**Key words:** community-acquired pneumonia, pharmacoepidemiology, pharmacotherapy.

National Pyrohov Memorial Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 147-151

Надійшла до редакції 08.01.2013 року

# Наукові огляди

УДК 616.37-002:616.342]-089.87

*І.В. Лелик*

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ

Міська клінічна лікарня № 16, м. Київ

**Резюме.** У статті проведено аналітичний огляд джерел літератури та представлено сучасний стан проблеми лікування раку підшлункової залози. Наводиться

ряд сучасних і класичних методик панкреатодуоденальної резекції вітчизняних та зарубіжних фахівців.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, панкреатодуоденальна резекція, анастомози.

**Вступ.** Рак підшлункової залози є однією з провідних причин смерті в сучасному суспільстві. Висока захворюваність на рак підшлункової залози поєднується з високою смертністю і гранично низькою тривалістю життя [25, 33].

Відомості, присвячені вивченню епідеміології раку підшлункової залози, вказують, що в більшості випадків на тлі раннього метастазування та швидким поширенням по периневральних просторах, частота захворюваності відповідає такому ж рівню смертності [1, 32, 33].

Панкреатодуоденальна резекція в абдомінальній хірургії є основним хірургічним втручанням при підозрі на малігнізацію голівки підшлункової залози та періампулярної зони [5, 16, 36].

Техніка панкреатодуоденальної резекції постійно вдосконалюється, але в більшості клінік світу операція виконується у двох основних варіантах: у вигляді класичної панкреатодуоденальної резекції за Whipple з резекцією 2/3 шлунка і в пілорозберігаючому варіанті типу операції Traverso-Logmire з перетином "дванадцятипалої кишки" на 2-4 см нижче воріт шлунка [2].

Панкреатодуоденальна резекція, або операція Whipple, є стандартним методом лікування злоякісних і доброякісних новоутворень голівки підшлункової залози, періампулярної зони, дистальних відділів спільної жовчної протоки. Вперше А. Whipple виконав двохетапну панкреатодуоденальну резекцію в 1935 році. Перший етап операції проводився для ліквідації жовтяниці і складався з накладення холецистоентероанастомозу та гастроентероанастомозу. На другому етапі видалявся панкреатодуоденальний комплекс, а кука підшлункової залози вшивалася [7, 19].

Використання стандартної панкреатодуоденальної резекції за Whipple істотно не поліпшило віддалені результати хірургічного лікування.

У 80-х роках запропонована нова хірургічна техніка, що дозволяє виконати резекцію голівки підшлункової залози без втрати інших органів, тканина перешийка і тіла залози при цьому відокремлюються від ворітної вени, а залоза перетинається. Модифікацією операції Бегера служать втручання, при яких не формується проксимальний панкреатодуоденальний анастомоз у зв'язку з малим

об'ємом голівки залози, яка залишилася, а реконструкція закінчується накладенням панкреатоентеро- або панкреатогастроанастомозу зі зрізом тіла залози.

Наступний крок був зроблений Frey С. і Smith G., які запропонували модифікацію дуоденозберігаючої резекції голівки підшлункової залози з поздовжнім панкреатоентероанастомозом, поєднавши резекційний та дренажний принципи. У порівнянні з оригінальною операцією Бегера при цьому варіанті не перетинається підшлункова залоза і не відбувається її виділення від ворітної вени [23, 26].

Пізніше Фрей прийшов до висновку про необхідність збільшення об'єму резекції голівки підшлункової залози, у тому числі за рахунок резекції гачкоподібного відростка, що фактично робить резекцію субтотальною [22].

J. Izbicki зі співавторами за вузької протоки залози об'єднали дуоденозберігаючу резекцію голівки підшлункової залози з V-подібним висіченням тіла залози до досягнення бічних гілок головної панкреатичної протоки другого і третього порядку. Хоча тільки відносно невелика частина хворих була оперована за цією методикою, результати її відповідають оригінальному втручанням за Бегером [28].

Дискусійним питанням залишається втручання при вузькій протоці залози. За ізольованого ураження голівки і відсутності змін протоки, а також тканини тіла і хвоста залози, Frey С.Ф. вважає оптимальною резекцію голівки залози без додаткового поздовжнього панкреатоентероанастомозу [22].

За дифузного склерозуючого панкреатиту з вузькою протокою залози, Izbicki J.R. запропонував виконувати поздовжню V-подібну ексцизію вентральної частини, а Pedrazzoli S. - операцію Уоррена [30].

Класичним варіантом реконструкції є послідовне формування панкреатоєюно- та гепатикоєюноанастомозу на одній петлі позаду ободової кишки і далі гастроентероанастомозу попереду ободової кишки. Іншим варіантом реконструкції є панкреатогастростомія з формуванням гепатикоєюно- та гастроентероанастомозу на одній пет-



лі. Недоліками даних методик є формування панкреатодигестивного анастомозу, агресивна дія жовчі і шлункового соку на тканину підшлункової залози в ранні післяопераційні терміни. Видалення дванадцятипалої кишки з ампулою і подальша реконструкція з вільним впадінням панкреатичної протоки зумовлює безперешкодне проникнення жовчі або шлункового соку в куку підшлункової залози. У зв'язку з цим, ізоляція панкреатоєюноанастомозу від потрапляння жовчі і шлункового вмісту, з патофізіологічної точки зору, є достатньо обґрунтованою.

Для вирішення цього завдання провідними українськими фахівцями пропонується проведення реконструктивного етапу за наступною методикою: створення панкреатоєюноанастомозу за принципом протока-мукоза (кінець у бік) окремими швами, накладання внутрішнього ряду швів ниткою на протоку 4-0 за Blumgart на окремій ізольованій петлі тонкої кишки завдовжки 50 см від зв'язки Трейца заободово, без стентування панкреатичної протоки [18]. Другий ряд швів - серозна оболонка кишки з капсулою підшлункової залози (протоку 4-0); формування гастроентеро- та гепатикоєюноанастомозу на другій петлі тонкої кишки на відстані 40 см один від одного уперед ободової кишки (кінець у бік), ізоляція гепатикоєюноанастомозу від гастроентероанастомозу шляхом формування міжкишкового гирла з заглишкою привідної петлі. Дистальніше гепатикоєюноанастомозу на 50 см залучали до пасажа петлю кишки від панкреатоєюноанастомозу за Ру. Результати свідчать про зниження частоти післяопераційних ускладнень і поліпшенні якості життя пацієнтів за рахунок усунення післяопераційної застою їжі в куці шлунка [15].

З метою підвищення ефективності операції запропонована технологія радикальної лімфаденектомії, яка включала у хворих на рак підшлункової залози видалення лімфатичних вузлів парааортальної ділянки в одному блоці з лімфовузлами і клітковиною в зоні між черевним стовбуром і нижньою брижовою артерією [29].

В останні роки намітилася тенденція до поліпшення безпосередніх результатів панкреатодуоденальної резекції, що пов'язано з удосконаленням анестезіологічного підходу і появою нових ефективних препаратів, здатних пригнічувати секрецію підшлункової залози [7].

Російськими вченими здійснена панкреатодуоденальна резекція з формуванням анастомозу з куку підшлункової залози і панкреатоентероанастомозу, при цьому використовувалися методики формування анастомозів з ізольованим ушиванням вірсунгової протоки. При цьому в більшості випадків виконаний прикінцевий петлевий панкреатоентероанастомоз. Результати даної схеми лікування дозволили домогтися мінімізації госпітальної летальності, мінімізації післяопераційних ускладнень [10].

Хоча операція панкреатодуоденальної резекції зі збереженням шлунка і воріт при раку

голівки підшлункової залози і періампулярної зони не знайшла широкого розповсюдження у практиці вітчизняних хірургів, поодинокі відомості результатів застосування цієї методики вказують на те, що при пілорозберігаючому варіанті операції зберігається природний пасаж їжі через шлунок, ворота та частину дванадцятипалої кишки, що перешкоджає розвитку постгастрорезекційних синдромів і скорочує тривалість операції, знижує об'єм крововтрати і сприятливо позначається на перебігу післяопераційного періоду. При цьому зменшення резекційного об'єму операції за рахунок збереження шлунка, воріт і частини дванадцятипалої кишки, не впливає на рецидив пухлинного процесу та загальну тривалість життя пацієнтів [6, 8].

Вчені звертають увагу, що при виділенні панкреатодуоденального комплексу необхідно запобігти пошкодженню життєво важливих анатомічних утворень, у першу чергу, магістральних судин: ворітної вени та її приток, загальної печінкової артерії, її гілок, верхньої брижової артерії. Особливістю техніки панкреатодуоденальної резекції при непухлинних ураженнях підшлункової залози є більш часта можливість використання органозберігаючих варіантів цієї операції і, за відповідних умов, доцільна відмова від включення в комплекс резекційних органів дистального відділу шлунка і воріт та завершення операції накладанням прямого дуоденоєюноанастомозу. Секторальна резекція підшлункової залози зі збереженням дванадцятипалої кишки є найбільш сучасним органозберігаючим різновидом проксимальної резекції. Техніка секторальної резекції голівки підшлункової залози в ряді етапів подібна із субтотальною (90 %) резекцією залози і класичною панкреатодуоденальною резекцією [3].

Субтотальна резекція голівки підшлункової залози («бернський метод») передбачає висічення тканини голівки без перетинання перешийка залози над мезентерико-портальним венозним руслом, що робить втручання більш безпечним [4, 17].

У літературі представлені поодинокі роботи про мініінвазивні методи лікування в поєднанні панкреатодуоденальної резекції лапароскопічним методом, який полягає в суміщенні лапароскопічного способу, на етапі видалення органоккомплексу, з подальшою реконструкцією через доповнену мінілапаротомію. Обмеження до використання лапароскопічного методу зумовлено вимогою поєднання не тільки клінічного та хірургічного досвіду, але і наявності ідеальної лапароскопічної техніки та сучасного обладнання [13, 14].

Запропоновані в хірургії різні схеми реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції не забезпечують надійної профілактики ускладнень у ранньому післяопераційному періоді [7].

За даними різних авторів, у 20-75 % пацієнтів трапляються післяопераційні ускладнення й у 38 % відзначаються летальні наслідки [20, 24, 35].

Основне ускладнення панкреатодуоденальної резекції – неспроможність панкреатодигести-

вного анастомозу, що трапляється в 5-40 % випадків [12, 21].

Септичні ускладнення та кровотечі розглядаються як найбільш часті наслідки неспроможності панкреатичних анастомозів і асоціюються з 20-40 % рівнем смертності [37].

За даними різних авторів, після панкреатодуоденальної резекції відзначається трьох і п'ятирічна виживаність [9, 11, 28].

На даний час ряд питань залишаються відкритими, дискусія про необхідний об'єм резекції, максимальне збереження функції органів і систем залишається актуальною.

### Висновок

Таким чином, аналіз сучасної спеціальної літератури показує, що в абдомінальній хірургії описано безліч різних варіантів панкреатодуоденальної резекції, відмінність яких полягає в технічних підходах, а також у варіантах формування міжорганних сполучень. На даний час результати хірургічного втручання на підшлунковій залозі не можуть вважатися задовільними, у зв'язку з чим тривають пошуки найбільш оптимальної схеми лікування. Подальше вдосконалення і оптимізація методів панкреатодуоденальної резекції дозволить своєчасно купірувати рак підшлункової залози, що дозволить знизити метастазування та смертність хворих.

### Література

1. Базин И.С. Современные подходы к терапии рака поджелудочной железы / И.С. Базин, А.М. Гарин // Рос. мед. ж. – 2006. – Т. 14, № 6. – С. 488-494.
2. Буриев И.М. Проксимальные резекции поджелудочной железы / И.М. Буриев, Р.З. Икрамов // Анналы хирург. гепатол. – 1998. – Т. 3, № 1. – С. 90-95.
3. Григорьев Е.Г. Клинические лекции по хирургии. Ч. 2 / под ред. проф. Е.Г. Григорьева, проф. А. В. Щербатых. – Изд. 4-е, перераб. и доп. – Иркутск: Иркут. гос. мед. ун-т, 2009. – 220 с.
4. Евтихова Е.Ю. Сравнительная оценка результатов панкреатодуоденальной резекции и бернской модификации изолированной резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите, осложнившимся механической желтухой / Е.Ю. Евтихова, Г.Г. Горохов // Мед. альманах. – 2012. – № 4 (23). – С. 161-165.
5. Егоров В.И. Отдаленные результаты и прогноз протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции / В.И. Егоров, О.В. Мелехина // Анналы хирург. гепатол. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 62-73.
6. Кубышкин В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 386 с.
7. Малярчук В.И. Панкреатодуоденальная резекция в хирургической клинике Российского Университета Дружбы Народов / В.И. Малярчук, Ф.В. Базилевич // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. – 2000. – № 1. – С. 15-19.
8. Михайлова С.А. Сравнительная оценка результатов пилоросохраняющих и стандартных вариантов панкреатодуоденальной резекции / С.А. Михайлова // Сиб. онкол. ж. – 2005. – № 3 (15). – С. 11-14.
9. Непосредственные результаты расширенных и стандартных панкреатодуоденальных резекций / В.И. Егоров, В.А. Вишневицкий, И.А. Козлов [и др.] // Анналы. хирург. гепатол. – 2008. – № 13. – С. 24-28.
10. Опыт 125 последовательных панкреатодуоденальных резекций при локализованных формах периампулярного рака с отсутствием госпитальной летальности / С.Э. Восканян, К.В. Котенко, Ю.Г. Трофименко [и др.]: материалы III Международной научно-практической конференции ["Высокие технологии в медицине" СТМ]. – 2010. – № 1 (2). – С. 43.
11. Патютко Ю.И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периампулярной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян // Практ. онкол. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 94-100.
12. Роль октреотида в профилактике осложнений после панкреатодуоденальных резекций / Е.П. Фисенко, Г.А. Шатверян, Ю.Е. Михайлов [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 56-60.
13. Хатьков И.Е. Лапароскопическая панкреатодуоденальная резекция / И.Е. Хатьков // Анналы хирург. гепатол. – 2007. – Т. 12, № 4. – С. 26-31.
14. Хатьков И.Е. Особенности контроля гемостаза при лапароскопической панкреатодуоденальной резекции / И.Е. Хатьков, В.В. Цвиркун, Р.Е. Израйлов // Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 37-42.
15. Щепотин И.Б. Модификация реконструктивного этапа при панкреатодуоденальной резекции – методика физиологической реконструкции / И.Б. Щепотин, А.В. Лукашенко, Е.А. Колесник // Клин. онкол. – 2011. – № 1 (1). – С. 30-34.
16. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of 2822 patients" / N. Iqbal, R.E. Lovegrove, H.S. Tilney [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2008. – Vol. 34 (11). – P. 1237-1245.
17. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis / B.Gloor, H. Friess, W. Uhl, M.W. Buchler // Dig. Surg. – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 21-25.
18. Blumgart L.H. Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas / L.H. Blumgart. – Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2007. – 1838 p.

19. Bradley E.L. III Pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: Triumph, Triumphalism or Transition / E.L. Bradley // World. J. Surg. – 2002. – Vol.137. – P. 771-773.
20. Büchler M.W. Changes in mortality after pancreatic resection: towards the end of completion pancreatotomy / M.W. Büchler // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138. – P. 1310-1314.
21. Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy / G.V. Aranha, J.M. Aaron, M. Shoup M. [et al.] // Surgery. – 2006. – Vol. 140 (4). – P. 561-568.
22. Frey C.F. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure) / C.F. Frey, K.L. Mayer // World. J. Surg. – 2003. – Vol. 27 (11). – P. 1217-1230.
23. Frey C.F. Local Resection of the Head of the Pancreas with Pancreaticojejunostomy / C.F. Frey, H.A. Reber // J. of Gastrointestinal Surg. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 863-868.
24. Gouma D.J. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume / D.J. Gouma, RCI van Geenen, THM van Gulik // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 232. – P. 786-794.
25. Halloran C.M. Complications of pancreatic cancer resection / C.M. Halloran, P. Ghaneh, L. Bossonet // Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19(2). – P. 138-146.
26. Ho H.S. The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy / H.S.Ho, C.F. Frey // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136. – P. 1353-1361.
27. Ho H.S. The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy / H.S. Ho, C.F. Frey // Arch. Surg. – 2001. – Vol 136. – P. 1353-1361.
28. Japan Pancreas Society. National Pancreatic Cancer Registry, Japan: a report of 20 years // Suizo J. Jpn. Pancreat. Soc. – 2003. – Vol. 18. – P. 101-169.
29. Kimura W. Surgical anatomy of the pancreas for limited resection / W. Kimura // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2000. – Vol. 7. – P. 473-479.
30. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure / J.R. Izbicki, C. Bloechle, D.C. Broering [et al.] // Ann. Surg. – 1998. – Vol. 227. – P. 213-217.
31. Long-term Followup in Small Duct Chronic Pancreatitis A Plea for Extended Drainage by “V-Shaped Excision” of the Anterior Aspect of the Pancreas / E.F. Yekebas, D. Bogoevski, H. Honarpisheh [et al.] // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244 (6). – P. 940-948.
32. Nieveen van Dijkum E.J. Quality of life after curative or palliative surgical treatment of pancreatic and periampullary carcinoma / E.J. Nieveen van Dijkum, K.F. Kuhlmann, C.B. Terwee // Br. J. Surg. – 2005. – Vol. 92 (4). – P. 471-477.
33. Pancreatic surgery: beyond the traditional limits / S.A. Müller, I. Tarantino, D.J. Martin, B.M. Schmied // Recent Results Cancer Res. – 2012. – Vol. 196. – P. 53-64.
34. Parkin D.M. Global cancer statistics / D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay // Cancer J. Clin. – 2005. – Vol. 55 (2). – P. 74-108.
35. Sohn T.A. Quality of life and long-term survival after surgery for chronic pancreatitis / T.A. Sohn, K.A. Campbell // J. Gastrointest. Surg. – 2004. – Vol. 4. – P. 355-365.
36. Taylor S. Riall Pancreaticoduodenectomy With or Without Distal Gastrectomy and Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periampullary Adenocarcinoma Part 3: Update on 5-Year Survival / S. Taylor, M.D. Riall, L. John // J. Gastrointest. Surg. – 2005. – Vol. 9, № 9. – P. 1191-1207.
37. The unsolved problem of fistula after left pancreatectomy: the benefit of cautious drain management / G. Balzano, A. Zerbi, M. Cristallo [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2007. – Vol. 9. – P. 837-842.

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

*И.В. Лелик*

**Резюме.** В статье проведен аналитический обзор литературных источников и представлено современное состояние проблемы лечения рака поджелудочной железы. Приводится ряд современных и классических методик панкреатодуоденальной резекции отечественных и зарубежных специалистов.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, панкреатодуоденальная резекция, анастомозы.

## A VIEW OF THE PROBLEM OF PANCREATODUODENAL RESECTION

*I.V. Lelyk*

**Abstract.** This paper has provided an analytical review of bibliographical sources and presented the current state of the problem of treatment of pancreatic cancer. A number of modern and classical techniques of pancreatoduodenal resections are described by domestic and foreign experts.

**Key words:** pancreas, pancreatoduodenal resection, anastomosis.

Municipal Clinical Hospital № 16 (Kyiv)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 152-155

© I.V. Lelyk, 2013

Надійшла до редакції 21.01.2013 року

УДК 616.12-002.-098.

*Т.В. Талаева, В.В. Шишкин\*, Л.Л. Вавилова***РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА  
В КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ**

ДУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско» НАМН Украины, г. Киев,

\*Одесский национальный медицинский университет

**Резюме.** Статья посвящена проблеме значимости и механизмов участия воспаления и оксидативного стресса в развитии кардиоваскулярной патологии, прежде всего – в повреждении и ремоделировании сердца и сосудистой стенки, развитии артериальной гипертензии. Прослежена взаимосвязь между ренин-ангиотензиновой, симпато-адреналовой и иммунной

системами в развитии оксидативного стресса, как компонента врожденного и приобретенного иммунно-воспалительного ответа.

**Ключевые слова:** воспаление, оксидативный стресс, ремоделирование, гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, иммунный статус.

**Введение.** В настоящее время мы приблизились к новому уровню понимания взаимосвязи между развитием кардиоваскулярной патологии, воспалением и оксидативным стрессом, как проявлениями врожденного и адаптивного иммунного ответа. Принципиальная новизна этого понимания заключается в установлении закономерной неразрывной связи артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), ремоделирования сердца и сосудистой стенки с активацией воспаления и свободнорадикальных процессов. Однако в этой проблеме остается пока много белых пятен и спорных вопросов.

Воспалительный и оксидативный процессы являются компонентом любой патологии, включая кардиоваскулярную, так как они возникают при повреждении тканей и являются факторами, как разрушения, так и защиты и заживления. Спорность заключается в том, могут ли воспаление и оксидативный стресс играть первичную роль и лежать в основе развития кардиоваскулярной патологии или они только сопровождают ее течение и усугубляют исходы. Во многом остается также неясным, что определяет возникновение воспаления и оксидативного стресса, как они реализуются, и какие воздействия могут определить их предупреждение или устранение.

Оксидативный стресс – следствие нарушения баланса между продукцией свободных радикалов и выраженностью антиоксидатной защиты. Он проявляется возрастанием содержания промежуточных и конечных продуктов окисления липидов, липопротеинов и белков как внутри-, так и внеклеточно, в тканях и в крови. Радикалы кислорода выполняют физиологическую функцию в ряде регуляторных систем, участвуют в развитии иммунного ответа на действие различных патогенов. Однако в высокой концентрации они приводят к развитию оксидативного стресса с выраженными патологическими эффектами, которые проявляются, в зависимости от интенсивности стресса, повреждением клеток, развитием их апоптоза или некроза.

Общей чертой практически всех видов кардиоваскулярной патологии: атеросклероза и ИБС, АГ, СН, кардиомиопатии является ремоделирование сердца и сосудистой стенки. В его основе лежат как гипертрофия (увеличение объема) и гиперплазия (увеличение количества) клеточных элементов, так и их гибель, усиленная продукция миофибробластами межклеточного соединительнотканного матрикса или его разрушение при активации матриксных металлопротеиназ. Хотя эти процессы развиваются одновременно, при преобладании пластических реакций происходит гипертрофия и фиброз миокарда, утолщение и склерозирование сосудистой стенки с повышением их жесткости; преобладание деструктивных явлений проявляется кардиомиопатией, аневризмой сердца и сосудов. Характерно, что все эти изменения являются следствием оксидативного стресса, а разнонаправленный их характер определяется выраженностью стресса.

Оксидативный стресс может иметь первичный характер и являться следствием активации систем, продуцирующих свободные радикалы. Он может развиваться также вторично как компонент воспалительной реакции, ее эффекторный механизм. Однако в любом случае оксидативный стресс неразрывно связан с воспалением, так как радикалы кислорода являются не только продуктом активности клеток иммунной системы, но и их активатором с усилением секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. С другой стороны, цитокины являются стимуляторами иммунных клеток и продукции ими кислородных радикалов.

В значительном числе исследований, проведенных с начала 90-х годов, показано, что воспаление и оксидативный стресс участвуют в развитии почечной и кардиальной патологии, прежде всего – АГ и СН, повреждении эндотелия и атеросклероза, тогда как применение в этих условиях противовоспалительных препаратов, прежде всего – аспирина и антиоксидантов типа темпола – миметика СОД или N-ацилцистеина оказывает защитное действие [9, 41].

В настоящее время положение о значимости воспаления и оксидативного стресса как факторов повреждения и ремоделирования сердца и стенки сосудов представляется бесспорным. Показано, что активные формы кислорода стимулируют митоген-активирующие протеинкиназы (МАРК) с развитием гипертрофии миокарда, утолщения и склерозирования сосудистой стенки в результате гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, накопления внеклеточного матрикса; перекись водорода выступает в качестве медиатора клеточного апоптоза.

В то же время, радикалы кислорода способствуют разрушению соединительнотканного каркаса сердца и сосудистой стенки посредством активации матриксных металлопротеиназ (ММПs), которые высвобождаются в неактивной форме и приобретают активность под действием радикалов кислорода; они также усиливают экспрессию ядерных факторов транскрипции –  $\kappa\text{B}$ , AP-1 и вызывают развитие воспалительного ответа. Наконец, радикалы кислорода прямо угнетают сократительную функцию миокарда, оказывая влияние на белки, определяющие сопряжение возбуждения с сокращением.

В то же время, радикалы кислорода оказывают дифференцированное влияние на различные клетки, и развитие оксидативного стресса в миокарде при перегрузке сердца давлением обуславливает пролиферацию фибробластов, усиленную продукцию внеклеточного матрикса и развитие кардиофиброза. Однако эти изменения не сопровождаются гипертрофией кардиомиоцитов [19, 30].

Хотя основное внимание уделяется определению роли продукции активных форм кислорода как механизма патологических реакций, в нормальных условиях они участвуют также в регуляции функции сердца и сосудов. Показано, что системное введение антиоксиданта темпола у нормальных животных оказывает симпатингибиторное действие, приводит к развитию выраженной гипотензии и брадикардии [39].

В соответствии с современными представлениями, основной причиной развития оксидативного стресса является активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), как эндокринной, циркулирующей, так и тканевых. Установлено, что ангиотензин II (А II) – основной эффекторный фактор РАС, активирует внутриклеточный мембраносвязанный фермент NAD(P)H оксидазу с образованием радикалов кислорода, которые играют ключевую роль в гипертрофии и ремоделировании сердца и сосудов. Поэтому генетическая недостаточность NAD(P)H оксидазы у мышей устраняет развитие гипертрофии сердца при длительном применении субпрессорных доз А II [29].

Связь ремоделирования с оксидативным стрессом описана у крыс со спонтанной гипертензией, при гипертензии, вызванной применением ингибиторов эндотелиальной синтазы оксида

азота (eNOS), дезоксикостерон ацетата (DOCA) в сочетании с хлористым натрием или введением А II, а также гипертензии, возникающей на фоне ожирения.

Показано, что даже при наличии гипертензии ремоделирование сердца и сосудов в значительно большей степени детерминировано оксидативным стрессом, чем возрастанием артериального давления (АД). Так, гипертензия у мышей, вызванная инфузией А II в течение 14 дней, ослаблялась как апоцинином – ингибитором NAD(P)H оксидазы, так и гидралазином – антигипертензивным препаратом с мочегонным действием. Однако гипертрофия сердца и увеличение толщины стенки мезентериальных артерий, содержания в ней коллагена и ослабление эндотелийзависимого расслабления устранялись только апоцинином параллельно с угнетением оксидативного стресса, но не гидралазином, который не оказывал антиоксидантного действия. Однако даже в условиях полного угнетения NAD(P)H оксидазы гипертензивный эффект инфузии А II ослаблялся только частично, что свидетельствовало о неполной его зависимости от оксидативного стресса [36].

В настоящее время является общепризнанным, что в основе митогенной и ремоделирующей активности А II, как и повышенной плазменной и тканевой концентрации натрия, лежит способность инициировать развитие оксидативного стресса, независимо от влияния на уровень АД. Так, у крыс с инфузией А II в течение 10 дней развивалась гипертензия, продукция СОР в миокарде увеличилась на 50 %, продукция перекиси водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) – на 60-70 % в сочетании с выраженным поражением сердца и почек. Сопутствующее применение низкосолевого рациона не оказывало выраженного антигипертензивного действия, но полностью нормализовало продукцию СОР и перекиси водорода, уменьшило выраженность альбуминурии и гипертрофии сердца. Эти данные позволили сделать заключение, что кардио- и ангиопротекторное действие низкосолевого рациона на фоне повышенного уровня А II в крови опосредовано антиоксидантным эффектом в отсутствие существенного влияния на уровень АД.

Ремоделирование сосудистой стенки в результате развития локального воспаления и оксидативного стресса является также основой развития атеросклероза. Гликопротеины межклеточного матрикса, накапливающиеся субэндотелии в результате усиленной секреции активированными фибробластами и ГМК, обладают высоким сродством с липопротеинами плазмы, особенно модифицированными. Поэтому при сочетании локального сосудистого оксидативного стресса с генерализованным происходит начальное окисление липопротеинов низкой плотности в плазме с возникновением их минимально модифицированных форм. Эти липопротеины оказывают повреждающее действие на эндотелий, нарушают его противовоспалительную и барьерную функцию, приобретают возможность миграции в сосудис-

тую стенку и фиксируются белками матрикса. Здесь они накапливаются, подвергаются окончательной оксидативной модификации, приобретают иммуногенность и способствуют прогрессированию локального воспаления, которое является основой для развития атеросклеротической бляшки.

#### *Роль иммунной системы в кардиоваскулярных эффектах РАС*

Установлено, что одним из важнейших патогенетических механизмов развития гипертензии является активация иммунного ответа, интенсивная миграция Т-лимфоцитов в почки, миокард и сосудистую стенку. Это обуславливает развитие в них локального воспаления, повреждения и патологических процессов, приводящих к ремоделированию. В основе этих явлений лежит активация РАС и способность А II вызывать развитие иммунного воспалительного ответа, как врожденного, так и приобретенного [5, 17, 46]. Показано, что у мышей с генетическим иммунодефицитом инфузия А II не сопровождалась развитием гипертензии, и этот ответ восстанавливался после трансфекции Т, но не В-лимфоцитов [35].

Клетки иммунной системы (моноциты, резидентные макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты) экспрессируют рецепторы к А II. Их активация приводит к усиленному высвобождению как СОР и других оксидантов, так и провоспалительных цитокинов, что обуславливает неразрывную связь между воспалением и оксидативным стрессом. Показано, что иммуносупрессия у мышей на фоне инфузии А II устраняла не только инфильтрацию тканей иммунокомпетентными клетками, развитие воспаления и оксидативного стресса, но и гипертензию и повреждение органов-мишеней. Аналогичный эффект отмечен у мышей с генетическим иммунодефицитом, недостаточностью клеток Лангерганса, дендритных клеток и натуральных киллеров.

Применение этанерсепта – блокатора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у гипертензивных крыс сочеталось с предупреждением поражения органов-мишеней, альбуминурии и почечного воспаления, независимо от изменений уровня АД [16]. Этанерсепт значительно ограничивал выраженность гипертензии при содержании крыс на диете с фруктозой, предупреждал повышение АД при введении А II и снижал АД на аутоиммунной модели хронического воспаления [43, 44]. У трансгенных гипертензивных крыс применение этанерсепта сопровождалось уменьшением выраженности поражения органов-мишеней, существенным ослаблением альбуминурии и почечного воспаления без снижения АД [16]. В аналогичных условиях статины также предупреждали ремоделирование сосудистой стенки в отсутствие антигипертензивного эффекта, но в сочетании с уменьшением выраженности воспаления и оксидативного стресса в сосудистой стенке [22, 40].

Особое значение в развитии воспаления в условиях гипертензии имеют Th17 клетки, относя-

щиеся к классу цитотоксических CD8<sup>+</sup> лимфоцитов. Они высвобождают интерлейкин(ИЛ)-17, который в этих условиях являлся основным специфическим повреждающим фактором в почках, миокарде и в сосудистой стенке [20]. У мышей с отсутствием Th17 лимфоцитов инфузия А II не сопровождалась развитием гипертензии, усилением продукции СОР и нарушением функции эндотелия [10, 14]. В то же время, гиперэкспрессия хелперных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток (Treg's), определяющих толерантность к собственным антигенам, играла защитную роль и ослабляла поражение органов-мишеней, особенно сердца, при введении А II, не оказывая влияния на выраженность гипертензивного ответа [33].

Неоднократно показано, что в генезе АГ и кардиоваскулярной патологии ведущее значение имеют как автономная нервная, так и иммунная системы, и традиционно их роль анализировалась отдельно. Однако в последние годы установлено, что симпатическая нервная система способна существенно модулировать иммунный статус, инициировать и активировать как врожденный, так и приобретенный воспалительный иммунный ответ и посредством этого участвовать в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии. В значительной мере это обусловлено наличием выраженной симпатической иннервацией лимфатических узлов и селезенки, особенно в зонах, богатых Т-клетками. Показано, что норадреналин стимулирует их активацию и пролиферацию, и активация CD4<sup>+</sup> лимфоцитов норадреналином сопровождалась возрастанием продукции интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в 3-4 раза.

В настоящее время концепция, связывающая долговременные эффекты автономной нервной системы с ее влиянием на иммунную систему, еще не приобрела достаточного признания, несмотря на то, что возможность иммуномодуляции холинергическими и адренергическими агонистами достоверно установлена [23].

Взаимосвязь между нервной и иммунной системами осуществляется как на центральном, так и периферическом уровнях. В центральной нервной системе цитокины, как циркулирующие, так и высвобождаемые астроцитами и клетками микроглии, активируют специфические центры в гипоталамусе и стволе мозга, приводя к симпатической активации и развитию гипертензии. Локальный воспалительный ответ и нейрональная активация в этих структурах центральной нервной системы отмечены в сочетании с усиленной миграцией клеток иммунной системы типа макрофагов, моноцитов и Т-лимфоцитов.

В ряде исследований показано, что возрастание концентрации циркулирующего А II сопровождалось развитием оксидативного стресса в зонах мозга, расположенных возле желудочков, генерализованным возрастанием симпатической активности, активацией Т-лимфоцитов и их миграцией в миокард, сосудистую стенку и почки [17]. Это сопровождалось развитием оксидатив-

ного стресса, вазоконстрикцией, усилением реабсорбции почками натрия и повышением АД. Предварительное разрушение центральных структур устраняло не только гипертензию, но и активацию Т-лимфоцитов и инфильтрацию лейкоцитов в сосудистую стенку [7]. Эти данные означают, что способность циркулирующего А II индуцировать оксидативный стресс и воспаление на периферии имеет в значительной степени центральную природу и связана с активацией симпатической нервной системы (СНС), а затем и клеток иммунной системы [20].

Аналогичные эффекты отмечены при интрацеребровентрикулярной инфузии А II, которая сопровождалась активацией как СНС, так и иммунного ответа с развитием АГ и увеличением плазменного содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-16, трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [15, 27]. Напротив, активация блуждающего нерва оказывала угнетающее действие на иммунный статус, и через четыре недели после субдиафрагмальной вагусотомии в стенке толстой кишки, для которой характерно значительное накопление лимфоидной ткани, отмечено выраженное возрастание содержания ФНО- $\alpha$  [21]. В другом исследовании вагусотомия сопровождалась достоверным возрастанием продукции цитокинов, включая ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, Т-лимфоцитами селезенки мыши [2]. Третьим доказательством противовоспалительного действия СНС является ее способность облегчать течение септического шока. Показано, что стимуляция блуждающего нерва при сепсисе у мышей оказывала защитное действие, уменьшала как гипотензию, так и продукцию макрофагами ФНО- $\alpha$  и, в результате, значительно повышала выживаемость [24].

Еще в 1984 г. сообщалось, что выживаемость пациентов с застойной СН в течение двух лет было менее 10 % при плазменном содержании норадреналина более 800 пг/мл и достигало более 50 % в течение четырех лет, если оно было вдвое меньшим. При этом возрастание вариабельности сердечного ритма высокой частоты, отражающее превалирование парасимпатических влияний, сочеталось с более благоприятным исходом, тогда как возрастание низкочастотного компонента, отражающего повышенную активность СНС, сочеталось с повышением летальности [34].

Показано, что электрическая стимуляция правого блуждающего нерва у крыс с дилатационной кардиомиопатией сочеталась с 90 % выживаемостью через четыре месяца после перевязки коронарной артерии, тогда как в контроле выживаемость составила только 50 % [45]. При ишемии миокарда стимуляция блуждающего нерва снижала активность MMPs и способствовала стабилизации атеросклеротической бляшки, а блокада  $\beta$ -адренорецепторов в этих условиях угнетала апоптоз кардиомиоцитов [8].

Противовоспалительное действие активации парасимпатической нервной системы показано и у собак с СН. Раздражение блуждающего нерва со-

провождалось уменьшением плазменного содержания маркеров воспаления, прежде всего – С-реактивного протеина в сочетании с увеличением фракции выброса, уменьшением размеров сердца [42].

В мемориальной лекции в 2009 г. «В поисках автономного баланса: хорошее, плохое и ужасное» F.M. Abboud рассматривал повышение активности парасимпатической нервной системы при воспалении и иммунных реакциях как защитный механизм, повышение симпатической активности – как отрицательный, повреждающий, а возрастание продукции кислородных радикалов в результате активации PAC – как катастрофический. При превалировании симпатической активности над парасимпатической вектор приобретает «смертельную» направленность, а при превалировании парасимпатической формируется «вектор выживания» в результате угнетения воспалительного ответа [1].

Второй уровень взаимодействия между автономной нервной, ренин-ангиотензиновой и иммунной системами реализуется посредством экспрессии клетками врожденного иммунного ответа адренергических, холинергических и ангиотензиновых рецепторов. Их активация существенно модулирует характер иммунного ответа, изменяет характер высвобождения цитокинов и повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов, определяющих поражение сердца, сосудов и почек [10, 11].

Эти данные означают, что развитие воспаления при АГ и других видах кардиоваскулярной патологии может быть связано в значительной степени с потерей ингибиторного парасимпатического влияния или усилением влияния симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, а также с аномальной чувствительностью соответствующих активирующих или угнетающих рецепторов на иммунных клетках.

#### *Роль интрацеребрального оксидативного стресса в кардиоваскулярных эффектах А II*

В последние годы показано, что оксид азота и радикалы кислорода играют важную роль в регуляции АД не только на периферии, но и центрально посредством модуляции активности автономной нервной системы. Показано, что оксид азота угнетает, а кислородные радикалы – повышают симпатическую активность, и нарушение баланса между их продукцией в центральной нервной системе, особенно в стволе мозга, приводит к активации СНС и является одним из важнейших механизмов развития гипертензии нейрогенной природы [15].

Неоднократно показано, что длительное системное применение ингибитора синтеза оксида азота l-NAME у крыс приводит к возрастанию АД. Однако, в отличие от устоявшихся взглядов, этот эффект не является результатом исключительно снижения биодоступности NO в эндотелии, а возникает на фоне значительного повышения активности СНС. Аналогичный эффект отмечен также при введении А II непосредственно в ядро солитарного тракта [3].

В клинических исследованиях также показано, возрастание АД в результате блокады синтазы оксида азота имеет в значительной мере центральный характер и определяется повышением симпатической активности [38].

В исследовании на трансгенных крысах с гиперэкспрессией гена eNOS и хронически усиленной продукцией NO в ядре солитарного тракта отмечено выраженное снижение активности СНС с развитием гипотензии и брадикардии [37]. Помимо этого, у животных с экспериментальными моделями гипертензии усиленный локальный синтез или повышенная доставка в ствол мозга как NO, так и его предшественника L-аргинина сопровождалась снижением АД и уменьшением выраженности ремоделирования сердца и сосудов.

В то же время, центральная гиперэкспрессия iNOS сопровождалась развитием оксидативного стресса с последующей активацией СНС и развитием гипертензии. Связано это с тем, что резкая активация iNOS сопряжена как с продукцией, так и СОР с последующим образованием пероксинитрита – мощного оксиданта [28].

Данные целого ряда исследований подтвердили, что развитие оксидативного стресса в стволе мозга в результате усиленной продукции СОР и гидроксильного радикала приводит к активации нейрогенных механизмов гипертензии и может быть одним из основных факторов ее развития [27]. Установлено, что гипертензия, развивающаяся при длительном введении в кровь низких доз А II, как и при усиленной секреции А II в центральной нервной системе, связана в значительной мере с повышенной продукцией СОР в ядрах ствола мозга [22]. Этому способствует также истощение локальной антиоксидантной защиты, и на фоне селективного угнетения СОД в нейронах ствола мозга системное введение А II сочеталось с резким возрастанием частоты сердечных сокращений и АД, значительно более выраженным усилением лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации сосудистой стенки и продукции в ней СОР.

На основании этих данных была сформулирована гипотеза, в соответствии с которой повышенная активность церебральной РАС и увеличенная локальная продукция СОР рассматриваются как ведущий фактор развития нейрогенной гипертензии [46].

Установлено, что основным источником активных форм кислорода как в периферических тканях, так и в ткани мозга является NAD(P)H оксидаза [18, 31, 32], а А II является ее основным активатором. В культуре нейронов гипоталамуса и ствола мозга лозартан – блокатора рецепторов А II 1-го типа (AT<sub>1</sub> рецепторов), апоцинин – ингибитор NAD(P)H оксидазы и темпол – миметик СОД значительно ослабляли продукцию СОР при действии А II и уменьшали частоту нейрональной импульсации. У мышей с блокадой NAD(P)H оксидазы А II утрачивал способность активировать продукцию СОР в ядре солитарного тракта и вызывать развитие гипертензии [24].

Другим источником СОР в ткани мозга являются митохондрии, и у генетически гипертензивных крыс в митохондриях нейронов ядра солитарного тракта установлены нарушения транспорта электронов с развитием оксидативного стресса, возрастанием симпатической активности, тогда как топическое применение коэнзима Q10, обладающего выраженным антиоксидантным потенциалом, устраняло эти эффекты и сопровождалось снижением АД [26].

Предположение о связи гипертензии, инициированной А II, с его центральным действием подтверждается тем, что разрушение области мозга в окружении третьего желудочка устраняет развитие многих экспериментальных форм АГ [6]. Помимо этого, топическая трансфекция гена СОД, как и интрацеребральное введение апоцинина значительно уменьшали выраженность АГ, вызванной как интрацеребральной, так и системной инфузией А II [13].

Углубленные фундаментальные исследования позволили подтвердить, что развитие АГ даже при системном введении А II имеет в значительной мере центральный характер и определяется активацией нейронов в ряде специализированных областей мозга. Они включают структуры, окружающие 3-й и 4-й желудочки мозга, а также гипоталамический субфорникальный орган. Эти зоны мозга не защищены гематоэнцефалическим барьером, и их разрушение ослабляло гипертензию, вызываемую как циркулирующим, так и локально продуцируемым А II [12].

В исследовании, проведенном на мышах, длительная инфузия А II в субпрессорной дозе вызывала постепенное развитие гипертензивной реакции, и АД возрастало от 105 до 145 мм рт.ст. на 5-й – 6-й дни инфузии. Селективная гиперэкспрессия СОД в ткани мозга с помощью аденовируса, как и локальное применение лозартана, предупреждали развитие гипертензивной реакции. В то же время, гипертрофия сердца, отмеченная при длительной инфузии А II, не устранялась гиперэкспрессией СОД в ткани мозга. Эти данные означали, что гипертрофия, в отличие от гипертензии, является следствием прямого влияния А II на миокард, а не отражает его центральное действие или влияние повышенного АД.

Зависимость между активностью СНС, оксидативным стрессом в регулирующих ее структурах мозга и AT<sub>1</sub> рецепторами подтверждается результатами применения как блокаторов ангиотензина, так и антиоксидантов. Применение олмесартана – блокатора AT<sub>1</sub> рецепторов, сопровождалось ослаблением оксидативного стресса в структурах мозга, угнетением симпатической активности и выраженным антигипертензивным эффектом [25]. Аналогичный эффект отмечен при интрацеребральной блокаде рецепторов ФНО-α, а также при применении аторвастатина, который оказывал депрессорное действие, уменьшал выраженность оксидативного стресса в ядре солитарного тракта и симпатической гиперактив-



ности у крыс со спонтанной гипертензией посредством возрастания биодоступности оксида азота [4].

#### Перспективы дальнейших исследований.

Исследование патогенетических механизмов участия воспаления и оксидативного стресса в ремоделировании сердца и сосудистой стенки, развитии кардиоваскулярной патологии позволит оптимизировать лечебную тактику.

#### Литература

- Abboud F.M. Cannon Memorial Award Lecture, 2009. Physiology in perspective: the wisdom of the body – in search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly / F.M. Abboud // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. R1449-R146.
- A mouse model of angiotensin II slow-pressor response: role of oxidative stress / N. Kawada, E. Imai, A. Karber [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2860-2868.
- Angiotensin in the nucleus tractus solitarius contributes to neurogenic hypertension caused by chronic nitric oxide synthase inhibition / K. Eshima, Y. Hirooka, H. Shigematsu [et al.] // *Hypertens.* – 2000. – Vol. 36. – P. 259-263.
- Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effect with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone hypertensive rats / T. Kishi, Y. Hirooka, Y. Mukai [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 379-386.
- Bondeva T. Differential regulation of Toll-like receptor 4 gene expression in renal cells by angiotensin II: dependency on AP1 and PU1 transcriptional sites / T. Bondeva, T. Roger, G. Wolf // *Am. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 308-314.
- Brody M.J. Central nervous system and mechanisms of hypertension / M.J. Brody // *Clin. Physiol. Biochem.* – 1988. – Vol. 6. – P. 230-239.
- Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension / P.J. Marvar, S.R. Thabet, T.J. Guzik [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 263-270.
- Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit / L.M. Uemura, T. Tsutsumi, T. Yamazaki [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. H2254-H2261.
- Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins / V. Lahera, M. Goicoechea, S.G. de Vinuesa [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. – P. 243-248.
- Harrison D.G. Role of the adaptive immune system in hypertension / D.G. Harrison, A. Vinh, H. Lob // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 203-207.
- Harwani S.C. Autonomic dysregulation of innate immunity in genetic hypertension [abstract] / S.C. Harwani, M.W. Chapleau, K. Legge // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 58. – P. e50.
- Hendel M.D. Contribution of the subfornical organ to angiotensin II-induced hypertension / M.D. Hendel, J.P. Collister // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – H680-H685.
- Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system / M.C. Zimmerman, E. Lazartigues, R.V. Sharma [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 210-216.
- IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization / J. Hartupee, C. Liu, M. Novotny [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 4135-4141.
- Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension / Y. Hirooka, T. Kishi, K. Sakai [et al.] // *AJP – Regu. Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. R818-R826.
- Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II induced renal damage / D.N. Muller, E. Shagdarsuren, J.K. Park [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 161. – P. 1679-1693.
- Inflammation, immunity, and hypertension / D.G. Harrison, T.J. Guzik, H.E. Lob [et al.] // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 57. – P. 132-140.
- Inhibition of Rac-1 derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / M. Nozoe, Y. Hirooka, Y. Koga [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 50. – P. 62-68.
- Involvement of the nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate oxidase isoform Nox2 in cardiac contractile dysfunction occurring in response to pressure overload / D.J. Grieve, J.A. Byrne, A. Siva [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 817-826.
- Lazartigues E. Inflammation and Neurogenic Hypertension. A New Role for the Circumventricular Organs? / E. Lazartigues // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 166-167.
- Loss of vagal anti-inflammatory effect: in vivo visualization and adoptive transfer / C. O'Mahony, H. van der Kleij, J. Bienenstock [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. R1118-R1126.
- Meta-analysis of the association between the insertion/deletion polymorphism in ACE gene and coronary heart disease among the Chinese population / L. Zhou, B. Xi, Y. Wei [et al.] // *JRAAS.* – 2012. – Vol. 13. – P. 296-304.
- Nance D.M. Autonomic innervation and regulation of the immune system / D.M. Nance, V.M. Sanders // *Brain Behav. Immun.* – 2007. – Vol. 21. – P. 736-745.
- Nox2, Ca<sup>2+</sup>, and protein kinase C play a role in angiotensin II-induced free radical production in

- nucleus tractus solitarius / G. Wang, J. Anrather, M.J. Glass [et al.] // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 48. – P. 482-489.
25. Olmesartan reduces oxidative stress in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats assessed by an in vivo ESR method / S. Araki, Y. Hirooka, T. Kishi [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1091-1096.
26. Oxidative impairment of mitochondrial electron transport chain complexes in rostral ventrolateral medulla contributes to neurogenic hypertension / S.H. Chan, K.L. Wu, A.Y. Chang [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 53. – P. 217-227.
27. Oxidative stress and central cardiovascular regulation: pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects / Y. Hirooka, Y. Sagara, T. Kishi, K. Sunagawa // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 827-835.
28. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress / Y. Kimura, Y. Hirooka, Y. Sagara [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 252-260.
29. Pivotal role of a gp91(phox)-containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice / J.K. Bendall, A.C. Cave, C. Heymes [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 293-296.
30. Pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice does not require gp91phox / M. Maytin, D.A. Siwik, M. Ito [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1168-1171.
31. Regional expression of NO synthase, NAD(P)H oxidase and superoxide dismutase in the rat brain / V.M. Campese, R.K. Sindhu, S. Ye [et al.] // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1134. – P. 27-32.
32. Regional expression of NAD(P)H oxidase and superoxide dismutase in the brain of rats with neurogenic hypertension / Y. Bai, B. Jabbari, S. Ye [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 483-492.
33. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage / H. Kvakan, M. Kleinewietfeld, F. Qadri [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2904-2912.
34. Robinson T.G. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts longterm outcome after acute ischemic stroke / T.G. Robinson, S.L. Dawson, P.J. Eames // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 705-712.
35. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / T.J. Guzik, N.E. Hoch, K.A. Brown [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 2449-2460.
36. Role of NAD(P)H oxidase on vascular alterations in angiotensin II-infused mice / A. Virdis, M.F. Neves, F. Amiri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 535-542.
37. Sakai K. Overexpression of eNOS in NTS causes hypotension and bradycardia in vivo / K. Sakai, Y. Hirooka, I. Matsuo // *Hypertens.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1023-1028.
38. Sander M. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans / M. Sander, B. Chavoshan, R.G. Victor // *Hypertens.* – 1999. – Vol. 33. – P. 937-942.
39. Shokoji T. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats / T. Shokoji, A. Nishiyama, Y. Fujisawa // *Hypertens.* – 2003. – Vol. 41. – P. 266-273.
40. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress / S. Delbosq, J.P. Cristol, B. Descomps [et al.] // *Hypertens.* – 2002. – Vol. 40. – P. 142-147.
41. Takimoto E. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling / E. Takimoto, D.A. Kass // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 49. – P. 241-248.
42. The antioxidant tempol reverses and partially prevents adrenocorticotrophic hormone-induced hypertension in the rat / Y. Zhang, R. Jang, T.A. Mori [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1513-1518.
43. Tran L.T. Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats / L.T. Tran, K.M. MacLeod, J.H. McNeill // *Mol. Cell. Biochem.* – 2009. – Vol. 330. – P. 219-228.
44. Tumor necrosis factor-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus / M. Venegas-Pont, M.B. Manigrasso, S.C. Grifoni [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 56. – P. 643-649.
45. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats / M. Li, C. Zheng, T. Sato [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 120-124.
46. Vascular endothelial cell-specific NF-kappaB suppression attenuates hypertension-induced renal damage / N. Henke, R. Schmidt-Ullrich, R. Dechend [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101. – P. 268-276.

## РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В КАРДІОВАСКУЛЯРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

*Т.В. Талаєва, В.В. Шишкін, Л.Л. Вавілова*

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі значимості та механізмів участі запалення та оксидативного стресу в розвитку кардіоваскулярної патології, перш за все – у пошкодженні та ремоделюванні серця та судинної стінки, розвитку артеріальної гіпертензії. Детально простежений зв'язок між ренін-ангіотензиною, симпато-

адреналовою та імунної системами в розвитку оксидативного стресу як компонента природженої набутої імунної відповіді.

**Ключові слова:** запалення, оксидативний стрес, ремоделювання серця та судин, гіпертензія, ренін-ангіотензинова система, імунний статус.

## THE ROLE OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

*T.V. Talayeva, V.V. Shishkin, L.L. Vavilova*

**Abstract.** The paper is devoted to an analysis of the problem of the significance and mechanisms of inflammation and oxidative stress participation in the development of cardiovascular pathology, first of all – in heart and vascular wall damaging and remodeling and in the development of arterial hypertension. An interrelation is traced between the renin-angiotensin, sympathoadrenal and immune systems in the development of oxidative stress as a component of innate and adaptive immune responses.

**Key words:** inflammation, oxidative stress, cardiac and vascular remodelling, hypertension, renin-angiotensin system, immune status.

National Scientific Center “N.D.Straszhesko Institute of Cardiology” of Ukrainian  
National Academy of Medical Sciences (Kyiv),  
National Medical University (Odessa)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 156-163

Надійшла до редакції 10.12.2012 року

© Т.В. Талаєва, В.В. Шишкин, Л.Л. Вавилова, 2013

УДК 616.33-002-008-091.8

*О.І. Федів, І.О. Сіцінська*

## ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** В оглядовій статті узагальнено основні відомості про роль ендотеліальної дисфункції при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки в процесі виникнення і становлення метаболічного синдрому. Наведено дані про вплив ендотеліальних чинників на розвиток ремоделювання судинної стінки при

виразці шлунка і дванадцятипалої кишки та метаболічному синдромі.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, пероксидне окиснення ліпідів, оксид азоту, метаболічний синдром, виразкова хвороба шлунка, дванадцятипала кишка, гіпертонічна хвороба, гіперглікемія.

Виразкова хвороба шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ДПК) – одне із найбільш розповсюджених захворювань органів травлення. Основним чинником розвитку ВХ є інфекція *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) та гіперпродукція хлористоводневої кислоти [1]. Більше ніж 95 % хворих на дуоденальну виразку (ДВ) і близько 80 % хворих на виразку шлунка (ВШ) є інфікованими *H.pylori* [2]. Наявність хронічного гелікобактерного антрального гастриту збільшує ризик виникнення виразки в 10 разів [3]. У хворих, що страждають на ВХ ДПК, асоційовану з *H. pylori*, інтенсивність обсіювання слизової оболонки не залежить від віку, а змінюється залежно від наростання атрофії слизової оболонки і зменшення кислотної продукції.

Захворювання органів травлення, асоційовані з *H.pylori*, у 70,8 % випадків спричинені *CagA* – позитивними, у 83,3 % випадків – *vasA* – позитив-

ними, у 16,7 % випадків *iceA* – позитивними, у 12,5 % випадків – *babA* – позитивними штамми *H.pylori*. Причому ерозивно – виразкові захворювання шлунка та ДПК у 75,0-100,0 % випадків асоційовані з *CagA* – позитивними серотипами *H.pylori*. При інфікуванні *CagA* – і *iceA* – позитивними *H.pylori* психосоматичний статус страждає більшою мірою, ніж у решти хворих [4].

Клінічно значимими на сьогоднішній день визнані цитотоксичні штами *CagA* і *vasA*, які також мають широкий діапазон екстрадигестивних проявів.

В осіб, інфікованих *CagA*, асоційованих штамми *H.pylori*, спостерігається вища активність антрального гастриту і більший ступінь вираженості кишкової метаплазії. Вони спричиняють виражену лімфоцитарну реакцію зі збільшенням кількості лімфоїдних фолікулів [5].

© О.І. Федів, І.О. Сіцінська, 2013

Без сумніву, наявність *H. pylori* є чинником ризику виникнення рецидиву ВХ. Рецидив ДВ протягом року при інфікуванні *H. pylori* трапляється в 75-80 % випадків. Високий ступінь обсіювання і велика кількість продуктів життєдіяльності бактерій гальмують загоєння і епітелізацію виразки [6].

При тяжкому рецидивному перебігу ВХ переважно персистують *Cag-A* та *vac-A* позитивні штами *H. pylori* [7].

Дискусійним є питання щодо частоти поєднання пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки та метаболічного синдрому.

В індустріально розвинених країнах серед населення, старшого віку від 30 років, поширеність метаболічного синдрому (МС) становить приблизно 10-20 %. Комплекс метаболічних порушень серед чоловіків частіше трапляється в середньому віці, а в жінок його частота зростає з початком менопаузального періоду [8]. Для МС характерні не тільки підвищення АТ, особливо вночі, але і його варіабельність упродовж доби. Спостерігається навантаження міокарда тиском, порушується двофазний циркадний ритм коливання АТ. Оскільки в більшості (66,7 %) пацієнтів із МС виявляється недостатнє зниження АТ вночі і висока його варіабельність, слід вважати цю групу потенційно небезпечною щодо виникнення фатальних серцево-судинних ускладнень, навіть порівняно з хворими на есенційну АГ [9, 10].

Недостатньо вивченим залишаються зміни функціонального стану ендотелію та системи гемостазу при ВХШ та ДПК у поєднанні з МС.

Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком інсуліно-резистентності (ІР), яка спостерігається в більшості хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) [7]. Накопичений експериментальний та клінічний матеріал, а також епідеміологічні дослідження, що продемонстрували підвищення рівня інсуліну серед хворих на ГХ, безумовно, вказують на ІР як важливу патогенетичну ланку ГХ [11].

Причинно-наслідкові зв'язки ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ІР залишаються дискусійними. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що ЕД є наслідком тих механізмів, що лежать в основі ІР – гіперглікемії, артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїназа-С, який збільшує проникність судинних клітин для білків і порушує ендотеліальну вазодилатацію (ЕЗВД) [12].

Окрім того, гіперглікемія активує процеси пероксидного окиснення ліпідів, продукти якого пригнічують судинорозширювальну функцію ендотелію. При АГ відбувається порушення архітекtonіки ендотеліальних клітин, підсилення продукції вазоконстрикторного ендотеліну-1, судинне ремоделювання зі зменшенням еластичності судин. Отже, наведені механізми, підвищуючи проникність ендотелію та експресію адгезивних молекул, знижують ЕЗВД [13].

Інші дослідники вважають, що ЕД призводить до розвитку ІР внаслідок порушення

трансендотеліального транспорту інсуліну [14]. Без сумніву, ІР та ЕД, у тому числі і продукція NO, міцно пов'язані між собою і формують патологічне "замкнуте коло". Попри нез'ясованість ще багатьох причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі ЕД, беззаперечним є те, що ЕД є першою ланкою в розвитку атеросклерозу, пов'язаного із синдромом ІР.

Встановлено, що в осіб із гіперінсулінемією без цукрового діабету (ЦД), навіть за відсутності абдомінального ожиріння, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, АГ та куріння, спостерігалася вищі рівні захворюваності на ІХС і смертності від інфаркту міокарда [15]. Таким чином, є всі підстави розглядати гіперінсулінемію як незалежний фактор ризику ІХС в осіб без ЦД.

Механізми розвитку ІР досить складні і вивчені недостатньо, тому подальше дослідження є, беззаперечно, актуальним.

За наявності судинно-ендотеліальної дисфункції порушується мікроциркуляція з утворенням трофічних порушень, зниження кровотоку слизової оболонки шлунка (СОШ) та ДПК одним з істотних факторів ульцерогенезу. Як правило, локальне зниження регіонарного кровотоку, розлад мікроциркуляції, що супроводжується розвитком тканинної гіпоксії, призводять до порушень регенерації СО з подальшою активізацією катаболічних процесів і переважанням апоптозу. Ці ж порушення зумовлюють розвиток ускладненого перебігу ВХ [16].

Адекватний кровотік може виявити виражений протективний вплив на СОШ і СО ДПК, а гіпоксія, що виникає при порушенні кровотоку, призводить до глибокого геморагічного некрозу з утворенням ерозій і виразок.

Величина кровотоку в слизовій оболонці шлунка складає 30 мл/хв/100г, є критичною при ульцерогенезі. Зниження кровотоку в рубцево-деформованій СО з перситувальною запальною інфільтрацією є предиктором рецидиву ВХ [17].

Серед основних чинників, які спричинюють ішемію СО, можна виділити такі:

- 1) переважання кишкової метаплазії та атрофії в СО у хворих старшої вікової групи;
- 2) атрофія ворсинок, а часто і крипт, оскільки в нормі мікроциркуляція в них становить відповідно близько 25-30 % від тотального кишкового кровотоку [18].

Шкідливу дію чинять хемотоксини *H. pylori*, що призводить до порушення синтезу NO. Ерадикація *H. pylori* супроводжується дворазовим підвищенням експресії соматостатину. Наявність *H. pylori* в СОШ у хворих на ПВ поглиблює ендотеліальну дисфункцію, про що свідчить статистично вірогідне підвищення рівнів ET-1, NO та регіонарного кровотоку в черевному стовбурі у Нр-позитивних осіб порівняно з відповідними показниками в пацієнтів за відсутності Нр-інфекції. Ендотеліальна дисфункція може розглядатися як один із факторів, що сприяють виразкоутворенню. Протимікробні властивості NO, що продукується СОШ та СО ДПК у разі запалення, спричиненого *H. pylori*, можливо, могли б

відігравати позитивну роль щодо сповільнення розвитку патологічного процесу [19]. Виявлена підвищена експресія індукцибельної NO-синтази (i-NOS) у випадку інфікування *H. pylori*. Проте *H. pylori* за допомогою супероксиду, аргінази та інгібіторів i-NOS блокує синтез NO, тим самим «ухиляється» від імунної відповіді та «захищається» від запальної реакції [20]. У свою чергу, *H. pylori* резистентний до протимікробної дії NO за наявності оксидази в клітинній мембрані бактерії. Зазначається, що NO, утворений синтетичними NO-генераторами, призводить до швидкого дозозалежного морфологічного перетворення *H. pylori* [21]. Зі спіральної форми, яка реплікується, мікроорганізм трансформується в таку, що не реплікується, але життєздатну кокоподібну форму. Відомо, що тільки спіральні мікроорганізми здатні індукувати секрецію епітеліальними клітинами слизової оболонки шлунка інтерлейкіну-8. Ця конверсія може сприяти зменшенню активності запального процесу.

Наведені дані дають можливість припускати, що збільшення активності i-NOS, яке спостерігається у разі гастриту, призводить до морфологічної зміни в потенційно неактивну, але життєздатну форму *H. pylori* [22].

За фізіологічних умов NO діє як ендогенний медіатор, що сприяє підтриманню цілісності та відновленню тканин, виявляє гастропротекторні властивості, запобігаючи ураженню слизової оболонки шлунка різноманітними пошкоджувальними факторами. У відповідь на фізичну та хімічну стимуляцію в ендотелії на короткий період під впливом ацетилхоліну, брадикініну, 5-гідрокситриптамину, аденілових нуклеотидів підвищується утворення NO [23]. У макрофагах, нейтрофілах є кальційнезалежна індукцибельна NO-синтаза, за активності якої відбувається тривале підвищення вмісту NO. Під його впливом відбувається вазодилатація, підсилюється судинна проникність, розвивається набряк та спостерігається прогресування запальної реакції. Високі концентрації NO є однією з причин розвитку багатьох уражень травного каналу, зокрема пептичної виразки [24].

Окремі фактори, до яких належить ендотелін-1 (ET-1), у нормі практично не синтезуються, проте їх концентрація істотно зростає в разі стимуляції ендотелію [25].

Важливими є дослідження щодо виявлення впливу підвищеного рівня глюкози крові на регуляцію виділення та дію ET-1. Вивчення впливу високого рівня глюкози на чутливість рецепторів ET-1 також призвело до суперечливих результатів. Інкубація культури лейоміоцитів аорти за високого рівня глюкози призводила до підвищення зв'язування ET-1, але не чутливості до нього. На противагу цьому в перидитах, що інкубувались *in vitro* за високого рівня глюкози, спостерігалася тенденція до зменшення кількості рецепторів ET-1. Показано, що зміна плазмової концентрації ET-1 та судинна відповідь на його дію з індукованим ЦД залежать від тривалості захворювання [26].

ЦД 2-го типу часто супроводжується гіперінсулінемією. За проведення інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 1-го типу спостерігаються коливання рівня інсуліну в крові. Відомо, що останній підвищує експресію гена ET-1 в ендотеліальних клітинах, ще спричиняє вивільнення ними ET-1 у фізіологічних умовах. У зв'язку з цим важливими є дослідження значення цього ефекту у випадку різних патологічних станів. Доведено також вплив інсуліну на зміну чутливості тканин до ET-1 на рецепторному та пострецепторному рівні. У разі інкубації лейоміоцитів аорти *in vitro* з підвищенням концентрації інсуліну збільшується експресія рецепторів ET-1. За тривалого спостереження із ЦД, індукованим стрептозотоцином (*in vivo*), під впливом інсуліну підвищується кількість рецепторів ET-1 у різних тканинах. Навпаки, у разі інкубації гладеньком'язових клітин з інсуліном упродовж короткого періоду спостерігається пригнічення судинної реакції у відповідь на дію ET-1 [27]. Скорочувальна здатність у відповідь на дію ET-1 знижена за наявності фізіологічних концентрацій інсуліну. Отже, вплив інсуліну на чутливість непосмугованих м'язів до ET-1 *in vitro* залежить від тривалості впливу інсуліну та ступеня ушкодження ендотелію. Інсулін діє як модулятор ET-1, ET-рецепторів, ET-1-опосередкованої відповіді *in vitro* та *in vivo*.

Однак не встановлено, чи мають патофізіологічне значення спровоковані інсуліном зміни активності ET-1 у разі ЦД. Водночас є свідчення стимуляції ET-1 секреції інсуліну шляхом прямого впливу на острівці Лангерганса.

Ендотеліальна дисфункція, що спричиняється гіперглікемією, полягає також у зменшенні продукції NO, інактивації його вільними радикалами, підвищенні продукції ендотеліальних вазоконстрикторних речовин, що протидіють судинним ефектам NO. Деякі дослідження показують, що базальна і стимульована секреція NO істотно підвищувались у клітинах, що піддавалися впливу високих концентрацій глюкози [28].

Дані про стан ендотеліозалежної релаксації у випадку ЦД є суперечливими. Порушення ендотеліозалежної релаксації суттєво впливає також і на активність ET-1. Відомо, що ендотеліальний фактор релаксації пригнічує вивільнення ET-1. Крім того, блокада рецепторів ET-1 відновлює функцію ендотеліозалежної релаксації на тваринних моделях атеросклерозу, що свідчить про дію ET-1 як інгібітора NO за патологічних станів [29]. У випадку прогресування ЦД вивільнення та дія ET-1 залежать від змін рівня NO та функції ендотелію. Порушення ендотеліальної регуляції судинного тону та ремоделювання судин, зумовлені проатерогенними порушеннями рівноваги між ендотеліальними медіаторами, такими як NO, простагліцин, ET-1, тромбоксан A2, тромбоцитарний фактор росту  $\beta$  і трансформувальний фактор росту, сприяють розвитку гіпертензії, вазоспазму та ішемії, а в кінце-

вому підсумку – макроангіопатії [30]. Крім того, протромботичні порушення ендотеліального контролю гемостазу, фібринолізу та функції тромбоцитів можуть передувати судинним порушенням. Отже, порушення функціонального стану ендотелію, що характеризуються змінами продукції та дії важливих БАР (ЕТ, NO та деяких інших), є одним із механізмів розвитку ускладнень ЦД [31].

При ВХШ та ДПК спостерігаються істотні зміни внутрішньоорганного судинного русла, які виражаються у розвитку венозної гіперемії та гіпертензії при порушенні відтоку крові з ділянок виразки. Виникаюча компенсаторна реакція в артеріальному руслі у вигляді спазму судин зменшує приплив крові і сприяє скиданню крові в обхід капілярного русла. Це, з одного боку, покращує артеріальне кровопостачання «інтактної» зони, сприяючи репаративним і компенсаторним її можливостям, з іншого - погіршує трофічні процеси в зонах виразок.

Гемомікроциркуляторні розлади і порушення судинної проникності спричиняють розвиток і активацію склеротичних процесів у стінках кровоносних судин і периваскулярної сполучної тканини як у зоні виразки, так і поза нею, що з часом призводить до перебудови судинного русла органів, погіршення метаболізму структур стінок шлунка і ДПК, сприяючи ульцерогенезу і хронічного перебігу хвороби [32].

Виявлені зміни мікроциркуляторного русла в зоні виразкового дефекту:

-по-перше, це зміни конфігурації просвіту капілярів внаслідок набрякання цитоплазми і просвіту складок відростків ендотеліоцитів, різко звужують просвіт капіляра;

-по-друге, розпушення і лізис базального шару, що призводять до порушення проникності судин і щільності капілярної стінки;

-по-третє, переважання катаболічних процесів на внутрішньоклітинному рівні над синтетичними, що супроводжується розпадом ендотеліоцитів.

У непошкодженій слизовій оболонці шлунка і в краї виразки найнижчий кровотік спостерігається в гострий період. При загоєнні виразки він поступово досягає нормальних значень, а в краї виразки перевищує такий у гострій стадії, з інтактною СО і в ділянці кратера.

Ішемія, з одного боку, є причиною ВХ, з іншого - ВХ призводить до істотних патологічних змін мікроциркуляторного русла, що значно потенціює вихідну ішемію і спричиняє розвиток ускладнень ВХ.

Відомо, що ВХШ та ДПК супроводжується такими змінами СОШ: набряк (85,7 % осіб), обмежене запалення (42,8 % осіб), дифузне запалення (1/5 частина осіб) та геморагічні зміни, що мали місце в 5,7 % випадків. Дифузне запалення СО ДПК відзначено у 82,8 % осіб, рубцеві деформації – у 45,7 %, геморагічні зміни – у 14,3 % осіб [33]. При цьому гастроєзофагеальний рефлюкс було відзначено у 22,8 % осіб, а дуоденогастраль-

ний – у 42,8 %. Аналіз даних внутрішньошлункової рН-метрії дозволив констатувати ФІ рН у межах 0,9-2,2 у 30 % пацієнтів, а коливання рН у межах 3,7-7,5 було відзначено у 20 % осіб. Визначено також суттєве підвищення вмісту кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів – МА ( $10,9 \pm 0,5$  мкмоль/л), що істотно перевищувало референтну норму ( $4,9 \pm 0,2$  мкмоль/л відповідно;  $p < 0,001$ ) і свідчило про суттєву активацію процесів ліпопероксидації [34]. Зазначені явища супроводжувалися підвищенням рівнів циркулюючих імунних комплексів (ЦІК): рівень загальних ЦІК зріс у 3 рази (при нормі  $1,8 \pm 0,1$  г/л;  $p < 0,001$ ), а рівень середньомолекулярної, найбільш патогенної фракції ЦІК, перевищував референтні значення практично в 4 рази ( $p < 0,001$ ), тобто був наявний синдром метаболічної інтоксикації [35].

Окрім того, у сироватці крові виявлялися вірогідно ( $p < 0,001$ ) підвищені рівні ФНП- $\alpha$  у 10 разів (при нормі  $24,5 \pm 3,2$  пг/мл) та ІЛ-10 у 7 разів (референтна норма  $31,0 \pm 2,2$  пг/мл;  $p < 0,001$ ). Отже, для хворих на ВХШ та ДПК характерними є підвищені рівні фактора некрозу  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові, причому активація їх синтезу відбувається в умовах інтенсифікації ліпопероксидації та поєднується із синдромом метаболічної інтоксикації [36].

Рівень прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 у пацієнтів основної групи на 74,3 % перевищував рівень у пацієнтів групи порівняння ( $p < 0,05$ ). На ушкоджуючу дію надлишкових ліпідів крові ендотелій реагує синтезом вазоконстрикторів, а також активацією ренін-ангіотензинової систем [37]. Ангіотензин II є основним антагоністом оксиду азоту, що не тільки пригнічує його синтез, а й перетворює вже синтезований оксид азоту в токсичний пероксинітрит, який руйнує ендотеліоцити і окиснює ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), які стають шкідливими для організму [1]. Всі зазначені вище процеси призводять до хронічного імунного запалення в організмі і призводять до розвитку та прогресування цілого ряду системних патологій (АГ, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда, мозкових інсультів) [38].

Окиснені ЛПНЩ та прозапальні цитокіни збільшують проникність ендотелію, призводять до проліферації м'язових клітин у стінці судини, що потовщує комплекс інтима-медіа у 2-3 рази, підвищує жорсткість артерій і сприяє розвитку резистентної до лікування АГ [39].

Однією з причин ендотеліальної дисфункції може бути гіперхолестеринемія. Показано істотне збільшення синтезу NOS-3 супероксидрадикалів при гіперхолестеринемії [40]. Саме зниження рівня активного NO зумовлює вплив окиснених ЛПНЩ на ендотелій, що призводить до виділення медіаторів запалення [41].

#### Література

1. Середюк Н.М. Госпітальна терапія / за ред. Є.М. Нейка, Н.М. Середюк. – К.: Здоров'я, 2006. – С. 315-319.

2. Бондаренко Т.В. Особливості морфологічного стану слизової оболонки шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки залежно від наявності та патогенності *Helicobacter pylori* / Т.В.Бондаренко // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 4 (18). – С. 41-44.
3. Вдовиченко В.І. Вплив дуоденогастрального рефлексу на ефективність ерадикації гелікобактерної інфекції у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при застосуванні потрійної терапії / В.І. Вдовиченко // Гастроентерологія. – 2001. – № 32. – С. 196-199.
4. Горобець Н.М. Стабільні метаболіти оксиду азоту у хворих на артеріальну гіпертензію / Н.М. Горобець, В.К. Серкова // Укр. терапевт. ж. – 2005. – № 2. – С. 22-24.
5. Поливода С.Н. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: эффективность и патофизиологическое обоснование применения титотриазолина / С.Н. Поливода, А.А. Черенок, Р.В. Сычев // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2002, ВшТ.УШ. – С. 193-196.
6. Гостищев В.К. Патогенез рецидиву острих гастродуоденальних виразкових кровотеч / В.К. Гостищев, М.А. Євсєєв // Хірургія. – 2004. – № 5. – С. 46-51.
7. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 4. – С. 81-87.
8. Агєєв Ф.Т. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресивуванні серцево-судинних захворювань / Ф.Т. Агєєв // Серцева недостаточність. – 2003. – № 1. – С. 22-25.
9. Ендотеліальна дисфункція у хворих з дебутом ішемічної хвороби серця в різному віці / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Сьтнікова [и др.] // Кардіологія. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 26-29.
10. Бабак О.Я. Артеріальна гіпертензія і ішемічна хвороба серця – ендотеліальна дисфункція: сучасне становище питання / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошнікова, В.Д. Немцова // Укр. терапевт. ж. – 2004. – № 1. – С. 14-21.
11. Білецький С.С. Ендотеліальна дисфункція і властивості карведилолу у хворих з острим інфарктом міокарда / С.С. Білецький // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 2. – С. 81-84.
12. Беленков Ю.Н. Ендотеліальна дисфункція при серцевій недостаточності: можливості терапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого фермента / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Марєєв, Ф.Т. Агєєв // Кардіологія. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 100-104.
13. Ватуїн Н.Т. Ендотеліни і серцево-судинна патологія / Н.Т. Ватуїн, Н.В. Калінкіна // Укр. кардіол. ж. – 2006. – № 1. – С. 101-106.
14. Визирь В.А. Роль ендотеліальної дисфункції в формуванні і прогресивуванні артеріальної гіпертензії. Прогностичне значення і перспективи лікування / В.А. Визирь, А.Е.Березин // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 4. – С. 23-33.
15. Гомазков О.А. Ендотеліни в кардіології: молекулярні, фізіологічні і патологічні аспекти / О.А. Гомазков // Кардіологія. – 2001. – № 2. – С. 50-56.
16. Коркушко О.В. Ендотеліальна дисфункція / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишнева // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4-15.
17. Маянская С.Д. Ендотеліальна дисфункція і острий коронарний синдром / С.Д. Маянская, А.Д. Куимов // Рос. кардіол. ж. – 2001. – № 2 (28). – С. 76-84.
18. Поливода С.Н. Влияние амлодипина на функцию эндотелия у больных с гипертонической болезнью: клинические эффекты и патофизиологические механизмы / С.Н. Поливода, А.А. Черенок, Р.А. Сычев // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 4. – С. 46-49.
19. Полиморфизм генів NO-синтетази і рецептора ангіотензину II I-го типу і ендотеліальний гемостаз у хворих ішемічної хвороби серця / Д.А. Затейщиков, Л.О. Манушкіна, О.Ю. Кудряшова [и др.] // Кардіологія. – 2000. – Т. 40, № 11. – С. 28-32.
20. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О.Л. Барбараш, В.В. Кашгалап, В.Н. Каретникова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 2. – С. 28-33.
21. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В.В. Братусь // Укр. ревматол. ж. – 2003. – № 4. – С. 3-11.
22. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження / М.І. Лутай, В.А. Слободський, Т.І. Гавриленко [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 4 (42). – С. 105-108.
23. Намаканов Б.А. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії – фактор ризику серцево-судинних ускладнень / Б.А. Намаканов, М.М. Расулов // Кардіоваскулярна терапія і профілактика. – 2005. – № 6. – С. 98-101.
24. Функция эндотелия и I/D-полиморфизм гена ангиотензинперетворюючого фермента у хворих есенціальній гіпертензією / А.Г. Полупанов, А.Н. Халматов, Н.Б. Ческидова [и др.] // Кардіологія. – 2007. – Т. 47, № 6. – С. 54-55.
25. Семіотика та діагностика внутрішніх хвороб / В.М. Василюк та ін. // Фізичні методи обстеження / за заг. ред. В.М. Василюка. – 2-ге видання. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – С. 12-13.
26. Соловьев А.И. Клеточные механизмы гипертензии (артериальная гипертензия как эндотелиальная дисфункция и мембранная каналопатия) / И.А. Соловьев // Лікування та діагност. – 2002. – № 1. – С. 9-13.

27. Сыволап В.Д. Уровень эндотелина-1 при осложненном течении инфаркта миокарда / В.Д. Сыволап, В.В. Сыволап // Врач. дело. – 2002. – № 2. – С. 139-140.
28. Черепок А.А. Клинико-прогностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / А.А. Черепок / Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 177-180.
29. Vascular endothelial growth factor: the link between cardiovascular risk factors and microalbuminuria? / F.W. Asselbergs, R.A. de Boer, G.F. Diercks [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93 (2-3). – P. 211-215.
30. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress / N. Ferrara // Endocrin. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P. 581-611.
31. Endothelins and endothelin receptor antagonists / S. Das, T.K. Mishra, C. Satpathy [et al.] // ЛІАСМ. – 2004. – № 5 (1). – P. 55-59.
32. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2165-2168.
33. O'Keefe J.H. Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease / J.H. O'Keefe, M. Wetzel, R.R. Moe // JACC. – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 1-8.
34. Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development / J.G. Neels, T. Thinnes [et al.] // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 983-985.
35. Dimmeler F. Endothelial cells apoptosis in angiogenesis and vessel regression / F. Dimmeler, A.M. Zeiher // Circulat. Res. – 2000. – Vol. 87. – P. 434-444.
36. Vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension / W.C. Tsai, Y.H. Li [et al.] // Clin. Scin. – 2005. – Vol. 109. – P. 39-43.
37. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans / J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán, A. Rodríguez [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2010. – Vol. 21 (8). – P. 774-780.
38. Exercise training and endothelial dysfunction in coronary artery disease and chronic heart failure. From molecular biology to clinical benefits / S. Gielen, S. Erbs, G. Schuler [et al.] // Minerva Cardioangiol. – 2002. – Vol. 50. – P. 95-106.
39. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factors and C levels in human subjects / H. Wada, S. Ura. [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – 6 p.
40. Association between vascular endothelial growth factor and hypertension in children and adolescents type I diabetes mellitus / K. Zorena1, J. Mys'liwska, M. Mys'liwiec [et al.] // J. Hum. Hypert. – 2010. – Vol. 24. – P. 755-762.
41. The relationship between vascular endothelial growth factor (vegf) and microalbuminuria in patients with essential hypertension / E.F. Ayerden, E. Haksun, D. B. Ulver [et al.] // Inter. Med. – 2008. – Vol. 47. – P. 1511-1516.

### НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, СОЧЕТАННОЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*А.И. Федив, И.А. Сицинская*

**Резюме.** В обзорной статье обобщены основные сведения о роли эндотелиальной дисфункции при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в процессе возникновения и становления метаболического синдрома. Приведены данные о влиянии эндотелиальных факторов на развитие ремоделирования сосудистой стенки при язве желудка и двенадцатиперстной кишки и метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов, оксид азота, метаболический синдром, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстная кишка, гипертоническая болезнь, гипергликемия.

### IMPAIRED ENDOTHELIAL FUNCTIONAL STATE IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER AND DUODENAL ULCER COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME

*O.I. Fediv, I.O. Sitsinska*

**Abstract.** The principal information, dealing with the role of an endothelial dysfunction in case of peptic ulcer of the stomach and duodenum in the process of origination and development of metabolic syndrome is generalized in a review paper. The findings, pertaining to the effect of endothelial factors on the development of remodeling the vascular wall in case of gastric and duodenal ulcer and metabolic syndrome are submitted.

**Key words:** endothelial dysfunction, lipid peroxidation, nitric oxide, metabolic syndrome, peptic gastric ulcer, duodenum, essential hypertension, hyperglycemia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 163-168

Надійшла до редакції 11.12.2012 року



# Наукові повідомлення

УДК 616.61-056.7-07:575.1

*М.О. Ризничук, В.П. Пішак*

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК. ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Наведено клінічні прояви найбільш поширених спадкових нефропатій з визначеннями типу

успадкування.

**Ключові слова:** спадкові нефропатії, нирки.

На межі ХХ-ХХІ ст. відбулася видатна подія в галузі біології – завершився проект «Геном людини». Це дозволило з'ясувати цілу низку спадкових хвороб, спричинених ушкодженням генів, розпочати ідентифікацію практично всіх білків, що кодуються генами людини, число яких становить близько 250000 [13]. З'явилася можливість характеристики геному окремого індивіда.

Нирки забезпечують на необхідному рівні артеріальний тиск, згортання крові, об'єм крові і концентрацію в ній іонів, осмоляльність тощо. Підтримання гомеостазу відбувається за певного рівня реніну, ендотеліну, дофаміну, тромбопоетину, вітаміну D, простагландинів та ін. речовин, які виконують роль модуляторів та тригерів функцій нирок [12]. Порушення цих складових при спадкових захворюваннях спричиняє не тільки зміни екскреції тих чи інших інгредієнтів, але і в кінцевому результаті функції виділення [11].

Спадкова схильність є загально визнаним ризиком розвитку ниркової патології: сімейна ниркова глюкозурія, синдром Фанконі, ідіопатична ниркова гіперурикемія, цистинурія, І тип тощо [7]. При цьому фенотип захворювання є результатом маніфестації чинників схильності під впливом тригерів зовнішнього середовища [9]. Тому з'ясування генетичних основ такої патології відкриває широкі можливості для оцінки ризику (гени-кандидати) і профілактики. Триває активний пошук генів-кандидатів таких захворювань і можливих тонких механізмів біохімічних процесів реалізації генетичних дефектів [6, 7]. Це важливо для визначення генних функцій, розшифрування молекулярної взаємодії в нормі і при патології, формування фенотипу тощо. До 2010 р. ідентифіковано понад 320 генів, патологічні алелі яких зумовлюють порушення в нирках трансмембранного транспорту різних органічних і неорганічних речовин [8]. Використання методів молекулярної генетики та молекулярної біології дозволить обґрунтувати механізм молекулярної організації окремих процесів [4, 5].

Клінічна гетерогенність захворювання більшою мірою визначає тип мутаційних пошкоджень гена, ніж чинники довкілля [1, 2]. При цьо-

му гетерозиготні носії дефектних генів також можуть мати певне відхилення у стані здоров'я.

У цьому повідомленні розкриваються фенотипові порушення ренальних функцій при спадковій патології нирок, у багатьох випадках які торкаються різних систем регуляції клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції і секреції.

Основними хворобами дитячого віку, які спричиняють розвиток хронічної ниркової недостатності, є уроджені і спадкові нефропатії [6]. Схожі результати щодо частоти патології зазначають [7, 12]. Наводимо коротку клінічну характеристику таких захворювань.

### **Амілоїдоз вісцеральний**

Хвороба описана Ostertag у 1932 р.

Прояви: явища нефропатії, внаслідок масового заміщення ниркових клубочків відкладанням амілоїду розвивається ниркова недостатність.

Тип успадкування – автосомно-домінантний.

### **Фабрі синдром (МІМ 301500)**

Захворювання описали Fabry і Anderson у 1898 р.

Популяційна частота 1:117000. Щорічно це становить близько 12 осіб на 1,5 млн новонароджених. Прояви: на шкірі і слизових оболонках внаслідок ураження капілярів виникають судинні вузлики темно-червоного кольору. Явища вакуолізації епітеліоцитів призводить до порушення функції гломерулярно-канальцевого апарату, що спричиняє явища ниркової недостатності аж до уремії. Крім нирок уражаються інші внутрішні органи. В основі захворювання лежить зниження або повна відсутність ферменту  $\alpha$ -галактозидази, що зумовлює накопичення ліпиду церамідтригексозиду.

Тип успадкування – рецесивний, зчеплений із Х-хромосомою. Ген локалізований у Хq. 22, складається із 7 екзонів.

### **Дента синдром (МІМ 300008)**

Прояви: набряки, підвищений артеріальний тиск, гіпокальціємія, порушення функцій нирок, гіперкальціурія, втрата низькомолекулярних білків, камінці в нирках.

Тип успадкування – рецесивний, Х-зчеплений. Ген картовано на Хq 26.1; Хр 11.22.

**Нирковий каналцевий ацидоз**

Відноситься до групи тубулопатій, супроводжується стійким порушенням кислотно-лужної рівноваги.

Прояви: поліурія, полідипсія, гіпоізостенурія, дефіцит карбонатів у крові, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіперхлоремія. Можливі симптоми нирковокам'яної хвороби.

Основу хвороби становить неспроможність нирок знижувати рН сечі. Розрізняють проксимальний тип ураження каналців, коли переважає дефект реабсорбції бікарбонатів, і дистальний тип, зумовлений обмеженням транспорту  $H^+$  іонів через клітинні мембрани дистальних каналців. Припиняється утворення і дифузія аміаку, знижується титрована кислотність сечі.

Тип успадкування – гетерогенний: автосомно-рецесивний, автосомно-домінантний, рецесивний, зчеплений зі статтю.

У клінічному перебігу розрізняють дві форми захворювання: синдром Баттлера-Олбрайта і синдром Лайтвуда.

**Синдром Баттлера-Олбрайта (МІМ 103580)**

Нирковий тубулярний ацидоз дорослих. Крім зазначеної ренальної симптоматики, приєднується нефрокальциноз, нефролітіаз, кальцифікація мозкового шару тканини нирок, пієлонефрит. Порушується ацидогенез у дистальних відділах нефрону. Виникають симптоми остеопорозу і остеопатії.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний, зрідка автосомно-домінантний.

**Синдром Лайтвуда (МІМ 168)**

Нирковий тубулярний ацидоз інфантильний. Симптоми метаболічного ацидозу в новонароджених після уведення докорму з 1-го по 18-й міс. життя. Продукти (сир, коров'яче молоко), що містять кислі сульфати і фосфати, спричиняють слабкість, блювання, апатію, поліурію.

Основу хвороби становить затримка розвитку ацидогенетичної функції нирок і підвищена чутливість до вітаміну D.

Тип успадкування – рецесивний X-зчеплений, хворіють переважно хлопчики.

**Синдром Леша-Найхана (МІМ 300322)**

Захворювання описали Lesch et Nyhan у 1964р.

Популяційна частота 1:200000.

Супроводжується явищами гіперурикемії: поліурія, у крові і сечі підвищений рівень сечової кислоти, гематурія. Ураження нервової системи: хореоатетоз, автоагресія.

Основу хвороби становить дефіцит ферменту гіпоксантинуанінфосфорибозилтрансферази.

Тип успадкування – рецесивний X-зчеплений. Ген *HPRT1* картовано на Xq26-q27.2.

**Барттера синдром (МІМ 241200)**

Захворювання описали Bartter et al. у 1962р.

Симптоми: головний біль, адинамія, поліурія, гіпернатріємія, гіпокаліємія, гіперкальціу-

рія, алкалоз, гіперальдостеронурія, гіперплазія юкстагломерулярного апарату.

Захворювання зумовлено зниженням гіпертензивної реакції на ангіотензин II, що спричиняє гальмування утворення реніну, зростає секреція альдостерону, утворення ангіотензину I і II.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Гени картові 1p36, 11q24, 15q.

**Гірке хвороба (МІМ 241200)**

Син.: глікогеноз, I тип; нефромегальний глікогеноз.

Захворювання описав V. Gierke в 1929 р.

Популяційна частота 1:100000 новонароджених.

Симптоми: після народження в дитини відсутній апетит, респіраторний дистрес-синдром, кетонурія. Кетоацидоз, гіпоглікемія. Порушується нирковий кліренс низки речовин. Глікоген не розщеплюється і накопичується в тканинах нирок, печінки, що зумовлює нефромегалію, гепатомегалію.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген локалізований на 17q23.

**Помпе хвороба (МІМ 232300)**

Син.: генералізований глікогеноз, II тип, глікогеноз генералізований ідіопатичний.

Захворювання описав J. Pompe в 1932 р.

Відноситься до лізосомних хвороб накопичення. Розрізняють три форми хвороби: дитяча (інфантильна), юнацька і дорослих.

Симптоми: розлади дихання, акроціаноз, м'язова гіпотонія – виникають одразу або впродовж декількох тижнів після народження. Гепатомегалія, кардіомегалія. Ген захворювання *GAA* (ОМІМ 606800), що кодує фермент кислу  $\alpha$ -1,4-глюкозидазу, картований на 17q25.2–q25.3. Дефіцит ензиму призводить до накопичення глікогену в клітинах, в основному, в лізосомах, утворюються великі вакуолі.

У крові підвищений рівень сечової кислоти, глутаміншавлевооцтової трансамінази і альдолази; дефіцит  $\alpha$ -1,4-глюкозидази. У тканинах внутрішніх органів (серце, м'язи, нирки) масивне накопичення глікогену.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген локалізований на 17q25.2.

**Грубера синдром (МІМ 249000)**

Син.: Меккеля синдром.

Захворювання описав J. Meckel у 1922р. і G. Gruber у 1934 р.

Симптоми: гіпертелоризм, екзофтальм, вади розвитку лицьового скелета, полідактилія, вади розвитку сечостатевої системи (щілина сечового міхура, множинні кісти нирок, гіпоспадія, епіспадія), спинномозкові і черепно-мозкові грижі.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген *MKS1* картовано на 17q23.

**Діабет сольовий нирковий**

Син.: псевдогіпоальдостеронізм.

Захворювання описали Cheek і Pettу в 1958р.

Симптоми: у дітей грудного віку з'являються ознаки втрати солі (гіпонатріємія, гіперкаліє-

мія), дегідратація, блювання. Екскреція альдостерону досягає 800 мкг/добу (у нормі – 10 мкг/добу).

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

#### **Ксантинурия**

Симптоми: рецидивна гематурія, ознаки нирковокам'яної хвороби, відсутність сечової кислоти в сироватці крові, низький рівень її екскреції з сечею, підвищена концентрація ксантину і гіпоксантину в плазмі крові, явища піелонефриту.

Захворювання зумовлено нестачею активності ферменту ксантиноксидази, за участі якої ксантин перетворюється в молочну кислоту.

Тип успадкування – автономно-рецесивний.

#### **Лімфогістіоцитоз Літгера-Сіве**

У дітей віком до 9 тиж. виникає лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, анемія, тромбоцитопенія, яка супроводжується носовими і ректальними кровотечами, крововиливи в різні органи. В інтерстиціальній тканині нирок відбувається інфільтрація гістіоцитами.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

#### **Лудера-Шелдона синдром (МІМ 134600)**

Захворювання описали Luder і Sheldon у 1955 р.

Прояви: у дітей раннього віку виникає спрага, у сечі надмірна кількість цукру і гіпераміноацидурия, порушується каналцева реабсорбція глюкози і амінокислот. Пізніше приєднуються порушення реабсорбції фосфатів, амонію, обмін іонів водню.

Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Ген картовано на 15q15.3.

#### **Нефрит гематуричний хронічний спадковий**

Захворювання описав А. Alport у 1927 р.

Розрізняють декілька клінічних варіантів хвороби: синдром Альпорта (хронічний нефрит і глухота); сімейний хронічний нефрит без глухоти; нефрит із поліневропатією і доброякісну сімейну гематурію.

Прояви: при всіх формах хвороби ураження нирок подібне, прогресують явища гломерулонефриту. У дитячому віці виникають епізоди гематурії, з'являються ознаки ниркової недостатності. Зміни в крові і сечі бувають трьох форм: 1) гіпераміноацидурия з підвищеним вмістом амінокислот у крові; 2) гіпераміноацидурия без гіпераміноацидемії (ренальний тип); 3) збіднений спектр амінокислот у крові і сечі. Порушення функції каналців аж до повної ниркової недостатності.

Тип успадкування – домінантний, зчеплений з Х-хромосомою.

#### **Нефроз сімейний уроджений**

Син.: нефроз інфантильний, фінського типу.

Прояви: при народженні або в ранньому віці з'являються набряки, значна протеїнурия, циліндурия, порушення функції проксимальних каналців – глюкозурия, гіпераміноацидурия, порушення обміну електролітів. Розвивається хронічна ниркова недостатність, яка і є причиною смерті.

У нирках розширення проксимальних каналців (несправжні кісти), приєднуються зміни клубочків.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

#### **Нефрофтиз юнацький (МІМ 134600)**

Син.: Фанконі нефрофтиз.

Популяційна частота 1: 100000.

Захворювання описав Fanconi et al. у 1951 р.

Прояви: у віці 5-12 років з'являється полідипсія, поліурія, ацидоз, поступово розвивається уремія, протеїнурия, зниження кліренсу ендogenous креатиніну, гіпоізостенурия. У нирках: гіалінізація клубочків і базальної мембрани, атрофія епітелію каналцевого апарату. Вважають, що первинно уражаються каналці, зокрема петлі Генле, а недостатність клубочків виникає вторинно.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Ген картовано на 15q 15.3.

#### **Альпорта синдром (МІМ 301050)**

Син.: нефропатія з глухотою; отоокулярна нефропатія.

Захворювання описав А. Alport у 1927 р.

Прояви: явища хронічного нефриту з глухотою, розвивається очна симптоматика (ністагм, катаракта, міопія, сферофакія, передній лентиконус), гіпераміноацидурия.

Тип успадкування – рецесивний, зчеплений із Х-хромосомою. Ген картовано на Хq 22.3.

#### **Оксалоз тип І і ІІ**

Син.: гіпероксалурия первинна.

Захворювання описав Leroutre в 1926 р.

Прояви: вторинний піелонефрит, ниркова недостатність, гіпероксалурия, відкладання кристаліків кальцію оксалату у всіх тканинах і органах.

Біохімічну основу хвороби становить метаболічний блок в обміні щавлевої кислоти, що спричиняє підвищений синтез і екскрецію оксалатів із сечею.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

#### **Лоу синдром (МІМ 309000)**

Син.: окулоцереброренальний синдром.

Захворювання описав С. Low у 1952 р.

Популяційна частота 1: 50000 населення.

Прояви: з раннього дитинства виникає двобічна катаракта, мікрофокія, розширення зіниці, відсутність їх реакції на світло, підвищення внутрішньоочного тиску, уроджена глаукома. У сечі – аміноацидурия, глюкозурия, протеїнурия, високий вміст піровиноградної кислоти. У нирках – деструкція тубулярного епітелію, інтерстиціальний фіброз і гіаліноз клубочків.

Основу патогенезу хвороби становить порушення каналцевої реабсорбції.

Тип успадкування – рецесивний, Х-зчеплений. Ген *JCRL1* картовано на Хq26.1.

#### **Ниркова глюкозурия**

Захворювання описали Hjaque в 1927 р. і Marble – в 1932 р.

Популяційна частота не з'ясована.

Прояви: надмірне виділення глюкози із сечею (50-60 г за добу) без гіперглікемії. Глюкозу-

рія не пов'язана з прийомом їжі. Основу хвороби становить порушення ниркової реабсорбції глюкози, обмежене проксимальними канальцями. Розрізняють два типи глюкозуриї: тип А – низький поріг фільтрації і знижена реабсорбція глюкози; тип Б – нормальна реабсорбція, але знижений поріг фільтрації.

Тип успадкування – автосомно-домінантний і автосомно-рецесивний.

#### **Де Тоні-Дебре-Фанконі синдром (MIM 134600)**

Син.: рахіт нирковий канальцевий.

Популяційна частота 1:100000, що становить 17 осіб на 1,5 млн новонароджених.

Прояви: глюкозурія, підвищена екскреція із сечею амінокислот і фосфатів. Поліурія, нирковий ацидоз, кальціурія, нефрокальциноз.

Патологічний дефект локалізуються в проксимальних звивистих канальцях (або вкорочені, або ензимні дефекти в циклі Кребса, що зумовлює енергетичну недостатність канальцевого епітелію).

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген картовано на 15q15.3.

#### **Олбрайта-Батлера-Блумберг синдром (MIM 103580)**

Син.: фосфат-діабет; тубулопатія гіпофосфатемічна; рахіт – резистентний до вітаміну D.

Популяційна частота 1:20000, що становить 25 осіб на 1,5 млн новонароджених.

Прояви: наприкінці першого – на другому році життя, після того, як діти починають ходити, спостерігається викривлення довгих трубчастих кісток, колінні суглоби деформовані. У сечі надмірна кількість фосфатів. У крові гіпофосфатемія, підвищений рівень активності лужної фосфатази, ізостенурія, поліурія, глюкозурія.

Тип успадкування – доміантний, Х-зчеплений.

#### **Цистатіоніурія**

Захворювання описали Haggis et al. у 1959 р.

Прояви: анемія, тромбопенія, гіпотрофія, затримка психічного розвитку, судоми. Екскреція цистатіоніну із сечею зростає до 400-500мг/добу (у нормі сліди). Цистатіонін виявляють у крові та лікворі.

Під впливом цистатіонінази цистатіонін розщеплюється на цистеїн і гомосерин.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

#### **Гомоцистинуриї синдром (MIM 236200)**

Популяційна частота 1:50000.

Прояви: гематурія, нефролітіаз, інфекції сечовідвідних шляхів, надмірне виділення із сечею певних амінокислот, підвищена екскреція гомоцистину із сечею.

В основі патогенезу лежить порушення транспортної системи діаміномонокарбонічних амінокислот (цистеїну, лізину, аргініну, орнітину); дефіцит ферменту цистатіонсинтетази.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Ген картовано на 21q 22.3.

#### **Целлвегера синдром (MIM 214100)**

Син.: цереброгепаторенальний синдром; Боуена синдром.

Захворювання описали Н. Zellweger et al. у 1964 р. Відноситься до групи пероксисомних хвороб.

Популяційна частота 1:25000 – 1:100000.

Прояви: м'язова гіпотонія, множинні аномалії розвитку, субкапсулярні кісти нирок, уражаються як клубочки, так і канальці. В основі патогенезу захворювання лежить порушення амінокислотного обміну.

Виникає мутація гена одного з білків пероксисом PEX1 із зсувом рамки читування.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

#### **Полікістозна хвороба дорослих**

Прояви: у підлітковому віці прогресують ознаки ниркової недостатності: поліурія, гематурія, гіперкаліємія, кетонурія, протеїнурія. У нирках інтерстиційні порушення, деструкція збірних канальців, розростання сполучної тканини, гіперплазія канальців. Інші органи уражаються меншою мірою, ніж при інфантильному полікістозі.

Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Наведене повідомлення передбачає мету привернути увагу педіатрів, генетиків, сімейних лікарів, працівників соціальної сфери щодо спадкової патології нирок, зважаючи на прогресивний перебіг та високу інвалідизацію таких осіб.

**Перспективи подальших досліджень.** Виникає необхідність створення об'єктивних критеріїв щодо формування реєстру такої групи хвороб, особливо серед дитячого населення.

#### **Література**

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 448 с.
2. Геном человека и гены «предрасположенности» / [В.С. Баранов, Е.В. Баранов, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев]. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Гипергомоцистеинемия и акушерская патология / Л.А. Озолина, В.С. Ефимов, А.С. Албулраб [и др.] // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2003. – Т. 3, № 4. – С. 26-29.
4. Гречанина Е.Я. Хромосомный полиморфизм и метаболические нарушения – причинно-следственные связи / Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, И.Г. Гольдфарб // Ультразвук. перинат. диагност. – 2004. – № 7. – С. 3-43.
5. Гречанина О.Я. Порушення обміну метіоніну та репродуктивні втрати (I частина) / О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Р.М. Маталон // Педіатрія, акушерство і гінекол. – 2009. – Т. 71, № 4. – С. 69-74.
6. Игнатова М.С. Профилактика нефропатий и предупреждение прогрессирования болезней почек у детей / М.С. Игнатова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2005. – № 6. – С. 3-8.

7. Молчанова Е.А. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей / Е.А. Молчанова, А.Л. Валов, М.М. Кабак // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 64-68.
8. Новиков П.В. Состояние пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в Российской Федерации / П.В. Новиков // Акуш. и гинекол. – 2006. – № 2. – С. 3-7.
9. Островская А.В. Европейская тератологическая информационная служба: опыт работы, проблемы, перспективы / А.В. Островская, К. Шефер, Л. Штаккельберг // Педиатр. фармакол. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 32-36.
10. Пішак В.П. Спадкові синдроми з основами фенотипової діагностики / Пішак В.П., Мислицький В.Ф., Ткачук С.С. – Чернівці: Медуніверситет, 2010. – 608 с.
11. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / [И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин, А.В. Поляков] // Вестн. нов. мед. технол. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 47-54.
12. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantation between 1994 and 2002 / L. Pape, G. Offner, J. Ehrich [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2004. – Vol. 8. – P. 39-43.
13. Finishing the euchromatic segnece of the human genome // Nature. – 2004. – Vol. 431. – P. 931-945.
14. Response to Birth Prevalence of Congenital Heart Disease / H. Dolk, M.A. Loane, L. Abramsky [et al.] // Epidemiology. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 275-277.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ 1

*М.А. Ризничук, В.П. Пишак*

**Резюме.** Изложена клиническая характеристика наиболее распространенных нефропатий наследственного генеза, определен тип наследования.

**Ключевые слова:** наследственные нефропатии, почки.

### CLINICAL CHARACTERISTIC AND GENETIC POLYMORPHISM OF HEREDITARY KIDNEY DISEASE. COMMUNICATION 1

*М.О. Ryznychuk, V.P. Pishak*

**Abstract.** Clinical manifestations of the most prevalent hereditary nephropathies with determinations of the inheritance type are presented.

**Key words:** hereditary nephropathies, kidneys.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 169-173

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

# Соціологічні дослідження

УДК 616.314-006-036.8(477.85.)

*Я.Р. Караван\*, О.Б. Беліков\*, А.О. Гонца\*\*, С.І. Поморцев\*\**

## ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У МЕШКАНЦІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ (ЗА ОСТАННІ 10 РОКІВ)

\*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

\*\* Чернівецький обласний клінічно-онкологічний центр

**Резюме.** Проведено аналіз показників частоти захворювання на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки мешканців Чернівецької області за останні 10 років. На основі статистичного методу дослідження проведено ретроспективний аналіз 324 реєстраційних карт хворих на злоякісні пухлини щелепно-лицевої

ділянки. Дана характеристика поширеності на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки даного регіону, за статевими та віковими характеристиками.

**Ключові слова:** аналіз, злоякісна пухлина, щелепно-лицева ділянка, стать, вік, локалізація.

**Вступ.** Злоякісні новоутворення – одна із найважливіших медико-біологічних і соціально-економічних проблем не тільки в Україні, а і в усьому світі. Показники захворювання і смертності від раку стабільно зростають, ризик їх збільшується у зв'язку з нестабільним економічним станом держави, несприятливою екологічною ситуацією та значним постарінням населення [1, 3, 7, 8, 9].

В Україні щоденно виникає 433 нових випадків раку або 18 випадків щогодинно, що свідчить про інтенсивність та масштабність цього процесу. Кожен четвертий чоловік і кожна шоста жінка мають імовірність захворіти на злоякісну пухлину [1, 7, 9].

Аналіз динаміки захворюваності окремими нозологічними формами за останні роки свідчить про постійне зростання уражень населення раком [9]. Досить швидкими темпами зростає захворюваність на рак ротової порожнини і глотки, яка в чоловіків вийшла на перше місце [2, 6]. Слизова оболонка ротової порожнини і прилегли до неї тканини мають особливу анатомічну будову, що зумовлює специфіку клінічного перебігу та лікування злоякісних новоутворень даної локалізації [1, 2, 7, 8].

Як показують епідеміологічні дослідження, частота захворюваності на злоякісні пухлини ротової порожнини пов'язана з певними закономірностями: вплив факторів зовнішнього середовища, побутовими звичками, характером харчування [7, 10]. Безперечно роль у виникненні злоякісних новоутворень ротової порожнини відіграють передпухлинні захворювання [4, 8]. Вони частіше виникають у чоловіків віком 40-45 років. За даними А.Л. Машкиллейсона [1, 3, 8], злоякісним пухлинам ротової порожнини у 20-50 % випадків передують різні захворювання. Частіше всього вони діагностуються на язиці (50-70 %) та слизовій оболонці щік (11-20 %) [11].

**Мета дослідження.** Вивчити динаміку показників захворюваності на злоякісні пухлини ще-

лепно-лицевої ділянки в Чернівецькій області на основі ретроспективного аналізу реєстраційних карт хворих із 2000 по 2010 рр.

**Матеріал і методи.** Для аналізу динаміки показників захворюваності на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки в окремо взятому регіоні, нами на основі статистичного методу дослідження проведено ретроспективний аналіз 324 реєстраційних карт хворих на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки (ф. №030-6/0) Чернівецького обласного клінічного онкологічного центру. Дані отримано шляхом опрацювання Національного канцер-реєстру по Чернівецькій області з 2000 по 2010 рр.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У результаті опрацювання 324 реєстраційних карт хворих на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки виявлено 23 (7,08 %) особи на I стадії (T<sub>1</sub>), 127 (39,38 %) – на II стадії (T<sub>2</sub>), 128 (39,69 %) – на III стадії (T<sub>3</sub>) і 46 (14,15 %) – на IV стадії (T<sub>4</sub>) захворювання. Таким чином, занедбаний стан захворюваності був виявлений у 174 (53,84 %) хворих на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки (рис. 1).

При аналізі гендерних ознак виявлено: 227 (69,75 %) чоловіків і 97 (30,15 %) жінок. Тобто, ураження щелепно-лицевої ділянки у 2,3 рази переважали в чоловіків над жінками.

Встановлено, що з віком частота злоякісних пухлин зростає. Найбільш висока захворюваність виявлена у вікових групах 49-58 (22,15 %), 59-68 (24,0 %) та 69-78 (24,61 %) років, знижуючись у групах, 79-88 (18,77 %) і 39-48 (3,07 %) і найнижчою – у групах 18-29 (0,92 %) і 29-38 (1,23 %) (рис. 3).

Цей показник був різний серед чоловічого і жіночого населення. Так, серед чоловіків найбільшою групою ризику були особи віком 49-58 і 59-68, 69-78 років, знижуючись у групах 39-48 та 79-88 років. Серед жінок віковий показник відріз-

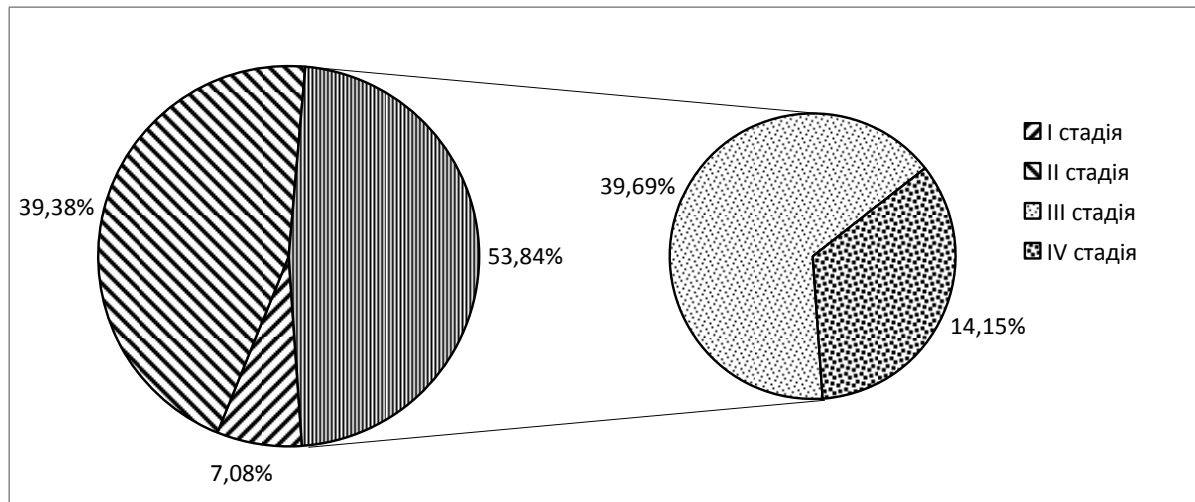


Рис. 1. Стадійність розвитку злоякісних пухлин

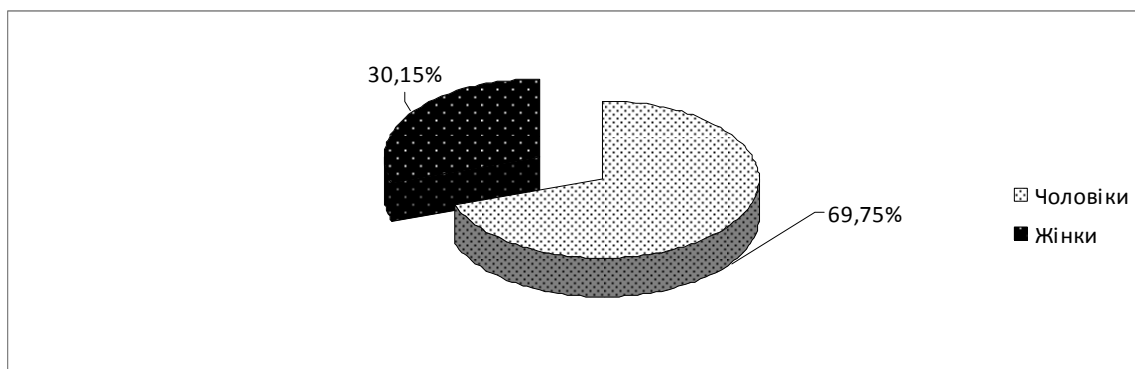


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за гендерними ознаками

нявся, збільшуючись у групах 69-78 і 79-88, зменшуючись у групах 59-68, 49-58 років (рис. 3).

На підставі аналізу 324 реєстраційних карт хворих на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки, які перебували на лікуванні в клінічному онкологічному центрі, слід відмітити: показники частоти захворюваності на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки, за останні 10 років, у чоловіків у 2,3 рази більші, ніж у жінок. Серед міського і сільського населення ці показники також суттєво відрізнялися. Так, захворюваність чоловіків у містах у 1,5, а захворюваність у жінок у 2 рази була частіше мешканців сільської місцевості.

Захворюваність на злоякісні пухлини щелепно-лицевої ділянки за локалізацією в чоловіків і жінок також була різною. Так, серед 87 (26,85 %) пухлин верхньої щелепи в чоловіків виявлено у 29 (33,34 %) із локалізацією у верхньощелепній пазусі, 17 (19,54 %) – у ділянці м'якого піднебіння, 12 (13,79 %) – тіла верхньої щелепи та інших кісток черепа, по дев'ять (10,34 %) – порожнини носа та слизової оболонки твердого піднебіння, сім (8,05 %) – придаткових пазух, чотири (4,6 %) – слизової оболонки альвеолярного відростка (табл. 1).

У жінок виявлено суттєві відмінності, а саме серед 61 (18,83 %) випадку: 20 (32,78 %) – ураження верхньощелепних пазух, по 14 (22,95 %) – порожнини носа, тіла верхньої щелепи та інших кісток черепа, дев'ять (14,75 %) – слизової оболонки

твердого піднебіння, двоє (3,28 %) – слизової оболонки альвеолярного відростка, по одному (1,64 %) – придаткових пазух та слизової оболонки м'якого піднебіння (табл. 1).

Таким чином, найбільш поширеною локалізацією злоякісних пухлин на верхній щелепі, серед чоловіків та жінок, слід визнати ураження верхньощелепних пазух, слизової оболонки м'якого піднебіння та тіла верхньої щелепи з іншими кістками черепа, які виявлені в 58 (66,67 %) хворих чоловіків та 48 (78,68 %) жінок. Тобто, захворювання в жінок переважали над захворюваннями в чоловіків в 1,18 рази.

Локалізація пухлин на нижній щелепі за гендерними ознаками також мала відмінності. Так, серед 147 (45,37 %) пухлин нижньої щелепи захворюваність у чоловіків виявлена у 86 (58,5 %) випадках із локалізацією на слизовій оболонці дна порожнини рота, у 36 (24,49 %) – у ретроальвелярній та ретроальвелярній ділянках, у 25 (17,0 %) – тіла нижньої щелепи. У жінок серед 29 (8,95 %) випадків: у 12 (41,38 %) – з локалізацією в ретроальвелярній та ретроальвелярній ділянках, у дев'яти (31,04 %) – тіла нижньої щелепи, у восьми (27,58 %) – слизової оболонки дна порожнини рота.

Тобто, за гендерними ознаками спостерігається різка відмінність між локалізацією пухлин нижньої щелепи. Чоловіча стать у 5 разів частіше мала захворюваність на відміну в жінок. Най-

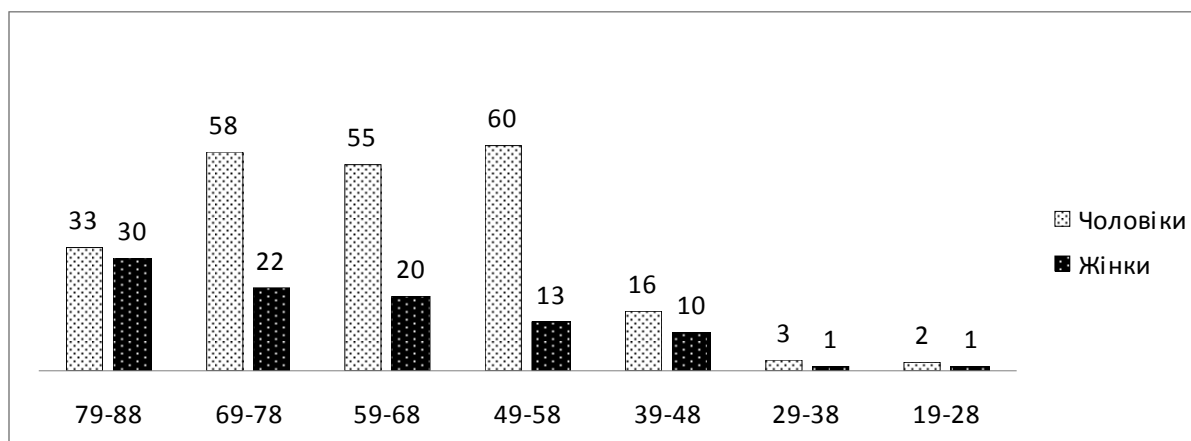


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за статтю та віком

Таблиця

## Гендерні ознаки локалізації пухлин щелепно-лищевої ділянки

Стать	Чоловіки-місто		Чоловіки-село		Жінки-місто		Жінки - село	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Локалізація								
03*	-		3	0,92	2	0,62	1	0,3
04	45	13,89	41	12,65	6	1,85	2	0,62
05	13	4,01	13	4,01	1	0,3	9	2,78
06	17	5,25	19	5,86	7	2,16	5	1,54
30.0	3	0,92	6	1,85	2	0,62	12	3,7
31.0	9	2,78	27	8,33	7	2,16	14	4,32
41.0	8	2,47	29	8,95	5	1,54	18	5,55
Всього	95	29,32	138	42,59	30	9,26	61	18,83

Примітка. \*, де: 03 –ЗН слизової оболонки альвеолярних відростків, 04 –ЗН дна порожнини рота, 05 –ЗН м'якого та твердого піднебіння, 06 –ЗН ретромолярна та ретроальвеолярна ділянки, 30.0 - ЗН порожнини носа, 31.0 –ЗН верхньощелепних та придаткових пазух, 41.0 –ЗН кісток черепа та обличчя

більш поширеною локалізацією злоякісних пухлин на нижній щелепі в чоловіків була слизова оболонка дна порожнини рота, а в жінок – слизова оболонка ретромолярної та ретроальвеолярної ділянок.

## Висновки

1. Ураження щелепно-лищевої ділянки на злоякісні пухлини в чоловіків були у 2,3 раза частіше, ніж у жінок (227/97 відповідно).

2. Чоловіче населення сіл хворіє майже в півтора раза частіше, ніж у містах (138/95 відповідно).

3. Жіноче населення сіл хворіє майже у два раза частіше ніж у містах (61/30) відповідно.

4. Найбільш поширеною локалізацією злоякісних пухлин на верхній щелепі, у чоловіків та жінок, слід визнати ураження верхньощелепних пазух, слизової м'якого піднебіння та тіла верхньої щелепи з іншими кістками черепа.

5. Показник захворювання на пухлини нижньої щелепи чоловічої статі у 5 разів вищий, ніж у жінок. Найбільш поширеною локалізацією пухлин у чоловіків є слизова оболонка дна порожнини рота.

6. Слід підсилити пильність при оглядах та звернути увагу на дані аналізу в мешканців Чер-

нівецької області чоловічої статі у віковій групі від 49 до 78 років, а жіночої – 39-48, 69-78 років і старші. Провести диспансеризацію мешканців Чернівецької області чоловічої статі віком від 49-78 років.

## Перспективи подальшого дослідження.

Для успішної боротьби зі злоякісними новоутвореннями необхідно підсилити увагу та насторогу при профілактичних оглядах у мешканців Чернівецької області чоловічої статі віком від 49-65 років та жіночої статі від 39-48 років, 69-78 років, 79 і старші. При проведенні диспансеризації мешканців області звернути увагу на вірогідні дані про епідеміологію рака, про розміри онкологічної захворюваності та смертності від злоякісних пухлин для різних статевікових, етнічних, професійних та інших груп населення за локалізацією і морфологічним типом пухлини.

## Література

1. Галайчук І.Й. Клінічна онкологія. Частина I: посібник / І.Й. Галайчук. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 92-111.
2. Грищенко С.В. Тенденції захворюваності злоякісними новоутвореннями ротової порожнини, глотки, губи серед населення України / С.В. Грищенко, І.М. Нагорний, А.А. Чістяков:



- матеріали III Конгресу з міжнародною участю [«Пухлини голови та шиї»]. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 42.
3. Боровский. Е.В Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон. – М: Медицинская книга, 2007. – С. 323-333.
  4. Вагнер В.Д. Амбулаторно-поликлиническая онкостоматология / В.Д. Вагнер, П.И. Ивасенко, Д.И. Демин. – М: Медицинская книга, 2006. – 124 с.
  5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака / Д.Г. Заридзе : материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Минск. – Май, 2004г. <http://v.vw.healthua.com/artiles/989.html>.
  6. Показники діагностики та результати різних методів лікування хворих на рак гайморових пазух у 2001-2010 рр. в Івано-Франківській області / І.Д. Костишин, Р.А. Левандовський, В.В. Бойко [та ін.] // Укр. радіол. ж. – 2011. – № 2. – С. 186-188.
  7. Онкологія / За ред. В.П. Баштана, А.Л. Одабаш'яна, П.В. Шелешка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 316 с.
  8. Онкология: Учеб. пособие / Под ред. И.В. Залуцкого. – Мн.: Выш. шк., 2007. – 703 с.
  9. Рак в Україні. 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – 2011. – № 12. – С. 1-7.
  10. Сергеев С.А. Специализированное клиническое питание в комплексном лечении злокачественных опухолей органов головы, шеи / С.А. Сергеев, А. Соколов, С.Д. Митрохин: материалы V Международного конгресса [«Опухоли головы и шеи»], Байкал. – 2011. – С. 50.
  11. Современное состояние лечения местнораспространенного рака головы и шеи / Г.Цыбырнэ, В. Дарий, А. Дорук [и др.] // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 2 (Приложение 1). – С. 136.

### ОБЩИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ЖИТЕЛЕЙ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ (ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ)

*Я.Р. Караван, А.Б. Беликов, А.А. Гонца, С.И. Поморцев*

**Резюме.** Проведен анализ показателей частоты заболевания злокачественными опухолями челюстно-лицевой области жителей Черновицкой области за последние 10 лет. На основе статистического метода исследования проведен ретроспективный анализ 324 регистрационных карт больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области. Дана характеристика распространенности злокачественными опухолями челюстно-лицевой области данного региона, по половым и возрастным характеристикам.

**Ключевые слова:** анализ, злокачественная опухоль, челюстно-лицевой участок, пол, возраст, локализация.

### OVERVIEW OF THE INCIDENCE OF MALIGNANCIES OF THE MAXILLOFACIAL REGION IN INHABITANTS OF THE CHERNIVTSI REGION (OVER THE LAST 10 YEARS)

*Y.R. Caravan, O.B. Belikov, A.O. Hontsa, S.I. Pomortsev*

**Abstract.** An analysis of the indicators in the incidence of malignant tumors of the maxillofacial area of the residents of the Chernivtsi region over the last 10 years has been carried out. On the basis of the statistical method of research a retrospective analysis of 324 registration cards of patients with malignant tumors of the maxillofacial region has been performed. A characteristics of the prevalence of malignant tumors of the maxillofacial region in this particular area is presented according to the gender and age-related features.

**Key words:** analysis, malignant tumor, maxillofacial area, gender, age, localization.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi),  
Regional Clinicooncological Center (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузник

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 174-177

Надійшла до редакції 30.01.2013 року

УДК 617.3-001-053.2 (477.52)

*В.Д. Шишук, Г.В. Богданова, О.Г. Біденко, В.А. Бабич***ТИПОЛОГІЯ РАЙОНІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА РІВНЕМ  
ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ НА  
ОРТОПЕДО-ТРАВМАТОЛОГІЧНІ ПАТОЛОГІЇ**

Медичний інститут Сумського державного університету

**Резюме.** У статті проаналізовано захворюваність дітей Сумської області на різні ортопедо-травматологічні патології. Розглянуто захворюваність на порушення постави та сколіоз за віковими групами. За допомогою кластерного аналізу проведено типізацію

адміністративних районів регіону за рівнем захворюваності на ортопедо-травматологічні патології.

**Ключові слова:** типи районів, ортопедо-травматологічні патології, порушення постави, сколіоз, кластерний аналіз.

**Вступ.** Незважаючи на проведені за останні роки заходи, спрямовані на покращання надання ортопедо-травматологічної допомоги дитячому населенню України: розширення ліжкового фонду, збільшення кількості спеціалізованих відділень, кабінетів амбулаторного прийому, спеціалізованих травматологічних пунктів, поліпшення матеріально-технічної бази, медична допомога дітям із патологіями опорно-рухової системи є недостатньою як за рівнем, так і за обсягом надання.

Питанням поширеності захворювань на ортопедо-травматологічні патології присвячено достатньо багато публікацій як вітчизняних, так і зарубіжних вчених [2-4, 6]. За даними різних авторів поширеність порушень постави і сколіозу серед дітей коливається у межах 5-50 % [4-6].

Порушення постави і сколіоз виникають у період значної активізації процесів росту дітей віком 10-14 років і мають неухильну тенденцію до збільшення. Часто за допомогою звертаються надто пізно, що може з віком призвести до інвалідності. Несвоєчасність діагностики ортопедо-травматологічних патологій призводить до формування значних викривлень хребта, саме тому питання ранньої діагностики захворювань опорно-рухової системи, своєчасного та обґрунтованого вибору методу лікування, а також моніторингу динаміки даної ортопедичної патології є надзвичайно актуальними.

Крім того, у зв'язку з диференційованим рівнем розвитку медичної системи в Україні та в Сумській області зокрема, не всі адміністративні райони достатньо забезпечені кваліфікованими кадрами ортопедичного профілю, належною матеріально-технічною базою, що, у свою чергу, викликає труднощі в первинній діагностиці, належному лікуванні та профілактичних заходах, спрямованих на подолання захворюваності на ортопедо-травматологічні патології [1].

**Мета дослідження.** Провести типологію адміністративних районів Сумської області за рівнем захворюваності на ортопедо-травматологічні патології серед дитячого населення.

**Матеріал і методи.** Матеріалом дослідження стали дані медичних оглядів, проведених протягом 2008-2011 років у Сумській області серед ді-

тей дошкільного та шкільного віку, а також дані, отримані шляхом аналізу джерел літератури.

Під час діагностики при медичних оглядах були застосовані наступні методи наукових медичних досліджень: клінічний, рентгенологічний, біомеханічний, математико-статистичний. Результати клінічно-діагностичних досліджень піддані процедурі кластерного аналізу, що дозволило згрупувати адміністративні одиниці в типи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як уже вказувалося, протягом 2008-2011 років обстежено дитяче населення Сумської області на наявність ортопедо-травматологічних патологій, зокрема на порушення постави та сколіоз.

**Захворюваність дітей дошкільного віку.** Профілактичний огляд дітей дошкільного віку показав, що рівень захворюваності на порушення постави протягом досліджуваного періоду знизився з 18 до 17,5 %, у той час як захворюваність на сколіоз зросла з 2,1 до 2,4 на 1000 дітей дошкільного віку (рис. 1).

У 2011 р. у регіоні профілактичним оглядом у дітей дошкільного віку виявлено 141 випадок сколіозу і 1026 випадків порушення постави. Показник цих патологій на 1000 дітей відповідно становив 2,4 і 17,5 %. Середній показник по Україні зі сколіозом становить 2,4 %, що відповідає обласному показнику та з порушенням постави становить 13,6 %, що на 3,9 менше обласного показника.

Найвищий показник кількості порушень постави у дітей дошкільного віку спостерігався в Охтирському районі – 40,7 %, порівняно з 2008 р. він знизився на 2,6 %, але порівняно з 2010 р. – зріс на 5,9 %, Липоводолинському районі – 33 %, порівняно з 2010 р. – зростання на 15,6 %. У м. Суми захворюваність на порушення постави зросла на 0,7 % і становила – 23,4 % (табл. 1).

Найнижчі показники виявлення порушень постави у дітей дошкільного віку зафіксовані в Лебединському – 0,7 %, Великописарівському – 1,1 %, Буринському – 3,4 % районах, при середньому обласному показнику – 17,5 %. У Білопільському, Великописарівському та Середино-Будському районах порушень постави в дітей дошкільного віку не виявлено.

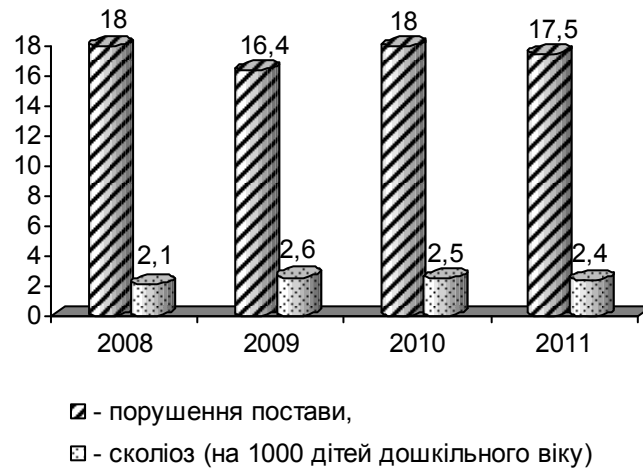


Рис. 1. Динаміка захворюваності дітей дошкільного віку на сколіоз та порушення постави протягом 2008-2011 років у Сумській області

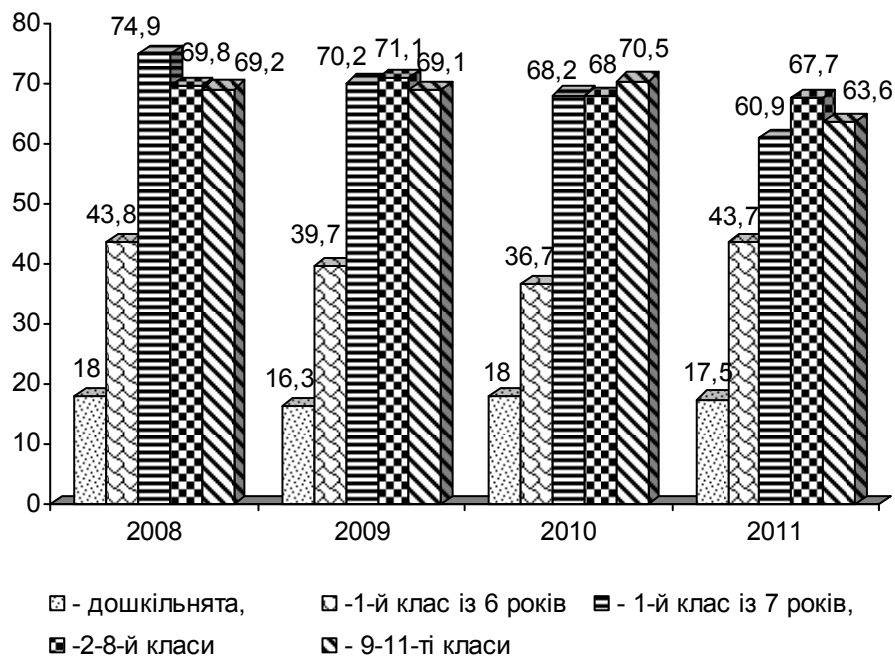


Рис. 2. Динаміка захворюваності на порушення постави серед дітей протягом 2008-2011 років у Сумській області (%)

Сколіоз хребта в дітей дошкільного віку не виявлено в Білопільському, Великописарівському та Середино-Будському районах. У той же час у Липоводолинському районі показник виявлення сколіозу в дітей дошкільного віку становить 16,7 %, що на 13,8 % більше середньообласного показника, Недригайлівському районі – 11,3 %, м. Суми – 3,9 %.

На нашу думку, низьке виявлення сколіозів і порушень постави в дітей дошкільного віку в окремих районах пов'язано з недостатньою підготовкою фахівців із дитячої ортопедії і травматології та проведенням огляду дітей фахівцями суміжних спеціальностей (хірург, педіатр). Так, у Білопільському, Буринському, Великописарівському, Середино-Будському та Лебединському районах показники виявлення порушень постави

залишаються на низькому рівні, що пов'язано з недостатньою підготовкою з дитячої ортопедії фахівців вищеназваних районів. У той же час високі показники в Охтирському, Недригайлівському та Липоводолинському районах відповідають гіпердіагностичі показників даної патології.

**Захворюваність дітей шкільного віку.** Аналіз даних щодо розповсюдженості порушень постави у дітей цієї вікової групи за досліджуваний період показав деяке зниження захворюваності у 2011 р. (67,7 %) відносно 2008 р. (69,8 %). Також рівень захворюваності на дану патологію в області є нижчим від середньоукраїнського показника (70,4 %). Порівнюючи поширення захворюваності на порушення постави серед різних дитячих вікових категорій, фіксується зростання рівня захворюваності, яке є особливо стрімким у

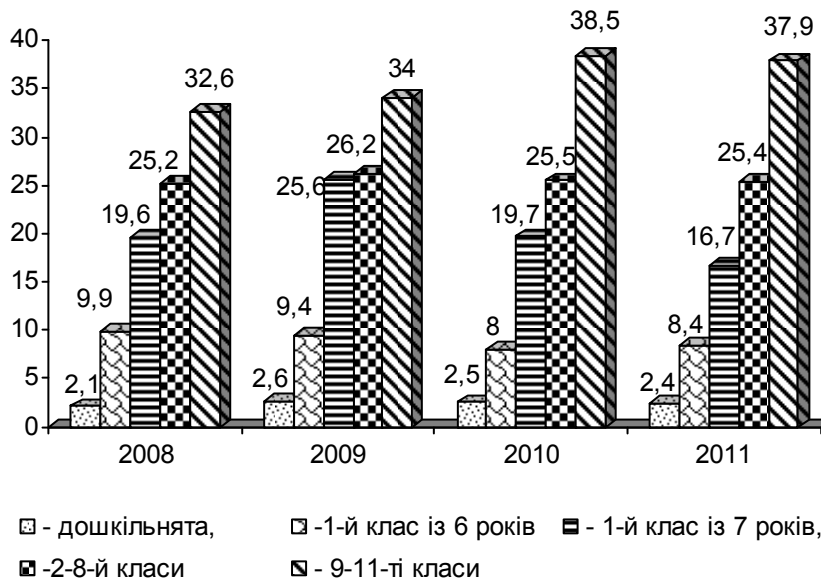


Рис. 3. Динаміка захворюваності на сколіоз серед дітей протягом 2008-2011 років у Сумській області (%)



Рис. 4. Динаміка зростання та поширення сколіозу в учнів 9-11-х класів

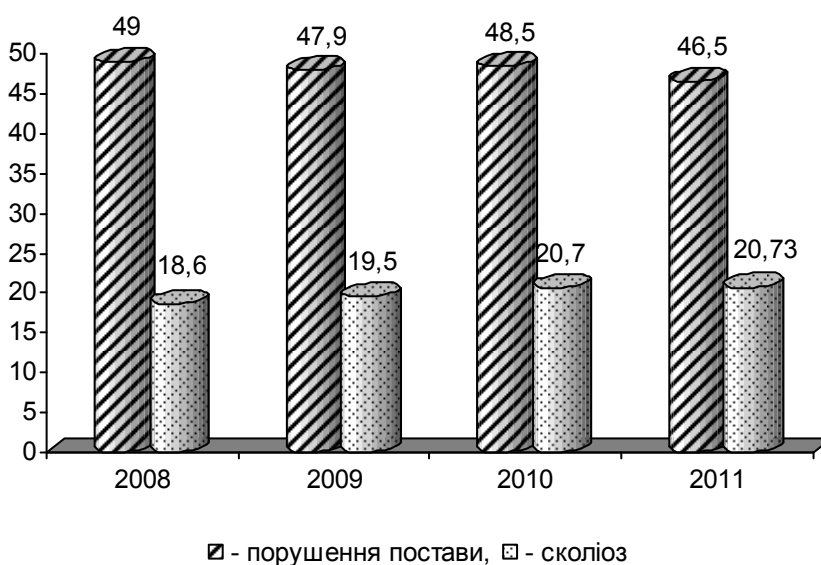


Рис. 5. Динаміка захворюваності дітей сільської місцевості на сколіоз та порушення постави протягом 2008-2011 років у Сумській області (%)

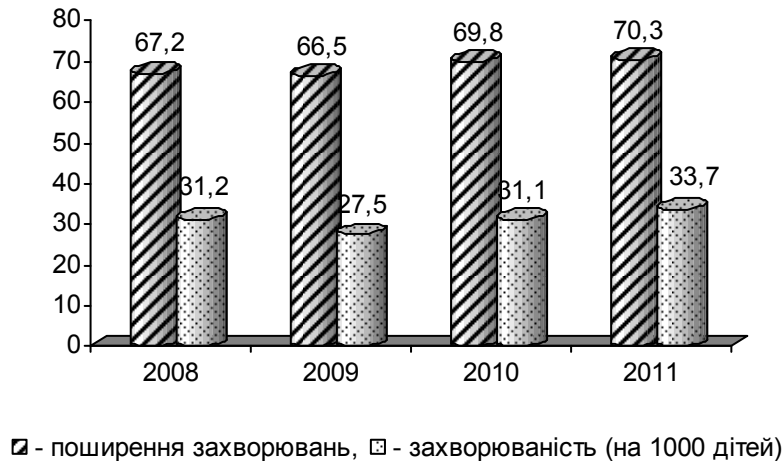


Рис. 6. Динаміка поширеності захворювань та захворюваності дітей на кістково-м'язові хвороби протягом 2008-2011 років у Сумській області

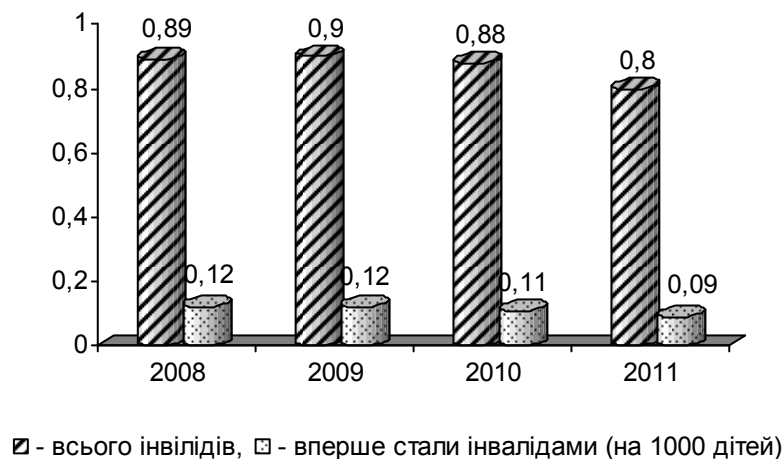


Рис. 7. Інвалідність у дітей внаслідок захворювань кістково-м'язової системи протягом 2008-2011 років у Сумській області

першокласників-семирічок. У 2011 р. найвищий показник зафіксований у групі 2-8-х класів. Також досить високий рівень захворюваності мають учні 9-11-х класів (рис. 2).

Медичним профілактичним оглядом школярів, проведеним у 2011 р., встановлено, що найвищий показник чисельності дітей шкільного віку з порушеннями постави мають Шосткинський – 93,2 %, Недригайлівський – 92,4 (зростання проти 2010 р. 7,6 %) та Роменський райони – 89,9 (зростання 20,3 %). Найнижчий показник чисельності порушень постави в учнів 2-8-х класів мають діти молодшого та середнього шкільного віку Середино-Будського (4,5 %) та Липоводолинського (28,8 %) районів, де, порівняно з 2010 р., зустрічальність даного виду патологій опорно-рухової системи зменшилася відповідно на 4,7 та 7,1 %.

В Україні у 2011 р. середній показник захворюваності дітей молодшого та середнього шкільного віку на сколіоз становив 27,6 %, а в Сумсь-

кій області – 25,4 %. Аналіз захворюваності на сколіоз серед дітей різних вікових груп показала, що найвищі показники характерні для учнів 9-11-х класів, у той час як у першокласників спостерігається зниження на цей вид патологій опорно-рухової системи (рис. 3).

Найвищий показник виявлення даного захворювання у школярів вікової групи 9-11-х класів зафіксовано у Великописарівському – 48,1 % та Ямпільському районах – 45,3 %, хоча порівняно з 2010 р. зафіксовано його зменшення відповідно на 2,4 % і 1,3 %. Але в цілому по області, за досліджуваний період, рівень захворюваності на сколіоз серед учнів 9-11-х класів зріс на 5,3 %, хоча й став дещо нижчим порівняно з 2010 р. (рис. 4).

На дуже низькому рівні показники виявлення сколіозу в дітей шкільного віку в Сумському – 17,5 %, Глухівському – 18,2 % (збільшення на 1,1 %), а особливо Середино-Будському – 7,2 % районах, що в останньому випадку є нижчим від середньообласного показників у 3,5 раза.

Важливе місце в дослідженні посідає проведення профілактичних оглядів дітей сільської місцевості, адже рівень медичного обслуговування в селах помітно нижчий через відсутність спеціалізованих структурних підрозділів у системі сільської охорони здоров'я, лікарів ортопедо-травматологічного профілю, слабку матеріально-технічну базу.

Аналіз результатів профілактичних оглядів (2007-2011 рр.) сільських дітей віком від 0 до 17 років дав можливість встановити, що протягом досліджуваного періоду рівень захворюваності дітей сільської місцевості на порушення постави скоротився на 2,5 %, у той час як захворюваність на сколіоз зросла на 2,1 % (рис. 5).

У 2011 р. у сільських дітей профілактичним медичним оглядом виявлено 2130 випадків порушень постави, що на 167 випадків менше, ніж у 2010 р., і 949 випадків сколіозу, що на 32 випадки менше показника 2010 р. У перерахунку на 1000 дітей показник порушень постави зменшився з 48,48 % до 46,54 %, а сколіозу збільшився з 20,70 % до 20,73 % при середньому показнику по Україні відповідно 37,2 % та 19,6 %. Загальнообласний показник виявлення порушень постави на 9,34 більше за середньоукраїнський, а сколіозу – на 1,1 % більше відповідного показника по Україні.

Найбільшу кількість порушень постави у дітей сільської місцевості зафіксовано в Шосткинському – 95,51 %, Недригайлівському – 80,9 % та Ямпільському районах – 75,0 %. Найнижчі показники виявлення порушення постави відзначено в Білопільському – 27,57 %, Середино-Будському – 7,63 % та Липоводолинському районах – 17,49 %.

Найбільше виявлення дітей сільської місцевості зі сколіозом хребта відмічено в Ямпільському – 54,76 %, Тростянецькому – 49,15 % та Шосткинському районах – 47,34 %. На низькому рівні показники виявлення сколіозу сільських дітей відзначаються в Охтирському – 10,85%, Липоводолинському – 10,22 % та Середино-Будському районах – 4,36 %. Низьке виявлення порушень постави і сколіозів як серед дітей сільської місцевості, так і дітей шкільного віку взагалі в Білопільському, Липоводолинському, Середино-Будському та Охтирському районах відповідає недостатньому належному їх обстеженню фахівцями.

Також наше дослідження включало аналіз захворюваності дитячого населення на кістково-м'язові хвороби. Показник поширеності захворювань кістково-м'язової системи в Сумській області на 1000 дитячого населення збільшився з 69,76 % до 70,32 %, що на 15,88 % менше загальноукраїнського показника (86,2 %). Однак показник захворюваності на 1000 дитячого населення по області збільшився з 31,12 % до 33,71 %, що на 2,75 більше показника по Україні (30,96 %) (рис. 6). Найвищий показник поширеності захворювань кістково-м'язової системи у

дітей зареєстрований у Буринському – 153,24 %, Роменському – 120,63 %, Тростянецькому районах – 116,32 %, що є негативною тенденцією, оскільки порівняно з 2010 р. цей показник зріс.

Найвищі показники захворюваності відзначаються у Путивльському – 61,95 %, Глухівському – 60,2 % та Роменському – 54,61 % районах. Тут також спостерігається зростання рівня захворюваності порівняно з минулими роками.

Найменша поширеність і дитяча захворюваність кістково-м'язової системи у 2011 р. зареєстрована в Середино-Будському районі відповідно – 31,91 % та 13,54 % (при середньообласному показнику 70,3 % та 33,7 %), Ямпільському районі – де захворюваність становить лише 6,8 %, та Сумському районі – 15,4 %, відповідає недостатній увазі при огляді дітей фахівцями цих районів на виявлення захворювань кістково-м'язової системи.

Одним із показників стану здоров'я населення, якості лікування та соціально-економічного розвитку суспільства в цілому є вихід населення на інвалідність. У 2011 р. по області зареєстровано 147 випадків інвалідності в дітей внаслідок захворювань кістково-м'язової системи, що на 18 випадків менше 2010 р. Питома вага до всіх інвалідів області зменшилася із 4,70 до 4,22 %. Показник інвалідності на 1000 дітей зменшився із 0,88 до 0,80 % і він також менше показника по Україні на 0,1 (0,9 %). Позитивним моментом є зниження інвалідності протягом досліджуваного періоду. Первинний вихід на інвалідність у 2011 р., як в абсолютних числах, так і в перерахунку на 1000 дитячого населення, порівняно з 2010 р., дещо зменшився і становить 17 випадків проти 21 в абсолютному виразі, або 0,09 %, що нижче за середньоукраїнський показник (0,14) (рис. 7).

Спостерігається зменшення первинного виходу на інвалідність у м. Суми із восьми до шести випадків, Кролевецькому і Шосткинському районах по три випадки, у Глухівському районі – 2 випадки. В 11 районах Сумської області виходу на первинну інвалідність не зареєстровано.

Дослідивши загальний рівень захворюваності дитячого населення Сумської області на ортопедо-травматологічні патології, нами виконано типізацію адміністративних районів за цим показником прийомом кластерного аналізу. Він дозволяє групувати об'єкти за подібністю певних явищ, у нашому випадку – захворюваності дитячого населення на названі патології. Для виділення типів адміністративних районів застосовано 10 показників, наведених у таблиці.

Головним результатом використання кластерного аналізу є визначення спільних тенденцій розвитку для різних територіальних одиниць. З прогнозною метою кластери ідентифікують за рівнем розвитку. Тому, типізація районів за допомогою математичних методів, зокрема кластерного аналізу, дозволить об'єктивно відобразити відмінності в рівні захворюваності дитячого на-

Таблиця

## Показники захворюваності дитячого населення Сумської області на ортопедо-травматологічні патології, станом на 01 січня 2011 р. (на 1000 населення відповідної вікової групи)

Райони	Діти дошкільного віку		Діти шкільного віку (2-8-мі класи)		Виявлено профілактичними оглядами сільських дітей віком 0-17 років		Хвороби кістково-м'язової системи у дітей віком 0-17 років		Інвалідність у дітей віком 0-17 років внаслідок захворювань кістково-м'язової системи	
	з порушенням осанки	зі сколіозом	з порушенням осанки	зі сколіозом	з порушенням осанки	зі сколіозом	поширеність	захворюваність	всього дітей-інвалідів	вперше стали інвалідами
м. Суми	23,4	3,9	64,5	20,9	53,83	18,63	52,57	34,06	0,84	0,4
Білопільський	–	–	51,8	22,5	27,57	14,38	90,63	34,29	0,49	–
Буринський	3,1	0,8	79,2	27,3	47,64	21,27	153,24	40,17	0,68	0,23
В.Писарівський	1,1	–	58,5	48,1	37,97	28,34	49,35	26,48	0,90	–
Глухівський	7,2	4,0	54,7	18,2	43,62	26,25	92,78	60,20	0,95	0,21
Конотопський	16,3	2,1	73,3	26,9	64,78	17,29	44,48	25,43	0,82	–
Краснопільський	13,3	2,7	67,7	26,4	53,93	19,21	78,77	33,02	–	–
Кролевецький	–	0,5	86,4	29,5	31,66	11,61	86,46	39,90	0,81	0,49
Лебединський	0,7	0,4	58,8	38,0	47,98	29,06	63,31	17,62	0,50	–
Л.Долінський	33,4	16,7	28,8	24,6	17,43	10,22	117,56	46,18	0,57	–
Недригайлівський	22,5	18,3	92,4	36,7	80,90	42,71	43,93	18,93	0,76	–
Охтирський	40,7	0,4	63,4	32,0	28,75	10,85	76,97	19,82	0,96	0,08
Путівський	20,0	0,8	64,5	19,0	47,85	17,79	91,12	61,95	1,06	–
Роменський	19,2	0,2	89,9	21,2	55,47	12,20	120,63	54,61	0,96	–
С.Будський	–	–	4,5	7,2	7,63	4,36	31,91	13,54	1,61	–
Сумський	6,4	1,9	52,4	17,5	35,53	13,56	21,45	15,54	0,95	–
Тростянецький	15,4	2,6	63,9	37,1	56,91	49,15	116,32	47,39	0,50	0,17
Шосткинський	17,7	2,3	93,2	29,8	95,51	47,34	71,17	35,38	0,91	0,21
Ямпільський	12,6	1,7	71,8	45,3	75,00	54,76	43,99	6,80	0,49	–
Всього по області	17,5	2,4	67,7	25,4	46,54	20,73	70,38	33,71	0,80	0,09

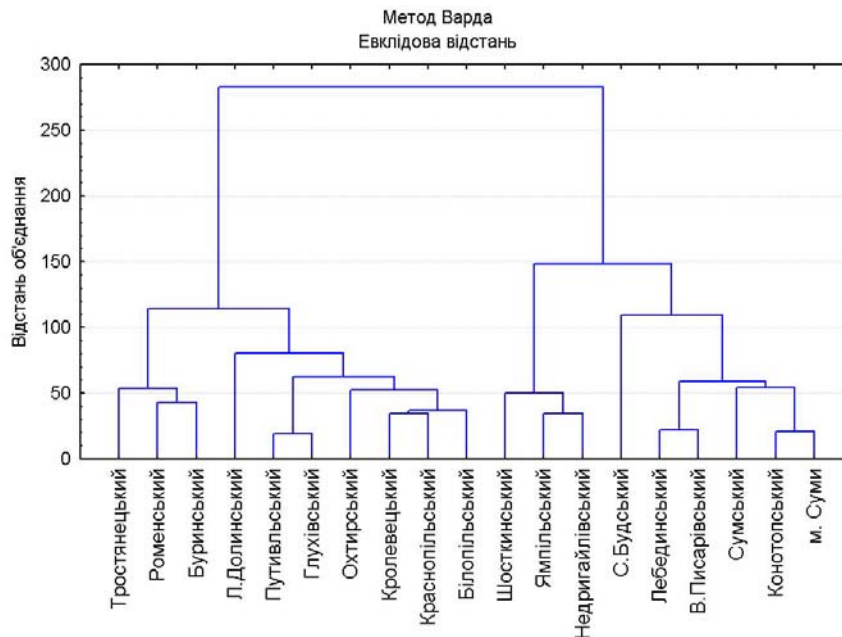


Рис. 8. Дендрограма кластеризації адміністративних районів Сумської області за рівнем захворюваності дитячого населення на ортопедо-травматологічні патології

селення на ортопедо-травматологічні патології. Результат кластеризації візуалізовано у вигляді дендрограми (рис. 8).

У результаті кластеризації було виділено два типи адміністративних районів Сумської області за рівнем захворюваності дитячого населення на ортопедо-травматологічні патології.

До *першого типу* віднесено адміністративні одиниці, в яких більшість показників захворюваності нижче або близькі до середньообласних: Шосткинський, Ямпільський, Недригайлівський, Середино-Будський, Лебединський, Великописарівський, Сумський, Конотопський райони та м. Суми (як окрема територіальна одиниця). Наприклад, у Сумському районі всі показники захворюваності нижче (краще) від середньообласних. До *другого типу* належать Тростянецький, Роменський, Буринський, Липоводолинський, Путивльський, Глухівський, Охтирський, Кролевецький, Краснопілльський та Білопілльський райони. Для цих районів характерні високі (найгірші) показники захворюваності на ту чи іншу патологію. Наприклад, у Тростянецькому районі майже всі показники перевищують середньообласні.

### Висновки

1. Проведене дослідження дало можливість проаналізувати рівень захворюваності дитячого населення Сумської області на ортопедо-травматологічні патології за останні роки. Визначено райони з найнижчим виявленням даних нозологій та з високим рівнем захворюваності.

2. Встановлено, що значні недоліки в наданні ортопедо-травматологічної допомоги дитячому населенню сільських районів Сумської області зумовлені відсутністю спеціалізованих структурних підрозділів у системі сільської охорони здоров'я.

3. Основними причинами захворювань опорно-рухової системи серед дітей є: недорозвинута мережа спеціалізованих відділень і кабінетів амбулаторного прийому, недостатня кваліфікація лікарського персоналу і середніх медпрацівників, низький рівень матеріально-технічної бази дитячої ортопедо-травматологічної служби України, незадовільний стан реабілітаційного етапу лікування.

4. Виділення типів адміністративних районів Сумської області дало можливість встановити рівень захворюваності дитячого населення на ортопедо-травматологічні патології в розрізі адміністративних одиниць. Виконана типізація може бути використана при розробці та впровадженні комплексної методики надання ортопедичної допомоги дитячим контингентам віддалених районів для раннього виявлення, профілактики та диспансеризації хворих з порушеннями постави та сколіозом. Виявлення територій і факторів ризику, а також типізація районів за критеріями поширеності ортопедо-травматологічних патологій є пріоритетними завданнями превентивної ортопедії та повинно забезпечувати не тільки отримання первинної медичної допомоги, а й активне залучення хворих до лікування, реабілітації та профілактики.

5. За даними розповсюдженості хвороб опорно-рухової системи в області можна спрогнозувати, яка кількість дітей потребує того чи іншого виду медичної допомоги ортопедичного профілю.

**Перспективи подальших досліджень.** Комплексний підхід до активного виявлення та лікування дітей на ортопедо-травматологічні патології дасть можливість знизити рівень захворюваності та подальшої інвалідизації дорослого працездатного населення.



## Література

1. Аналіз стану дитячої ортопедо-травматологічної допомоги дітям Сумської області за 2011 рік: Звіт обласного управління охорони здоров'я / За ред. О.Г. Біденко. – Суми, 2012. – 11 с.
2. Бубела О.Ю. Формування правильної постави у дітей молодшого шкільного віку в домашніх умовах // Сучасні проблеми розвитку теорії і методики гімнастики : зб. наук. матеріалів кафедри теорії і методики гімнастики ЛДІФК. – Львів, 2000. – С. 27-29.
3. К вопросу о распространенности нарушений осанки у школьников / Н.Н. Зиняков, С.Ю. Болдырев, Н.Т. Зиняков [и др.] // Кубан. науч. мед. вестник. – 2009. – № 8. – С. 91-93.
4. Корж Н.А. Сколиотическая болезнь / Н.А. Корж, А.А. Мезенцев // Лікування та діагностика. – 2004. – № 4. – С. 9-16.
5. Сердюк В.В. Асимметрия тела. Сколиоз. Спинальный болевой синдром. Новый взгляд на старую проблему. – Донецк: Издатель А.Ю. Заславский, 2010. – 392 с.
6. Kirienko A. Correction of complex foot deformity in children (5-14 years old). 2nd International Meeting of the A.S.A.M.I.: Abstr. Book. – Rome, 2001. – P. 62-62.

### ТИПИЗАЦІЯ РАЙОНІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ ПО УРОВНЮ ЗАБОЛЕВАЄМОСТІ ДЕТСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ НА ОРТОПЕДО-ТРАВМАТОЛОГІЧЕСЬКІ ПАТОЛОГІЇ

*В.Д. Шишук, А.В. Богданова, А.Г. Біденко, В.А. Бабич*

**Резюме.** В статті проаналізована захворюваність дітей Сумської області на різні ортопедо-травматологічні патології. Розглянуті захворювання порушення осанки та сколіоз за віковими групами. Застосовано кластерний аналіз для типізації адміністративних районів регіону за рівнем захворюваності на ортопедо-травматологічні патології.

**Ключові слова:** типи районів, ортопедо-травматологічні патології, порушення осанки, сколіоз, кластерний аналіз.

### THE TYPIFICATION OF THE SUMY REGION DISTRICTS BASED ON THE LEVEL OF THE MORBIDITY OF CHILDREN'S POPULATION WITH ORTHOPEDIC AND TRAUMATOLOGIC PATHOLOGY

*V.D. Shyshchuk, H.V. Bohdanova, O.H. Bidenko, V.A. Babych*

**Abstract.** The morbidity of children of the Sumy region at the level of various orthopedic and traumatologic pathology was analyzed in the paper. The diseases incidence of a violation of carriage and scoliosis based on age groups were considered. Using the cluster analysis, a typification of the administrative districts of the region based on the level of morbidity in the orthopedic and traumatologic pathology were taken into account.

**Key words:** types of areas of orthopedic and traumatologic pathology, incorrect posture, scoliosis, cluster analysis.

Medical Institute of State University (Sumy)

Рецензент – проф. В.Л. Васюк

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 178-185

Надійшла до редакції 15.11.2012 року

© В.Д. Шишук, Г.В. Богданова, О.Г. Біденко, В.А. Бабич, 2013

УДК 614.2-7:91.528.7

<sup>1</sup>І.Д. Шкробанець, <sup>2</sup>Ю.М. Нечитайло

### ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕОГРАФІЧНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ У ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

<sup>1</sup>Департамент охорони здоров'я та цивільного захисту населення  
Чернівецької обласної державної адміністрації,

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті розглянуті можливості та шляхи застосування в охороні здоров'я просторового аналізу медико-демографічних показників та сучасних географічних інформаційних супутникових технологій, базованих на Інтернет-рішеннях.

**Ключові слова:** просторовий аналіз, географічні інформаційні системи, неврологічна патологія, діти, екстрена медична допомога.

© І.Д. Шкробанець, Ю.М. Нечитайло, 2013

**Вступ.** Географічні інформаційні системи (ГІС) – це сучасні комп'ютерні технології, що дозволяють поєднати модельне зображення території (електронне відображення карт, схем, космо- та аерозображень земної поверхні) з інформацією статистичного типу (різноманітні табличні дані, списки, економічні показники тощо). Під ГІС також розуміють систему управління просторовими даними та асоційованими з ними атрибутами, що забезпечує можливість використання, збереження, редагування, аналізу та відображення географічних даних [2, 3]. Другий напрямок розвитку ГІС – спільне і широке використання даних визначення високоточного глобального розташування (позиціонування) того чи іншого об'єкта, отриманих за допомогою географічних систем позиціонування (GPS) [2]. Ці системи уже зараз набули широкого розповсюдження в морській навігації, повітроплаванні, геодезії, автоперевезеннях, туристичній галузі тощо. Застосування ж обох напрямків (супутникової картографії та супутникового позиціонування об'єктів) у сполученні утворює могутній інструмент високоточної, актуальної (аж до режиму реального часу), постійно оновлюваної, об'єктивної і щільно насиченої територіальної інформації, яку можна використовувати практично скрізь [4, 6]. Створення супутникової системи точної навігації та розробка фотографічних карт призвели до широкого застосування навігаторів та приладів географічного позиціонування. Карти і поєднаний з ними аналітичний інструмент (комп'ютерна програма) створюють ГІС і можуть бути дуже корисними для науково обґрунтованої обробки зібраних даних із визначеного місця [2, 4, 7].

У Чернівецькій області вперше ця технологія використана з метою моделювання туристично – рекреаційного комплексу засобами ГІС співробітниками Чернівецького національного університету ім.Ю.Федьковича [6]. Соціальна інфраструктура регіону та рівень її розвитку сприяє розбудові об'єктів індустрії відпочинку і лікування. Чернівецька область має значну кількість структурних компонентів рекреаційних ресурсів та є

рекреаційним регіоном багатопрофільного літнього і зимового, гірськоспортивного, масового пізнавально-оздоровчого відпочинку та бальнеологічного лікування.

Застосування ГІС є ефективним у різноманітних предметних областях, де важливі знання про взаємне розташування та форму об'єктів у просторі (екологія, сільське господарство, управління природними ресурсами, комунікації, містобудування тощо), у тому числі і в охороні здоров'я [5, 8]. Так, канадські аналітики медико-демографічних даних використовували картографічне програмне забезпечення, і дійшли висновку, що в охороні здоров'я воно є високоефективним [9].

**Мета дослідження.** Вивчити можливості та перспективи застосування ГІС у охороні здоров'я в Чернівецькій області.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети проаналізовано дані медико-демографічної статистики та результати власного дослідження на основі анкетування неврологічної служби Чернівецької області. Супутникові знімки та картографічні дані використовувалися з відкритих Інтернет-джерел: пошукових систем Яндекс та Google. Позиціонування точок земної поверхні виконувалося за допомогою навігатора iXtone GP35d та карт iGO 8.3 у градусах за кутовими показниками – північною широтою та східною довготою. Застосовано дескриптивний дизайн дослідження. Усі отримані дані формалізували та уводили в розроблену автоматизовану базу даних. Статистичну обробку результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики [1] та кореляційного аналізу із використанням пакета комп'ютерних програм Statistica 6.0 for Windows та QuattroPro 12.0 for Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стюдента –  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Ми вивчили можливість практичного використання різних варіантів ГІС-аналізу з різним масштабом карт. Як перший приклад була взята поширеність неврологічних захворювань у дітей у



Рис. 1. Поширеність захворювань нервової системи у дітей по районах Чернівецької області (картосхема)

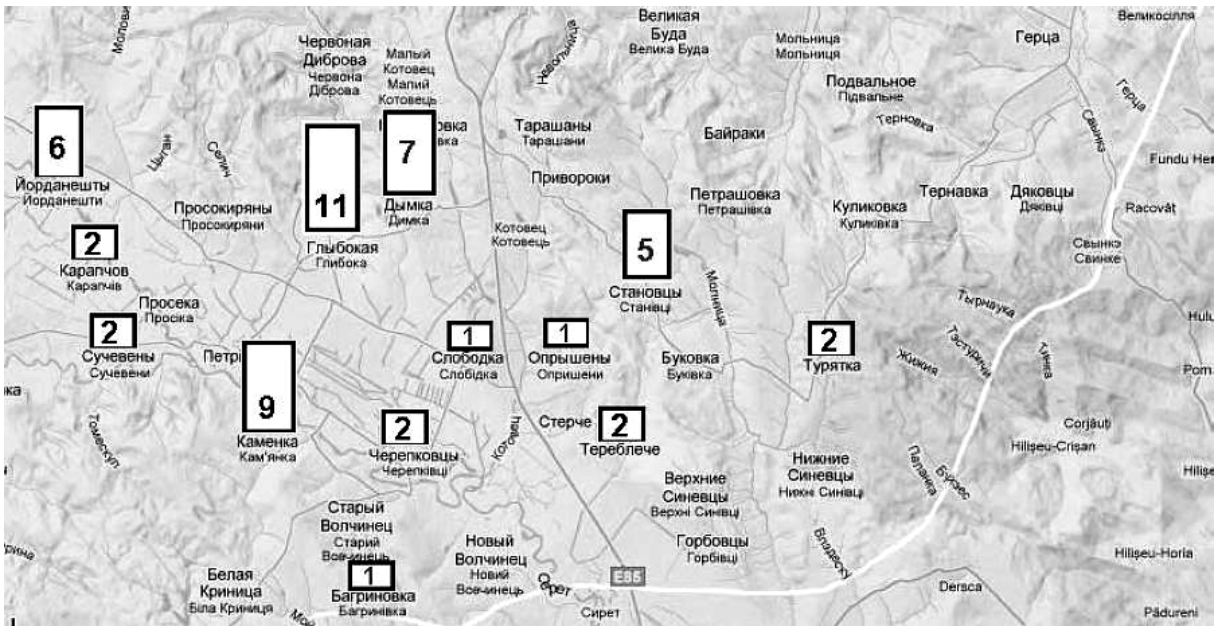


Рис. 2. Просторовий розподіл випадків інвалідності при захворюваннях нервової системи у дітей (Глибоцький район) (ландшафтна карта, Google)

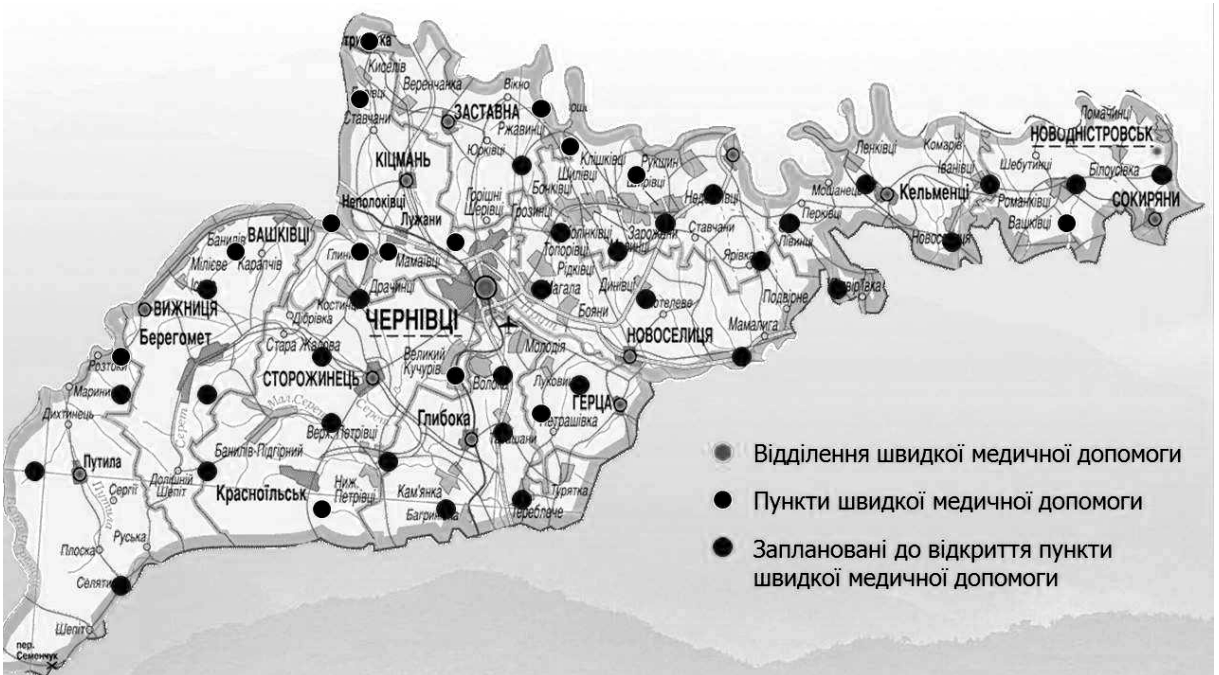


Рис. 3. Розташування структурних одиниць швидкої медичної допомоги на території Чернівецької області

межах області. Табличні дані не є наочними, а річні коливання показників перешкоджають виявленню закономірностей. У таких випадках графічні дані сприяють встановленню певних особливостей інформації. Для ГІС аналізу за одиницю відображення було взято окремі райони області. Показники поширеності за два роки усереднювалися і агломеровані дані наносилися на карту області (рис.1). Графічні дані демонструють значну різницю між рівнинною сільськогосподарською частиною області та підгірною ліською частиною. Така закономірність може бути пов'язана із забрудненням ґрунтів та вод рівнинної частини області пестицидами.

Інший масштаб було використано для аналізу частоти випадків інвалідності від неврологіч-

них захворювань. Ми проаналізували їх у межах одного району – Глибоцького (рис.2). Просторовий розподіл нерівномірний, значно виділяються окремі населені пункти, в яких кількість випадків у декілька разів більша, ніж у сусідніх із ними поселеннях. Розташовані ці пункти переважно в низинній частині, вздовж річки Сирет та її приток. Формалізовані показники підтверджують таку асоціацію – коефіцієнт кореляції Спірмена між частотою випадків та їх ландшафтним розташуванням вказує на їх позитивний зв'язок ( $R=0,53, p<0,05$ ).

Виходячи з наявної зараз інформації і відслідковуючи сучасні тенденції розвитку геоінформаційних систем і технологій, можна говорити про широкі можливості застосування їх у сфері

охорони здоров'я, намітити деякі риси майбутніх прикладних географічних інформаційних систем. Поєднання можливостей ГІС, GPS та Інтернету складає могутній напрямок розвитку просторової інформації, нових технологій, раціонального планування медичної допомоги та медичних послуг.

Розвиток ГІС технологій у охороні здоров'я тісно пов'язаний і з реформуванням галузі. Так, у 2013 році вступає у дію закон України "Про екстрену медичну допомогу". У Чернівецькій області буде проводитися перебудова системи екстреної медичної допомоги зі створенням потужного диспетчерського центру та 29 нових пунктів швидкої медичної допомоги. Вибір цих пунктів тісно пов'язаний із географічними координатами розподілу населення області, шляхами сполучення, часом, необхідним для забезпечення своєчасного прибуття медичної бригади на виклик. Раціональний підхід у вирішенні цих питань можливий тільки із застосуванням точних географічних карт та елементів ГІС (рис. 3).

Необхідним елементом ефективного функціонування цього напрямку розглядається і впровадження GPS навігаторів на машинах швидкої медичної допомоги. Це дасть можливість отримувати актуальні дані про знаходження кожного автомобіля, а щоденна реєстрація маршрутів руху унеможливить відхилення з нецільовим використанням транспорту. З іншого боку, навігатори полегшать роботу водіїв швидкої допомоги з прокладання маршруту, знаходження відповідної адреси пацієнта.

Таким чином, сучасні технології просторового аналізу на основі ГІС знаходять все більше місця у впровадженні їх у практику охорони здоров'я.

#### Висновки

1. Сучасне комп'ютерне оснащення з доступом до мережі Інтернет дозволяє використовувати географічні інформаційні системи для просторового аналізу медико-статистичних даних.

2. Для ефективного аналізу необхідно забезпечити наявність персональних даних пацієнта про його місце проживання.

3. Географічні інформаційні система створює розширені умови для вивчення впливу екологічних факторів на показники здоров'я населення.

4. Застосування ГІС технологій є важливим елементом у реформуванні служби екстреної медичної допомоги.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним при подальших дослідженнях є проведення аналізу ефективності застосування ГІС систем та обґрунтування механізму ухвалення управлінських рішень на цій основі.

#### Література

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Застосування об'єктно-реляційного підходу для вирішення задачі локалізації точки у геоінформаційних базах даних / С.В. Ленков, О.Г. Міхно, В.М. Камінський, О.В. Кравчук // Зб. наук. праць Нац. техн. ун-ту України „Київський політехнічний інститут”. – К., 2005. – С. 37-41.
3. Камінський В. М. Про структури даних геоінформаційних баз / В.М. Камінський // Вісн. Черкас. держ. технол. ун-ту. – Спецвипуск, 2006. – С. 18-20.
4. Особливості використання вітчизняних цифрових карт у сучасних географічних інформаційних системах / П.П. Кулябко, О.Г. Міхно, В.О. Осипа [та ін.] // Вісн. Київ. нац. ун-ту ім. Тараса Шевченка. – 2003. – № 7. – С. 176-179.
5. Таралло В.Л. Геноегеографические параметры здоровья населения / В.Л. Таралло // Вісн. наук. досліджень. – 1997. – № 2-3. – С. 8-14.
6. Явкін В.Г. Моделювання туристично-рекреаційного комплексу засобами ГІС [Електронний ресурс] / В.Г. Явкін, С.В. Матецук. – Чернівці: ЧНУ, 2007. <http://www.pryroda.gov.ua/ua/index.php?newsid=743>.
7. A method for modelling GP practice level deprivation scores using GIS / M. Strong, R. Maheswaran, T. Pearson [et al.] // Int. J. Health Geographics. – 2007. – № 6. – С. 38-44.
8. Dredger S.M. Using participatory design to develop (public) health decision support systems through GIS / S.M. Dredger, A. Kothari, J. Morrison // Int. J. Health Geographics. – 2007. – Vol. 6. – P. 53-64.
9. Zandbergen P.A. Error and bias in determining exposure potential of children at school locations using proximity-based GIS techniques / P.A. Zandbergen, J.W. Green // Environ Health Perspect. – 2007. – Vol. 115. – P. 1363-370.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

*И.Д. Шкробанец, Ю.Н. Нечитайло*

**Резюме.** В статье рассмотрены возможности и пути применения в здравоохранении пространственного анализа за медико-демографических показателей и современных географических информационных спутниковых технологий, базированных на Интернет-решениях.

**Ключевые слова:** пространственный анализ, географические информационные системы, неврологическая патология, дети, экстренная медицинская помощь.

**PROSPECTS OF USING GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS IN PUBLIC  
HEALTH PROTECTION**

*I.D. Shkrobanets, Y.N. Nechytailo*

**Abstract.** The paper considers possibilities and ways of applying a spatial analysis of the medicodemographic indices and modern geographical information satellite technologies in public health service based on the Internet decisions.

**Keywords:** spatial analysis, geographical information systems, neurological pathology, children, emergency service.

Department of Health Care and Civil Protection of the Population  
of the Chernivtsi Regional State Administration,  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Л. Таралло

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 185-189

Надійшла до редакції 12.12.2012 року

# Епідеміологічні дослідження

УДК 616.98:579.882.11

*М.Р. Анфілова*

## КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОГО ПЕРЕБІГУ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ХЛАМІДІОЗУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У роботі вивчалися сучасні клінічно-епідеміологічні особливості уrogenітального хламідіозу, стан захворюваності, її структура, динаміка та регіональні особливості. Встановлено, що основу захворюваності на уrogenітальний хламідіоз складають особи найбільш репродуктивного віку (20-34 роки), чоловічої статі, основною причиною звернення яких до лікувального закладу є випадковий незахищений статевий контакт. Таким чином, існує необхідність розробки та впровадження у повсякденну практику лікарів спеці-

ально розроблених програм консультування в галузі інфекцій, що передаються статевим шляхом (ППСШ), які успішно застосовують за кордоном упродовж останніх десятиріч і за допомогою яких вдалося досягти зниження захворюваності на негонококові уретрити в 4-5 разів.

**Ключові слова:** хламідіоз, епідеміологія, клінічні особливості, структура захворюваності.

**Вступ.** Хламідійна інфекція представляє собою достатньо різноманітну групу захворювань і є однією з найрозповсюдженіших інфекцій, які мають серйозні медико-соціальні наслідки для людини [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно інфікується *S. Trachomatis* статевим шляхом близько 90 млн осіб. В економічно розвинених країнах третина населення впродовж життя 2-3 рази інфікується *S. Trachomatis* [6]. У США хламідія викликає 4 млн. нових випадків хламідіозу та відповідальна за 25-50 % випадків запальних захворювань органів малого таза. В Європі близько 600 тис. випадків сальпінгіту оцінено як наслідок інфекції *S. Trachomatis*, що призводять до неплідності у 25 %. Неухильне зростання захворюваності в США та Європі пояснюють впровадженням скринінгу хламідійної інфекції, використанням чутливих методів діагностики, таких, як ампліфікація нуклеїнових кислот, а також більш повною реєстрацією нових випадків [9]. Разом з тим, наприклад, у Російській Федерації захворюваність на уrogenітальний хламідіоз на 100 тис. населення в 2001 р. склала 121,5, у 2002 р. – 107,4, у 2003 р. – 101,0. Однак ці цифри швидше відображають неповну реєстрацію захворювання, ніж реальну захворюваність по країні. Серед соціальних причин зростання хламідіозу в країнах пострадянського простору фахівці виділяють несприятливі соціально-економічні умови, недостатню інформованість населення про шляхи передачі інфекції, незнання методів і засобів профілактики зараження [7, 13].

Останніми роками в Україні щорічно реєструють до 40 тис. випадків уrogenітального хламідіозу. Оскільки випадки уrogenітальної хламідійної інфекції не підлягають обов'язковій реєстрації в органах охорони здоров'я, точні епідеміологічні дані щодо розповсюдженості цих захворю-

вань до теперішнього часу надаються лише вибірково. Водночас кількість нерозпізнаних випадків хламідійної інфекції продовжує залишатися високим внаслідок того, що більшість інфікованих не усвідомлюють цього.

Розповсюдженість хламідійної інфекції серед сексуально активних жінок-підлітків перевищує 10 %, а серед жінок молодого віку – 5 %. У 15-40 % жінок із хламідійною інфекцією шийки матки розвиваються запальні захворювання органів малого таза, а 60-70 % дітей, народжених від матерів з активною інфекцією, стають інфікованими, у 50 % з них розвивається кон'юнктивіт, а в 10-20 % – пневмонія [11]. Розповсюдженість хламідійної інфекції серед чоловіків, які звертаються до клініки з приводу ППСШ, становить 15-20 %. Встановлено, що *S. Trachomatis* є найбільш частою причиною епідидиміту в чоловіків, молодших за 35 років [8, 9].

Значення хламідійної інфекції в інфекційній патології визначається її тривалою персистувальною дією, поступовим дрібно вогнищевим ураженням тканин, органів та систем людини [10]. У більшості випадків перебіг захворювання безсимптомний або з незначними клінічними проявами, що в більшості випадків не дозволяє визначити час інфікування [2]. В'язий перебіг хламідіозу призводить до пізнього звернення до лікаря, або до випадкового встановлення діагнозу під час вагітності в жінок, а в чоловіків при обстеженні їх як сексуальних партнерів. Тому, не випадково при хламідіозі спостерігають часті рецидиви та реінфекції, які визначають не тільки розповсюдження інфекції, а й появу персистувальних та ускладнених форм захворювання [11]. Таким чином, уrogenітальний хламідіоз є хронічним захворюванням, яке викликає та підтримує постійні та м'які запальні явища в сечостатевих органах. Окрім місцевих уражень слизових сечо-

статевого тракту, хламідії здатні розповсюджуватися інтраканалікулярно, викликати запальний процес в ендометрії, маткових трубах, яєчниках, очеревині, а при генералізації захворювання – менінгоенцефаліти, що призводять до тяжких ускладнень [12]. Хламідії, які знаходяться в органах сечостатевої системи та викликають місцеві запальні захворювання, є також збудниками різних екстрагенітальних уражень: офтальмохламідіозу, пневмонії, ураження суглобів (хвороба Рейтера), внутрішнього вуха (кохлеарний неврит, вестибулярного апарату), перигепатиту (синдром Фітца-Хью-Куртиса), периспленіту, перинефриту в поєднанні з сальпінгітом та пельвіоперитонітом [9]. Також є наукові дані про етіологічну та суттєву роль хламідій у патогенезі захворювань серцево-судинної системи – атеросклерозу та інфаркту міокарда [10].

Отже, наслідками хламідійної інфекції в жінок можуть бути: розвиток неплідності, ектопічної вагітності, патології вагітності, інфікування новонароджених та розвиток у них різноманітних ускладнень [3, 8], а в чоловіків – простатитів, орхітів, епідидимітів та порушення фертильності [4]. Також доведено, що хламідії є етіологічними агентами цілого ряду екстрагенітальних захворювань, які характеризуються низкою різноманітних клінічних проявів. Усі ці наслідки визначають хламідіоз не тільки медичною, але й соціальною проблемою.

**Мета дослідження.** Вивчити сучасні клінічно-епідеміологічні особливості урогенітального хламідіозу, стан та структуру його захворюваності.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз карт амбулаторних та стаціонарних хворих на урогенітальний хламідіоз, а також статистичних звітів Вінницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру за період 2001-2010 років та аналіз отриманих даних.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у 2001 році захворюваність у Вінницькій області на урогенітальний хламідіоз склала 10,5 на 100 тис. населення; у 2002 р. – 17,7; у 2003 р. – 20,6; у 2004 р. – 25,2; у 2005 р. – 19,7; у 2006 р. – 18,5; у 2007 р. – 15,9; у 2008 р. – 12,7; у 2009 р. – 13,6; у 2010 р. – 13,5. Отже, починаючи з 2001 року захворюваність на хламідіоз зростала до 2004 року, а потім почала знижуватися, і з 2008 року залишалася на стабільному рівні. Звичайно, що офіційна статистика не завжди відповідає реально існуючій захворюваності, враховуючи також той факт, що випадки урогенітального хламідіозу не підлягають обов'язковій реєстрації. Таким чином, підвищення або зниження захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом та не підлягають обов'язковій реєстрації, може бути пов'язано зі ступенем активності як лікарів різних спеціальностей – дерматовенерологів, акушер-гінекологів, урологів, так і самих пацієнтів, які страждають від запальних захворювань сечостатевої системи та їх ускладнень. Наприклад, хламідії виявляють у 10 % пацієн-

єнток гінекологічних відділень, у 8 % вагітних, у 30 % жінок, які з'являються на амбулаторний прийом з приводу інфекцій, що передаються статевим шляхом [9].

Традиційно, що захворюваність на негонококові уретрити серед жінок є вищою, ніж серед чоловіків, що пов'язано з цілою низкою різних факторів. В Україні, наприклад, захворюваність на трихомоноз серед жінок вища в 3-5 разів, ніж серед чоловіків, а захворюваність на урогенітальний мікоплазмоз – у 5-8 разів. У Вінницькій області захворюваність на урогенітальний хламідіоз у жінок перевищувала чоловічу в 2001 році всього в 1,3 раза (11,7 на 100 тис. населення проти 9,0), у 2002 році – у 3,9 раза (26,7 проти 6,9), у 2003 р. – вже в 4,6 раза (32 проти 7), у 2004 р. – у 5,3 раза (40 проти 7,5), у 2005 р. – у 3,8 раза (29,8 проти 7,8), у 2006 р. – у 3,6 раза (27,6 проти 7,6), у 2007 р. – у 3,5 (23,7 проти 6,7), у 2008 р. – у 5,2 (20,2 – 3,9), у 2009 р. – у 2,5 (19,1 – 7,4), у 2010 р. – у 4,2 раза (20,8 – 5). Ці співвідношення ще раз підтверджують, що основу захворюваності на урогенітальний хламідіоз складають жінки, що може бути пов'язано з більш частим зверненням жінок до медичної установи, особливо стосовно проблем, пов'язаних з неплідністю.

Захворюваність на негонококові уретрити також завжди була значно вищою серед міських жителів, ніж серед жителів села в декілька разів. Особливо це стосувалось урогенітального хламідіозу, враховуючи його мінімальні клінічні прояви та особливості діагностики. Проте останніми роками, у зв'язку з міграційними та урбаністичними процесами в країні спостерігають тенденцію до незначного співвідношення хворих на урогенітальний хламідіоз – жителів міст та сіл. У 2001 році захворюваність міського населення на урогенітальний хламідіоз перевищувала захворюваність сільського населення всього в 1,2 раза (місто – 28,4 на 100 тис. населення; село – 23,2); у 2002 році – в 1,4 раза (відповідно: 21,2 проти 14,4); у 2003 р. – у 1,9 раза (28,0 – 14,3); у 2004 р. – у 1,7 раза (32,4 – 18,8); у 2005 р. – у 2,5 раза (29,1 – 11,4); у 2006 р. – у 2,6 раза (27,4 – 10,4); у 2007 р. – у 2,1 раза (22,0 – 10,3); у 2008 р. – у 2,3 раза (18,3 – 7,7); у 2009 р. – у 1,08 раза (14,2 – 13,1); у 2010 р. – у 1,2 раза (14,9 – 12,2). На нашу думку, таке співвідношення хворих контингентів населення пов'язано в більшості випадків з неповною реєстрацією захворювання, особливо серед міських жителів, зважаючи на те, що вони мають значно кращий та різнобічний доступ до медичних закладів.

Найбільш поширені хламідійні інфекції серед осіб активного в статевому відношенні віку 20-40 років. Проте в деяких країнах виявлено переважання хламідійної інфекції в осіб молодше 25 років. Так, захворюваність осіб у цьому віці у Великобританії складає 940, у Швеції – 1000, у США – 2500 на 100 тис. населення [6]. В Україні найбільш чисельна вікова група хворих на урогенітальний хламідіоз – від 20 до 35 років, який є

найкращим у репродуктивному плані періодом, коли в сім'ях з'являються перша та друга дитина. У Вінницькій області 30 % хворих (838 випадків захворювання) віком 25-29 років, 26 % (762) – 20-24 роки, 20 % (580) – 30-34 роки, 11 % (315) – 35-39 років, 7 % (218) – 40-59 років, 4 % (126) – 15-19 років, 1 % (28) – до 14 років та 1 % – старші за 60 років. Якщо порівняти динаміку загальної захворюваності по області з віковим контингентом хворих на уrogenітальний хламідіоз, то можна підтвердити, що основу всіх зареєстрованих випадків складають саме особи, віком від 20 до 34 років, захворюваність серед яких повністю відповідає динаміці загальної захворюваності з 2001 по 2010 роки.

Зазвичай уrogenітальний хламідіоз не має специфічних клінічних проявів та патогномічних симптомів, кількість асимптомних випадків інфекції, яка викликається *S. Trachomatis* у молодих чоловіків та жінок сягає до 20 %. Клінічний перебіг уrogenітального хламідіозу достатньо різноманітний, але найчастіше приймає форму підгостру, хронічну або персистувальну [1, 2]. У чоловіків первинно уражається сечовипускний канал, потім інші органи (передміхурова залоза, сім'яні пухирці, придатки яєчок. Найбільш розповсюдженим є первинний хламідійний уретрит, який становить 35-60 % випадків негонококових уретритів у чоловіків. Разом із хламідійним уретритом при належному обстеженні в 46 % осіб виявляють простатит, у 16 % – разом із хламідійним простатитом діагностують і везикуліт. Гострий хламідійний орхіепідидиміт виявляють у 35-56 % хворих чоловіків різного віку. В інфікованих жінок частіше всього уражається канал шийки матки, після чого може виникнути висхідна інфекція, яка захоплює матку, маткові труби, яєчники, а також очеревину. Цервіцит хламідійної етіології визначають у 12-60 % жінок з негонококовими запальними захворюваннями статевих органів [5, 11, 12].

Аналізуючи причини звернення жінок до Вінницького обласного шкірно-венеричного диспансеру, яким виставлено діагноз хламідіоз, можна відзначити, що основною причиною була поява скарг – 47 % випадків, виявлення захворювання, що передається статевим шляхом у партнера (не хламідійної етіології) – 23 %, випадковий незахищений статевий контакт – 15 %, виявлення уrogenітального хламідіозу в партнера – 10 %, медогляд – 5 %. Основною причиною звернення до шкірно-венеричного диспансеру серед чоловіків був випадковий незахищений статевий контакт – 45%, поява скарг – 26 % чоловіків, виявлення захворювання, що передається статевим шляхом не хламідійної етіології в партнера – 14 %, виявлення уrogenітального хламідіозу в партнера – 13 %, у 2 % осіб – виявлено при медогляді.

Отже, серед пацієнтів, хворих на хламідійну інфекцію, скарги пред'являли 47 % жінок та 19 % чоловіків. Найбільш частою скаргою в чоловіків

були: неприємні відчуття невизначеного характеру в сечовивідному каналі – у 21 % осіб, періодичний свербіж в уретрі – у 15 %, незначні слизові виділення із сечовивідного каналу – у 14 %, почащене сечовипускання – у 12 %, неприємні відчуття в ділянці промежини – у 2 % осіб. У жінок на першому місці були скарги на незначні слизові виділення з піхви – у 32 %, безпліддя – у 19 %, неприємні відчуття внизу живота – у 15 %, порушення менструального циклу – у 9 %, болочість під час статевого контакту – у 6 % осіб.

Супутні захворювання виявлено у 62 % жінок та у 25 % чоловіків з уrogenітальним хламідіозом. Бактеріальний вагіноз діагностовано у 35 % жінок, уrogenітальний мікоплазмоз – у 19 %, кандидоз – у 15 %, гострокінцеві конділоми – у 10 %, уrogenітальний трихомоноз – у 8 %, гонорея – у 8 %, сифіліс – у 5 % жінок. У чоловіків із супутньої патології виявлено кандидо-бактеріальний баланопостит – у 59 %, уrogenітальний мікоплазмоз – у 17 %, гострокінцеві конділоми – у 10%, гонорею – у 7%, уrogenітальний трихомоноз – у 5%, сифіліс – у 2 % осіб.

### Висновки

1. Основу захворюваності на уrogenітальний хламідіоз продовжують складати особи найбільш репродуктивного віку (20-34 роки), що диктує необхідність посилення профілактичної роботи саме в цій віковій категорії населення.

2. Враховуючи, що захворюваність на уrogenітальний хламідіоз традиційно залишається суттєво вищою серед жіночого населення, яке частіше звертається по медичну допомогу, існує необхідність посилення профілактичної роботи саме серед чоловіків.

3. Останніми роками захворюваність на хламідіоз серед міського населення вже не так суттєво переважає над захворюваністю серед мешканців сіл. Це може бути пов'язано з цілою низкою абсолютно різних факторів: міграційними та урбаністичними процесами, широкою доступністю приватних закладів із відсутністю реєстрації даного захворювання.

4. Основною причиною звернення до шкірно-венерологічного диспансеру в жінок є поява скарг (47 %), а в чоловіків – випадковий незахищений статевий контакт – (45 %). Цей фактор є одним із головних у гендерних та мотиваційних особливостях профілактичних програм щодо інфекцій, які передаються статевим шляхом.

5. Скарги хворих на уrogenітальний хламідіоз є слабо вираженими та не характеризуються специфічністю: найбільш частою скаргою в чоловіків є: неприємні відчуття невизначеного характеру в сечовивідному каналі (у 21 % осіб), а в жінок на першому місці – скарги на незначні слизові виділення з піхви (у 32 % осіб).

6. Поєднання уrogenітального хламідіозу з іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом у жінок, трапляються у 2,5 раза частіше, ніж у чоловіків, що необхідно враховувати дерматовенерологам та лікарям інших спеціаль-



ностей при плануванні обстежень та лікувальних заходів щодо даної інфекції.

**Перспективи подальших досліджень.** Ситуація, яка склалася з захворюваністю на уrogenітальний хламідіоз, диктує необхідність розробки та впровадження у повсякденну практику лікарів спеціально розроблених програм консультування в галузі ПСШ, які успішно застосовуються за кордоном упродовж останніх десятиріч і за допомогою яких вдалося досягти зниження захворюваності на негонококові уретрити в 4-5 разів.

#### Література

1. Айзятупов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии / Ю.Ф. Айзятупов. – Донецк: Каштан, 2010. – 560 с.
2. Айзятупов Р.Ф. Сексуально-трансмиссивные заболевания (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Ю.Ф. Айзятупов. – Донецк: Каштан, 2004. – 400 с.
3. Айзятупов Р.Ф. Некоторые показатели неспецифической резистентности у больных хламидиозом в экологически неблагоприятном регионе в комплексной терапии с применением рулида / Р.Ф. Айзятупов, С.В. Центило // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. – 2001. – № 1 (4). – С. 173-175.
4. Андрашко Ю.В. Пульс-терапия – рациональный подход к лечению больных хроническим уrogenитальным хламидиозом / Ю.В. Андрашко, О. М. Галагурич, С.В. Пушкаренко // Дерматол. та венерол. – 2007. – № 4 (38). – С. 36-39.
5. Бондаренко Г.М. Комплексное лечение уrogenитальной хламидийной и микоплазменной инфекции / Г.М. Бондаренко, И.Н. Никитенко // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2010. – № 4. – С. 92-97.
6. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем и борьбы с ними, 2006-2015 гг. – ВОЗ, Женева, 2007 (рус.версия).
7. Демина М.А. Основные современные тенденции распространения инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем / М.А. Демина, Ю.А. Тюков // Пробл. социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2010. – № 6. – С. 19-22.
8. Мавров Г.И. Влияние инфекций, передающихся половым путем (ИППП) на сексуальное и репродуктивное здоровье / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, Т.В. Осинская // Здоровье мужчины. – 2012. – № 3. – С. 48-51.
9. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
10. Мавров И.И. Роль хламидийной инфекции в сердечно-сосудистой патологии / И.И. Мавров // Дерматол. та венерол. – 2007. – № 3 (37). – С. 5-8.
11. Мавров И.И. Хламидийная инфекция: клинические проявления и характер осложнений / И.И. Мавров, Т.В. Мальцева // Дерматол. та венерол. – 2005. – № 4 (30). – С. 42-45.
12. Мельник О.П. Ускладнення хронічного сечостатевого хламідіозу у жінок / О.П. Мельник // Дерматол. та венерол. – 2004. – № 3 (25). – С. 54-57.
13. Халдин А.А. Современное состояние проблемы негонококковых уретритов и перспективы их терапии / А.А. Халдин // Рос. ж. кожн. и венер. болезней. – 2004. – № 3. – С. 42-48.

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

*М.Р. Анфилова*

**Резюме.** В работе изучались современные клинико-эпидемиологические особенности уrogenитального хламидиоза, состояние заболеваемости, ее структура, динамика и региональные особенности. Установлено, что основу заболеваемости уrogenитальным хламидиозом составляют лица наиболее репродуктивного возраста (20-34 лет), мужского пола, основной причиной обращения которых в лечебное учреждение является случайный незащищенный половой контакт. Таким образом, существует необходимость разработки и внедрения в повседневную практику врачей специально разработанных программ консультирования в области инфекций, передающихся половым путем, которые успешно применяют за рубежом в течение последних десятилетий и с помощью которых удалось достичь снижения заболеваемости на гонококковые уретриты в 4 раза.

**Ключевые слова:** хламидиоз, эпидемиология, клинические особенности, структура заболеваемости.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE MODERN COURSE OF UROGENITAL CHLAMYDIOSIS

*M.R. Anfilova*

**Abstract.** The paper has studied the modern clinical and epidemiological features of urogenital chlamydia, the morbidity state, its structure, dynamics and regional characteristics. It has been found out that the basis of the disease incidence of urogenital chlamydia is made up of people of the most reproductive age – 20-34 years, of the male, gender whose major cause of an appeal for medical aid to a hospital is a random unprotected sexual contact. Thus, there is a need

to develop and introduce into the daily practice of physicians specially elaborated programs in the field of STI counseling, which have been successfully used abroad in recent decades, and with the help of which it has been possible to achieve a reduction in the incidence of nongonococcal urethritis by 4-5 times.

**Key words:** chlamydiosis, epidemiology, clinical features, morbidity pattern

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.І. Денисенко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 190-194

Надійшла до редакції 21.01.2013 року

© М.Р. Анфілова, 2013

УДК 616.995.42-071:595.42

*Л.Я. Федонюк, А.В. Довбуш, М.М. Багрій\**

## КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

\* ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У роботі узагальнено клінічно-епідеміологічні дані щодо поширення системного кліщового бореліозу в Тернопільській області, яка визнана ендемічною щодо Лайм-бореліозу. Рівень захворюваності зростає з кожним роком, а серед клінічних форм переважає еритемна. При укусі кліщів показано серологічне

обстеження постраждалих для діагностики різних клінічних форм хвороби. Актуальним є проведення санітарно-освітньої роботи серед населення з метою інформування про методи профілактики хвороби Лайма.

**Ключові слова:** хвороба Лайма, епідеміологія, клініка, діагностика.

**Вступ.** Розташування Тернопільської області в межах Подільської височини (лісостепова зона) та в Малому Поліссі (зона мішаних лісів), у зоні з родючими ґрунтами та достатнім зволоженням, оптимальною температурою, різноманітністю рослинного та тваринного світу сприяє масовому поширенню кліщів, створює сприятливі умови для циркуляції збудників іксодових кліщових бореліозів [5].

Враховуючи, що випадки захворювань на Лайм-бореліоз реєструються в усіх регіонах нашої держави [10], щорічне зростання їх кількості створює несприятливу епідемічну ситуацію в Україні [3, 6, 7, 8]. Якщо у 2005 році офіційно зареєстровано 228 випадків іксодових кліщових бореліозів, що становить 48 на 100 тис. населення, то у 2011 році кількість зареєстрованих випадків даного захворювання зросла в 5,8 рази і склала 1276 випадків (2,76 на 100 тис. населення).

Хвороба Лайма (ХЛ) або Лайм-бореліоз (ЛБ) належить до «нових інфекційних хвороб», збудник якої спірохета комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, відкритий у 1982 році [1, 4, 11], і на теперішній час за рівнем захворюваності, поширеності та тяжкістю клінічного перебігу [2, 9] є найбільш актуальною та важливою для вивчення серед трансмісивних природно-вогнищевих інфекцій Тернопільської області.

**Мета дослідження.** Проаналізувати клінічно-епідеміологічну ситуацію щодо Лайм-бореліозу на території Тернопільської області.

**Матеріал і методи.** Проаналізовано матеріали обласної санітарно-епідеміологічної станції стосовно захворюваності на ХЛ у Тернопільській області впродовж 2001-2011 років, карти епідеміологічного обстеження хворих (форма № 357/О), які лікувалися в інфекційних стаціонарах області. Діагноз встановлювали на підставі відповідних клінічно-епідеміологічних даних і підтверджували лабораторно з визначенням Ig M та Ig G до *B. burgdorferi* у лабораторії трансмісивних інфекцій Львівського НДІ епідеміології та гігієни (лабораторія SYNEVO).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Офіційну реєстрацію ЛБ в Україні розпочали з 2000 року. Захворюваність на цю недугу в Тернопільській області за період спостереження становила від 0,09 у 2001 році до 2,75 у 2010 році на 100 тис. населення, в Україні за той же час - 0,12-2,12 на 100 тис. населення.

Основним переносником борелій на території Тернопільської області є лісовий європейський кліщ *I. ricinus*. Згідно з ентомологічним моніторингом, який в Україні офіційно розпочатий із 2000 року, середньосезонний показник чисельності кліщів і кількість випадків захворюваності населення на ЛБ у Тернопільській області зростає. Якщо у 2005 році чисельність іксодових кліщів складала 1,4 екз/прапор-км і було зареєстровано 4 випадки ЛБ, то вже у 2011 році чисельність кліщів зросла до 7,8 екз/прапор-км, захворюваність - до 60 випадків (рис. 1). Це, на нашу

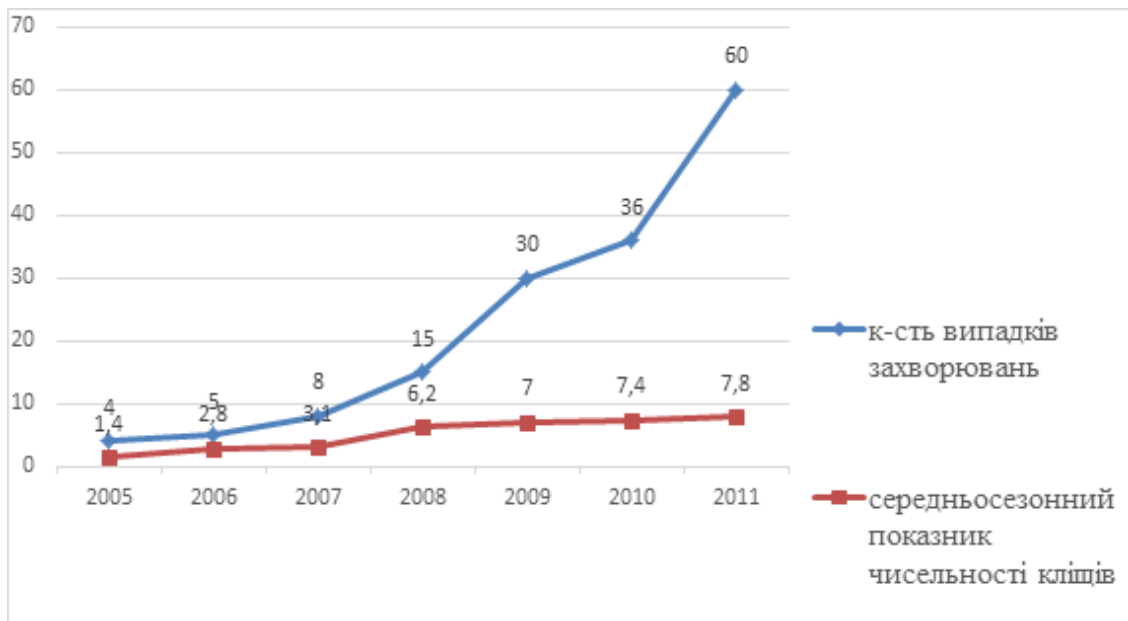


Рис. 1. Захворюваність населення Тернопільської області на Лайм-бореліоз і чисельність іксодових кліщів на території нагляду впродовж 2005-2011 років

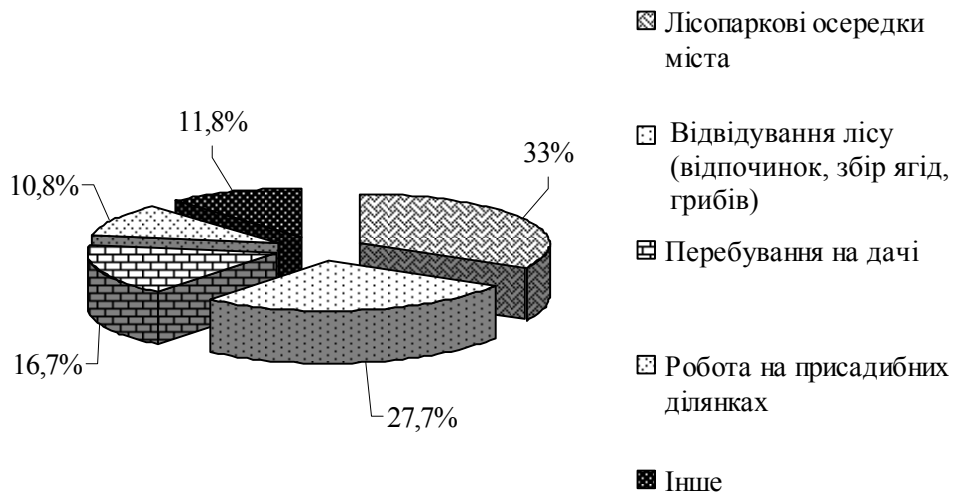


Рис. 2. Розподіл антропоургічних вогнищ

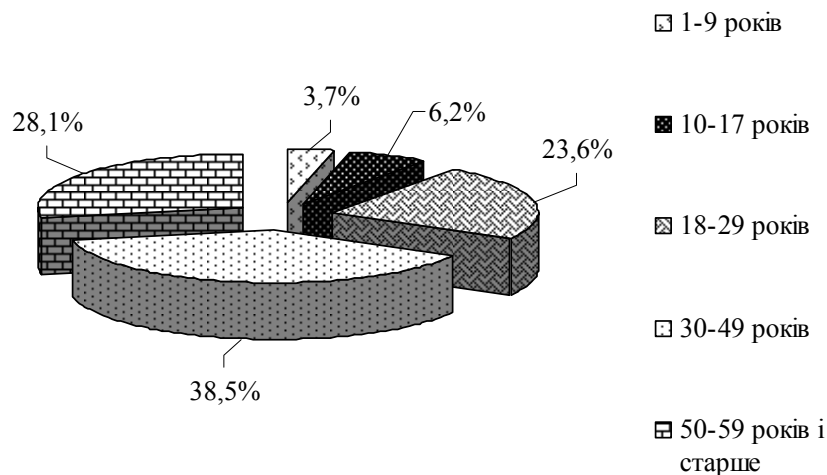


Рис. 3. Вікова структура хворих на Лайм-бореліоз у Тернопільській області впродовж 2005-2011 років

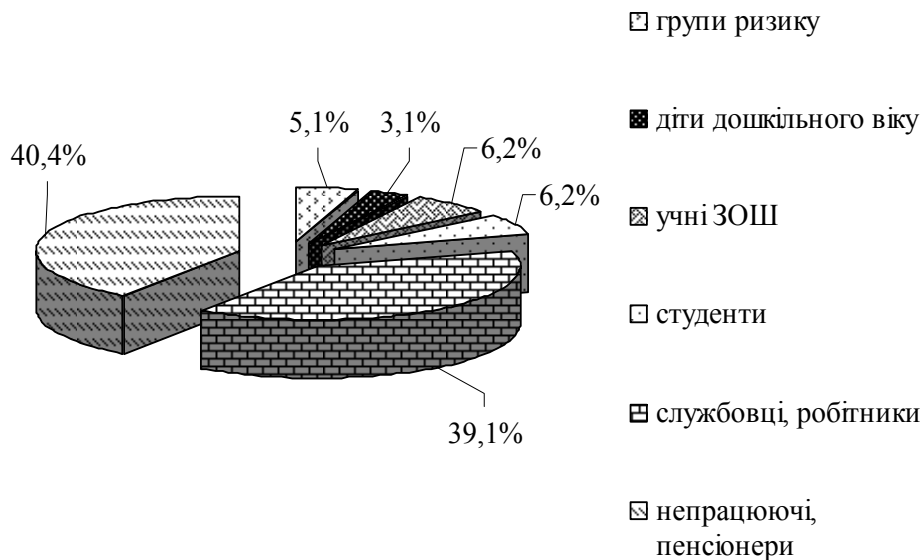


Рис. 4. Розподіл хворих на хворобу Лайма в Тернопільській області за соціально-професійним складом упродовж 2005-2011 років

думку, свідчить про масове поширення збудників ІКБ на території Тернопільської області, яку можна вважати ендемічною щодо системного кліщового бореліозу.

З кожним роком відзначається збільшення тривалості сезону активності кліщів у Тернопільській області. Якщо у 2005 році сезон активності тривав із червня по жовтень, у 2009 році – з квітня по жовтень з максимумом у VI-VII (68,0 %), у 2010 році – з травня по жовтень з двома піками у V-VII (61,8 %) і IX (14,2 %), то у 2011 році сезон активності кліщів тривав з березня по листопад-грудень. Згідно з нашими спостереженнями у 2012 році поява перших кліщів на території області спостерігалася вже в III декаді лютого. Збільшенню тривалості сезону активності кліщів, на нашу думку, сприяють кліматичні умови, а саме настання ранньої весни та тривала тепла осінь. Отже, захворюваність на ЛБ реєструється цілорічно з максимумом, який зберігається із сезонною активністю кліщів. Відмічається зростання кількості звернень громадян Тернопільської області з приводу укусів іксодовими кліщами, зокрема, у 2005 році реєстрували лише поодинокі випадки, у 2011 році укуси кліщів відмітили 646 громадян, у 2012 році зареєстровано 797 звернень осіб, які своєчасно були направлені на консультацію до лікаря-інфекціоніста (92,1 %) та за якими було встановлено медичний нагляд.

За даними наших спостережень, місцевість, де відбулося присмокування кліща до людини та територія зараження, були різноманітними.

За даними обласної санітарно-епідеміологічної станції у 2011 році на території Тернопільської області укусам кліщів люди піддавалися найчастіше. У 75,4 %, що становить 43 випадки, зараження людей відбувалось у сільській місцевості, 24,6 % (14 спостережень) припадає на територію міст і селищ міського типу.

Більшість інфікувань відбувалось в антропогенних вогнищах, що становило 73 % від усіх можливих зон, які виникли у великій кількості в приміських, лісових масивах у зв'язку з розвитком індивідуального та дачного будівництва (рис. 2).

Найчастіше напади кліщів відмічалися при відвідуванні лісопаркових осередків міста, що відзначалось у 33 % випадків. У 27,7 % спостережень напади кліщів реєструвались у лісі, де люди перебували з метою відпочинку, збирали ягоди, гриби. При перебуванні на дачі та працюючи на присадибних ділянках відзначалися напади кліщів у 10,8 % та 16,7 % випадків відповідно.

При аналізі даних історій хвороб пацієнтів, які лікувалися в інфекційних стаціонарах Тернопільської області з приводу ЛБ упродовж 2005-2011 років, щодо вікової структури встановлено, що найчастіше хворіють люди віком 30-49 років і це становить 38,5 %. Друге та третє місце за чисельністю посідають особи 50-59 років і 18-29 років, що становить 28,1 % і 23,6 % відповідно. Найменший відсоток осіб, які хворіють на ЛБ, припадає на вікову групу дітей до 9 років і становить 3,7 % від загальної кількості хворих (рис. 3).

Дані щодо соціально-професійного складу хворих на ЛБ у Тернопільській області за період 2005-2011 років розподілилися наступним чином: найчастіше укусам кліщів піддаються пенсіонери та непрацюючі особи, що становить 40,4 %, і це пов'язано з тим, що весь свій вільний час весною та восени вони проводять на присадибних ділянках або на відпочинку в лісі та лісопаркових осередках міста (рис. 4). 39,1 % припадає на осіб, які за професією є службовцями або робочими. Діти дошкільного віку, учні загальноосвітніх шкіл і студенти реєструвались у 3,1 %, 6,2 %, 6,2 % випадків укусів кліщів відповідно. 5,1 % становили особи групи ризику, до якої були віднесені робітники лісових господарств, тваринники та власники присадибних ділянок.

Такий розподіл хворих за соціально-професійним складом свідчить про те, що необхідно активізувати інформаційно-просвітницьку роботу серед населення пенсійного віку області шляхом виступів по радіо та телебаченню, публікацій інформаційних матеріалів щодо засобів індивідуального захисту від нападу кліщів при перебуванні в лісі та на присадибних ділянках.

На лікуванні в інфекційних стаціонарах Тернопільської області з діагнозом ЛБ у період 2005-2011 років знаходився 161 хворий віком від 2 до 83 років.

В анамнезі в 149 пацієнтів був укус кліщем. Лише 27 (16,7 %) осіб зверталися за медичною допомогою відразу після укусу й отримали профілактичне лікування антибіотиками.

За даними 2009-2010 років пацієнти звертались у лікувальний заклад найчастіше в 1-3-й дні від укусу кліща, що склало 342 випадки та 76,6 % відповідно. На 4-6-й день зверталось 65 осіб (14,6 %), на 7-10-й день – 14 (3,1 %), на 11-15-й день – 9 (2,0 %) і після 15-го дня – 16 (3,7 %) осіб. 30 постраждалих лише констатували факт укусу кліщем, 16 осіб видалили його самостійно, а в 400 випадках (89,5 %) кліща видалено в травмпункті.

Інкубаційний період склав у середньому від 15 до 30 днів.

Підвищення температури тіла (до 38°C) відмічалось у 21 (13 %) особи, у 5 осіб температура тіла піднімалася до 39-40°C.

Основним клінічним проявом хвороби в 127 (79,7 %) пацієнтів була кільцеподібна еритема на тулубі та кінцівках з поступовим збільшенням її розмірів від 1 до 50 см, іноді мігруюча. У деяких випадках вона супроводжувалася болем, набряком, інфільтрацією, свербежем, регіонарним лімфаденітом. Еритема утримувалась 8-17 днів, у трьох осіб – більше року. Первинний афект при госпіталізації виявлявся лише зрідка.

Ураження великих і дрібних суглобів при ХЛ спостерігалось у 37 пацієнтів через кілька місяців від початку хвороби. Ураження нервової системи відзначалось у семи хворих і проявлялися головним болем, затерпанням і відчуттям холоду в кінцівках, похитуванням при ходьбі, нестійкістю в позі Ромберга, неможливістю закрити очі, напружити чоло, безсонням.

Діагноз ХЛ підтверджено в 119 пацієнтів шляхом лабораторного виявлення специфічних антитіл до *B. burgdorferi* - Ig M, Ig G, а також сумарних антитіл Ig (M+G). Ig M були позитивними до 1,5 місяця від початку хвороби, у 9,3 % осіб – до двох місяців, а Ig G виявляли впродовж шести місяців і навіть через два роки. За результатами розширеного спектра лабораторних обстежень, у тому числі на ЛБ, 13 пацієнтів госпіталізовані.

Упродовж 2005-2011 років за даними обласної санітарно-епідеміологічної станції зі 1313 випадків укусів кліщів, зареєстрованих лікувально-

профілактичними закладами Тернопільської області, 94,7 % направлено на консультацію до лікаря-інфекціоніста та встановлено медичний нагляд, з них – 1064 особам, що становить 85,5 %, проведено превентивну антибіотикотерапію.

### Висновки

1. Територія Тернопільщини є ендемічною щодо системного кліщового бореліозу – хвороби Лайма. Збільшення кількості випадків захворювання та середньосезонного показника чисельності кліщів свідчить про масове поширення збудників іксодового кліщового бореліозу в Тернопільській області.

2. Захворюваність на бореліоз реєструється цілорічно з максимумом, який зберігається із сезонною активністю кліщів, а саме весною та осінню. Найчастіше укусам кліщів піддаються люди пенсійного віку, службовці, робітники, які працюють на присадибних ділянках і в лісопаркових зонах.

3. Враховуючи ендемічність території Тернопільської області щодо Лайм-бореліозу, при укусі кліщів показано серологічне обстеження постраждалих, а також проведення санітарно-освітньої роботи серед населення з метою інформування про методи профілактики хвороби Лайма.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним у даному напрямку є вивчення клінічно-епідеміологічної ситуації щодо Лайм-бореліозу в Тернопільській області у 2013 році.

### Література

1. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Часть 1. Этиология, клиника, диагностика / Л.П. Ананьева // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 42-45.
2. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Часть 2. Лечение и профилактика / Л.П. Ананьева // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 68-71.
3. Білецька Г.В. Перші результати вивчення ІКБ (хвороби Лайма) в Україні / Г.В. Білецька, І.А. Виноград, І.М. Лозинська // Актуал. пробл. прикладної епідеміол. – Харків, 1997. – С. 110-113.
4. Паразитарная система болезни Лайма, состояние вопроса. Сообщение 1. Возбудители и переносчики / И.С. Васильева, Р.Л. Наумов // Асарина. – 1996. – Т. 4, № 1-2. – Р. 53-75.
5. Хвороба Лайма на Тернопільщині / Н.А. Васильева, О.Л. Івахів, В.О. Качор [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 50-53.
6. Виноград І.А. Актуальні питання контролю арбовірусних і рикетсіозних інфекцій на Україні / І.А. Виноград, М.Д. Клиничук // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 4. – С. 5-8.

7. Зінчук О.М. Лайм-бореліоз. Клініко-епідеміологічні аспекти / О.М. Зінчук // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 5-11.
8. Колодій М.А. Клініко-епідеміологічна ситуація з Лайм-бореліозу в Харківській області / М.А. Колодій, С.С. Висоцька, Л.В. Ткаченко // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби: матеріали наукового конгресу, присвяченого 122-річчю від народження академіка Л.В. Громашевського. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 125-127.
9. Лобзин Ю. В. Клінічна діагностика Лайм-бореліозу / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, В.С. Антонов // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 2. – С. 67-72.
10. Семенишин О.Б. Еколого-епідеміологічна характеристика іксодових кліщових бореліозів у західноукраїнському регіоні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О.Б. Семенишин. – К., 2009. – 23 с.
11. Bertrand M.R. Microclimate-dependent survival of unfed adult Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae) in nature: life cycle and study design implications / M.R. Bertrand, M.L. Wilson // Journal of Medical Entomology. – 1996. – № 33. – P. 619-627.

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА В ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

*Л.Я. Федонюк, А.В. Довбуш, М.М. Багрий\**

**Резюме.** В работе обобщено клинко-эпидемиологические данные о распространении системного клещевого боррелиоза в Тернопольской области, которая признана эндемической по Лайм-боррелиозу. Уровень заболеваемости возрастает с каждым годом, а среди клинических форм преобладает эритемная. При укусе клещей показаны серологические исследования пострадавших для диагностики различных клинических форм болезни. Актуальным есть проведение санитарно-просветительской работы среди населения с целью информирования о методах профилактики болезни Лайма.

**Ключевые слова:** болезнь Лайма, эпидемиология, клиника, диагностика.

### CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF LYME- BORRELIOSIS IN THE TERNOPIL' REGION

*L. Ya. Fedoniuk, A. V. Dovbush, M. M. Bahrii*

**Abstract.** The paper has generalized the clinicoepidemiological findings pertaining to the spread of systemic tick-borne borreliosis in the Ternopil' region, which is recognized to be endemic in relation to Lyme-borreliosis. The level of the disease incidence increases with every passing year. Erythema predominates among clinical forms. A serologic examination of victims for the purpose of diagnosing different clinical forms of the disease is indicated as a result of a sting by ticks. Health education is topical among the population with a view of informing about the methods of preventing Lyme disease.

**Key words:** Lyme-borreliosis, epidemiology, clinical presentation, diagnostic.

SHEE State Medical University Named after I.Ya. Horbachevskyi" (Ternopil)  
SHEE National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 194-198

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

# Методи дослідження

УДК 616.61-007.21-003.7-07-089.819.5

А.І. Бойко<sup>1</sup>, А.Ю. Гурженко<sup>1</sup>, А.Л. Камінська<sup>2</sup>

## ВИКОРИСТАННЯ СТАТИЧНОЇ СЦИНТИГРАФІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОНЕФРОННОГО КАЛЬКУЛЬОЗУ В ПАЦІЄНТІВ З ЄДИНОЮ НИРКОЮ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика<sup>1</sup>, м. Київ,  
Київська міська клінічна лікарня № 14<sup>2</sup>

**Резюме.** У роботі показано дослідження вмісту кальцію в тканинах за допомогою статичної сцинтиграфії для діагностики внутрішньонефронного калькульозу в пацієнтів з єдиною «здоровою» ниркою.

**Ключові слова:** статична сцинтиграфія, внутрішньонефронний калькульоз, єдина «здорова» нирка, кальцій, нирковокам'яна хвороба.

**Вступ.** Пацієнти з єдиною ниркою, після нефректомії, завжди перебувають у групі ризику, адже залишається небезпека виникнення нирковокам'яної хвороби (НКХ), початковою стадією якої є докам'яний нефролітіаз у вигляді внутрішньонефронного калькульозу (ВНК) з різким та швидким порушенням функціонального стану нирки, незалежно від того, видаляли нирку з приводу нефролітіазу чи інших захворювань [2]. Для правильного прогнозування віддалених наслідків функціонування єдиної нирки в пацієнтів необхідно більш глибоко досліджувати обмінні процеси в самій нирці та впроваджувати додаткові методи обстеження [3, 4].

Важливе значення має збільшена концентрація кальцію в сироватці крові, перевищення котрої викликає докам'яний нефролітіаз, що є однією з причин майбутньої ниркової недостатності [1].

Залишається відкритим питання, з якого часу збільшується рівень концентрації кальцію в досліджуваних ультрафільтрах у здоровій нирці при захворюванні протилежної та самої єдиної «здорової» нирки у випадку вже проведеної нефректомії. З моменту обстеження пацієнта, часу ушкодження патологічним процесом нирки, чи з часу згасання її функції [5, 6].

Важливе значення має перевантаження епітеліальних клітин каналців (ЕКК) кальцієм – це і є нирковокам'яна хвороба (НКХ) [7].

**Мета дослідження.** Дослідити вміст кальцію в тканинах, використовуючи дані статичної сцинтиграфії із застосуванням радіофармпрепарату (РФП) пірофосфату міченого <sup>99m</sup>Tc.

**Матеріал і методи.** Обстежено 57 пацієнтів з однією ниркою, із числа яких 17 пацієнтам виконана нефректомія. Залишена нирка, відповідно до виставлених раніше критеріїв, «здорова». Для порівняння показників статичної сцинтиграфії обстежено 11 здорових осіб (таблиця).

Статичну сцинтиграфію проводили через 2 години після динамічної реносцинтиграфії або після уведення пірофосфату міченого <sup>99m</sup>Tc на гамма-камерах ГКС-301Т і ОФЕКТ 1 (Україна); одержували зображення нирок і хребта. Викорис-

товували програмне забезпечення «Spect-Work» (Україна). Ефективна доза опромінення не виходила за межі гранично допустимої дози для цієї категорії пацієнтів.

За кількістю набору імпульсів одержаного зображення нирок у відсотках, за відношенням до нейронних імпульсів зображення хребта, взявши кількість імпульсів за 100 %, вираховували накопичення РФП у нирках за формулою:

$$\text{Накопичення РФП ниркою в \%} = \frac{\text{Кількість імпульсів у нирці}}{\text{Кількість імпульсів у хребті}} \cdot 100 \%$$

Форма, розміри і положення нирок згідно зі статичною сцинтиграфією у здорових осіб у межах норми. Контури їх чіткі і рівні, інтенсивність накопичення РФП у паренхімі достатня. РФП рівномірно розподілений по всій нирці. Більше й інтенсивніше накопичення РФП відмічається в тканині хребта.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При візуальній оцінці, РФП в єдиній «здоровій» нирці, а також у здоровій, за наявності хворої протилежної, розподіляється як і в здорових людей. Вогнищеві та об'ємні процеси в нирках відсутні. Контури нирок чіткі і рівні. Інтенсивність накопичення РФП у цих нирках більш виражена, ніж у нирках здорових осіб. Причому інтенсивність накопичення РФП у здоровій нирці, за наявності здорової протилежної, досягає рівня накопичення РФП хребта, а в єдиній «здоровій» на 8-12-й місяць після нефректомії перевищує його рівень.

Більш показова різниця в інтенсивності накопичення РФП у нирках здорових осіб і в здорових, за наявності хворої протилежної, а також в єдиній «здоровій» виявляється в цифрах. Дані наведені в таблиці та на рис. 2.

Так, накопичення РФП у здоровій нирці, за наявності протилежної хворої, збільшено на 28,9 % (P<0,002), а в пацієнтів з єдиною «здоровою» ниркою (8-12-й місяць після нефректомії) – на 68 % (P<0,001).

При порівнянні показників накопичення кальцію в клубочковому і реабсорбованому ульт-

Таблиця

**Рівень накопичення радіофармпрепарату в (%) у нирках здорових осіб (контрольна група), хворих з одностороннім нефролітіазом і з єдиною «здоровою» ниркою, яка залишилася після нефректомії**

Групи пацієнтів		Рівень накопичення РФП у нирках (в %)	
Здорові особи (контрольна група)	M	58,4	
	M	1,3	
	N	11	
Хворі з одностороннім нефролітіазом	Камені нирки і гострий калькульозний пієлонефрит	M	111,6
		M	2,13
		N	57
	Здорова протилежна нирка	P	<0,001
		M	87,3
		M	1,7
Пацієнти з єдиною «здоровою» ниркою (8-12 місяців після нефректомії)	N	57	
	P	<0,002	
	M	126,4	
	M	2,18	
	N	17	
	P	<0,001	

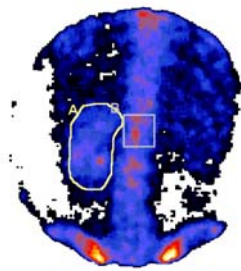


Рис. 1. Статичні сцинтиграфії пацієнта з єдиною ниркою У

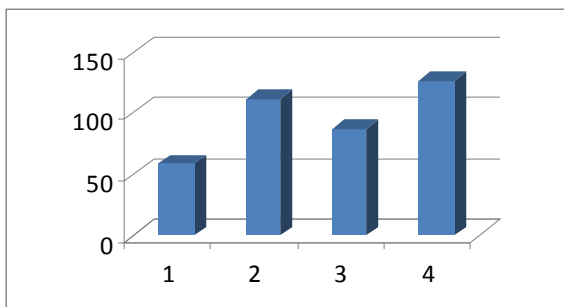


Рис. 2. Рівень накопичення радіофармпрепарату в нирках (в %)

рафільтратах, згідно з математичними розрахунками і накопичення РФП в єдиній «здоровій» нирці, спостерігається паралелізм в їх поступовому збільшенні протягом року після нефректомії. Це є реальним підтвердженням достовірного збільшення кальцію в клубочковому і особливо в реабсорбованому ультрафільтраті в єдиній «здоровій» нирці порівняно з його фізіологічними нормами, тобто зі здоровими особами.

Окрім того, статична сцинтиграфія дає можливість визначити збільшення кальцію в клубочковому і реабсорбованому ультрафільтратах

окремо, тобто в одній і другій нирці. Це дозволяє виявити початок затримки кальцію в ЕКК здорової нирки за наявності перебігу патологічного процесу в протилежній. Середні статистичні дані наших досліджень (табл. 1) свідчать, що накопичення РФП, тобто кальцію достовірно ( $P < 0,002$ ) збільшено й у здоровій нирці, за наявності патологічного процесу в протилежній. Виходячи з індивідуальних показників накопичення РФП, тобто, затримка кальцію в здоровій нирці при його реабсорбції відбувається на тлі появи згасання функції протилежної.

На основі даних дослідження можна дійти висновку, що в пацієнтів з єдиною «здоровою» ниркою достовірно збільшена концентрація кальцію в клубочковому і реабсорбованому ультрафільтратах.

Умови дефіциту клітинної енергії і перебігу ниркового каналцевого ацидозу (НКА) є основною причиною перевантаження ЕКК кальцієм. Накопичення у великій кількості кальцію в цитоплазмі ЕКК, за наявності перебігу НКА, руйнують мембрани мітохондрій і збільшують потік субстратів і кальцію в мітохондрії. Виникають незворотні дистрофічні процеси в ЕКК. Білково-



кальцієвий комплекс зруйнованих мітохондрій ЕКК і є мікролітом. Утворення мікролітів є початком перебігу внутрішньонефронного калькульозу, тобто докамневого нефролітіазу.

Для виявлення мікролітів в ЕКК єдиної «здорової» нирки використовується препарат лазикс. Властивостями даного препарату є зниження реабсорбції електролітів, у тому числі і кальцію. Лазикс також інгібує гліколіз і знижує використання кисню мітохондріями, що активізує окиснювальне фосфорилування і активний транспорт іонів кальцію в нирках.

Відповідно, під дією лазиксу іонізований кальцій не зв'язаний із мітохондріями, тобто за відсутності мікролітів виводиться із ЕКК до нормальних величин і навіть нижче норми.

Пацієнтам з єдиною «здоровою» ниркою, у котрих значимо підвищена концентрація кальцію в клубочковому і реабсорбованому ультрафільтратах, вводили внутрішньовенно 2 мл (40мг) лазиксу і після 60-90 хв проводили статистичну сцинтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}$  – пірофосфатом. При включенні 60 % і більше РФП єдиною здоровою ниркою діагностували внутрішньонефронний калькульоз, тобто докамневий нефролітіаз.

#### Висновок

При порівнянні показників накопичення кальцію в клубочковому і реабсорбованому ультрафільтратах, згідно з накопиченням радіофармпрепарату в єдиній «здоровій» нирці, спостерігається паралелізм в їх поступовому збільшенні протягом року після нефректомії, що доведено достовірним збільшенням концентрації кальцію в клубочковому і особливо в реабсорбованому ультрафільтраті в єдиній «здоровій» нирці порівняно з його фізіологічними нормами на 68 %.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТИЧЕСКОЙ СЦИНТИГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИНЕФРОННОГО КАЛЬКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ

*А.И. Бойко, А.Ю. Гурженко, А.Л. Каминская*

**Резюме.** В работе показано исследование количества кальция в тканях с помощью статической сцинтиграфии для диагностики внутринефронного калькулеза у больных с единственной «здоровой» почкой.

**Ключевые слова:** статическая сцинтиграфия, внутринефронный калькулез, единственная «здоровая» почка, кальций, почечнокаменная болезнь.

### THE USE OF STATIC SCINTIGRAPHY FOR THE DIAGNOSTICS OF UROLITHIASIS IN PATIENTS WITH A SINGLE KIDNEY

*A.I. Boiko, A.Yu. Hurzhenko, A.L. Kaminska*

**Abstract.** The paper deals with a study of the content of calcium in the tissues by means of static scintigraphy in order to diagnose intranephron calculus in patients with a single “intact” kidney.

**Key words:** static scintigraphy, single “intact” kidney, intranephron calculus, calcium, urolithiasis.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education (Kyiv),  
Municipal Clinical Hospital № 14 (Kyiv)

Рецензент – проф. О.С. Федорук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 199-201

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

УДК 616.71-073

Н.Б. Кузняк, Є.Г. Махрова, О.П. Антонюк, Я.В. Горицький, Я.І. Яковець

## ЛАЗЕРНА ПОЛЯРИМЕТРІЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ТКАНИН ПАЗУХ ТВЕРДОЇ МОЗКОВОЇ ОБОЛОНКИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Метод лазерної поляриметрії дозволяє проаналізувати на сучасному науковому рівні особливості будови кісток та тканин пазух твердої мозкової оболонки. Існує однозначний взаємозв'язок між морфо-

логічними параметрами біологічної тканини і станом поляризації об'єктивного лазерного поля.

**Ключові слова:** лазерна поляриметрія, кістки, колагенові волокна.

**Вступ.** На сьогодні широке практичне застосування знайшов метод лазерної поляриметрії біологічних тканин. Він дозволяє моделювати біологічну тканину двокомпонентною аморфно-кристалічною матрицею [1, 2]. Як лазерне випромінювання, так і неполяризоване світло можуть поглинатися та розсіюватися біологічними тканинами. Кожен із цих процесів несе інформацію про мікро- і макроструктуру цього середовища та її складових [3-5].

**Мета дослідження.** Вивчення можливостей лазерної поляриметричної діагностики кісткової тканини та тканин пазух твердої мозкової оболонки плодів людини.

**Матеріал і методи.** Як біологічні об'єкти бралися тонкі зрізи (товщиною 20 мкм) кісткової тканини та тканин пазух твердої мозкової оболонки (верхньої стрілової пазухи, нижньої стрілової пазухи, потиличної пазухи, стоку пазух) 240,0 мм ТКД (тім'яно-куприкової довжини) плодів людини, виготовлені за допомогою заморожуючого мікротому. Всього було використано 33 препарати.

Оптична схема дослідження поляризаційних зображень представлена на рис. 1. Освітлення проводиться паралельним ( $\Delta E = 10^4$  мкм) пучком He-Ne лазера 1 ( $\lambda = 0,6328$  мкм,  $W = 5,0$  мВт), промінь проходить через коліматор 2. Поляризаційний освітлювач складається з чвертьхвильових пластинок 3, 5 і поляризатора 4. Зображення біологічного об'єкта 6 за допомогою мікрооб'єктива 7 проєктується в площину світлочутливої площадки (800x600 пікселів) CCD-камери 10, яка забезпечує діапазон вимірювання розмірів структурних елементів об'єкта від 2 мкм до 2000 мкм. Аналіз зображень здійснюється за допомогою поляризатора 9 та чвертьхвильової пластинки 8. Інформація записується і зберігається в комп'ютері 11. Формування лазерного пучка забезпечується з довільним азимутом  $0^\circ \leq \alpha_0 \leq 180^\circ$  або еліптичністю  $0^\circ \leq \beta_0 \leq 180^\circ$  поляризації.

У звичайних умовах (при співосних поляризаторі-аналізаторі « $0^\circ-0^\circ$ ») структури колагенових волокон кісток та стінок пазух твердої мозкової оболонки практично не виділяються. При повороті осі поляризатора-аналізатора на кут  $45^\circ$  зміншується загальний фон зображень, який пов'язаний з оптично ізотропним епітелієм « $0^\circ-45^\circ$ ». У ситуації перехрещених поляризатора-аналізатора « $0^\circ-90^\circ$ » досягається повна поляризаційна візуалізація оптичноанізотропних колагенових структур. Обертання осі пропускання аналізатора на кут  $10^\circ$  вліво « $0^\circ-80^\circ$ » та вправо « $0^\circ-100^\circ$ » забезпечує поляризаційне зондування анізотропної структури колагенової мережі. Якісне перетворення поляризаційної структури кісткової та м'язової тканин показано на мікрофотографіях, одержаних у схрещених поляризаторі та аналізаторі.

Зображення одержані за допомогою ССД-камери, під'єднаної безпосередньо до комп'ютера, що дозволяє провести оптичне моделювання мікрополяризаційної структури колагенових волокон у їх просторово-координатних мережах.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Оптичні властивості кісткової тканини моделюються двокомпонентною аморфно-кристалічною матрицею. У межах запропонованого методологічного підходу вперше розглянуті оптичні властивості кісткової тканини та тканин пазух твердої мозкової оболонки. Відомо, що активна мінеральна матриця кісткової тканини складається з кристалів гідроксилапатиту, поперечні розміри яких майже на два рівні менші від діаметра колагенових волокон. Довгі осі кристалів орієнтовані паралельно до поздовжнього напрямку колагенових волокон. Вони розташовані між мікрофібрилами, фібрилами і колагеновими волокнами, утворюють самостійну неперервну мінеральну структуру. Крім того, колагенові волокна розглядаються як просторово розміщені елементи в мінеральній

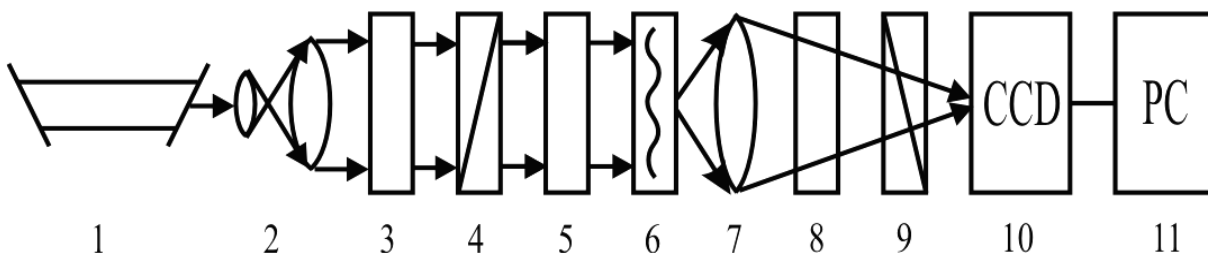


Рис. 1. Оптична схема дослідження

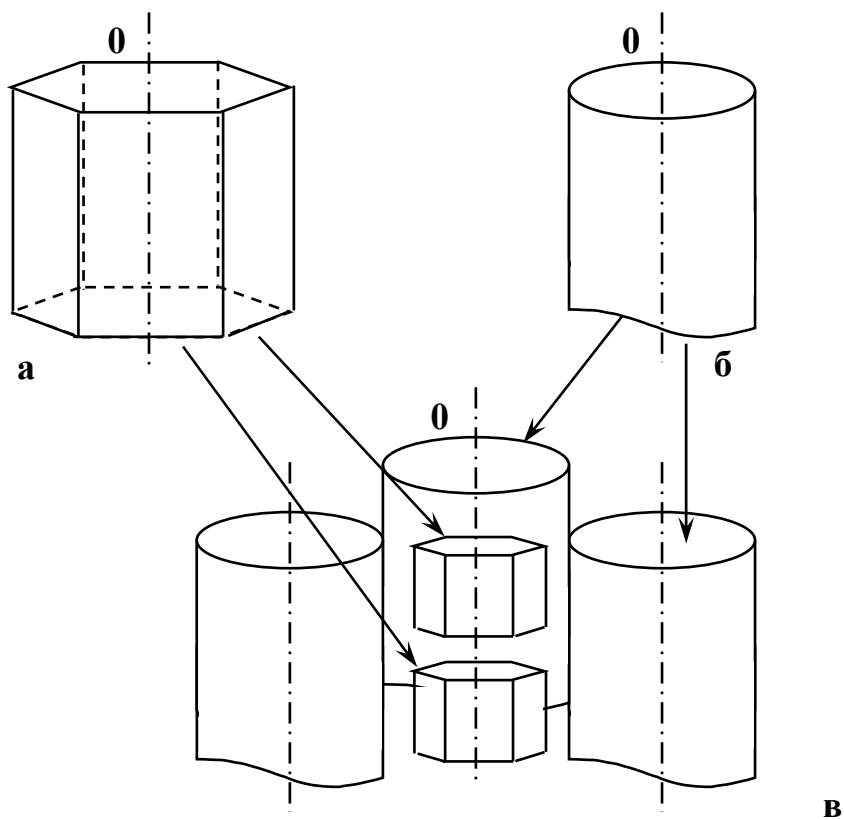


Рис. 2. Схема оптичної моделі мікрокристалічної організації кісткової тканини: а – кристал гідроксилапатиту; б – мікрофібрила; в – мінералізоване волокно

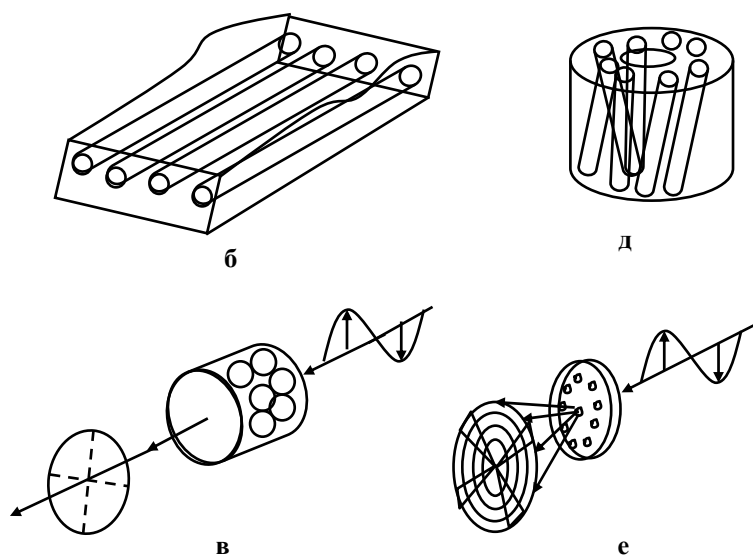


Рис. 3. Схема оптичної моделі кристалічної структури кісткової тканини. Ліва частина – кісткова трабекула; права частина – ламела остеона (пояснення в тексті)

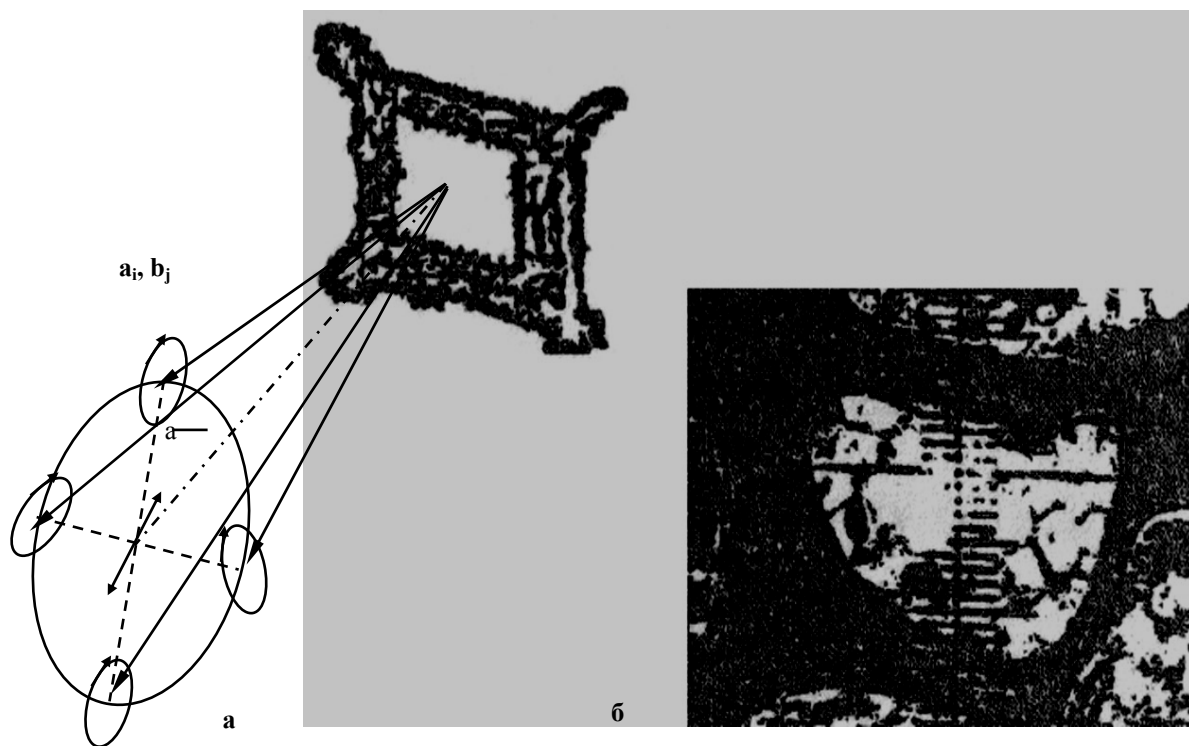


Рис. 4. Схема оптичної моделі архітектонічного рівня: а – просторова структура кісткових трабекул; б – ламели остеонів

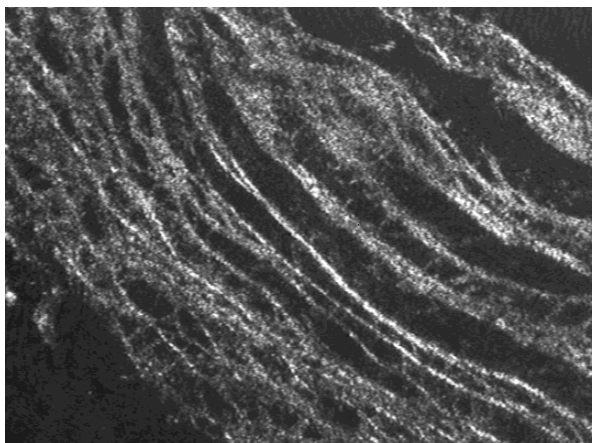


Рис. 5. Лазерне поляризаційне зображення колагенових волокон у ділянці тім'ячка верхньої стрілової пазухи плода 240,0 мм ТКД. Замороження тканин. Мікрофото. 36. x 10

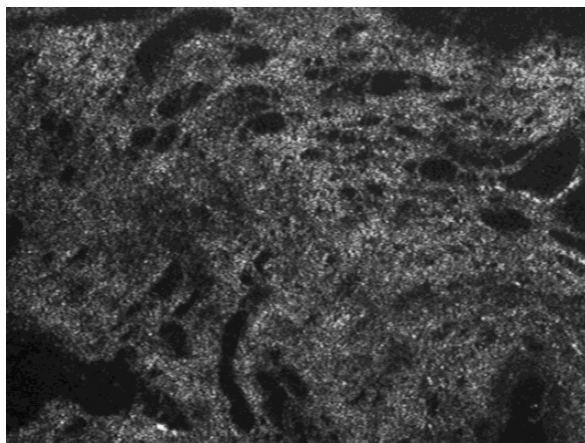


Рис. 6. Лазерна поляризаційне зображення колагенових волокон у ділянці нижньої стрілової пазухи плода 240,0 мм ТКД. Замороження тканин. Мікрофото. 36. x 10

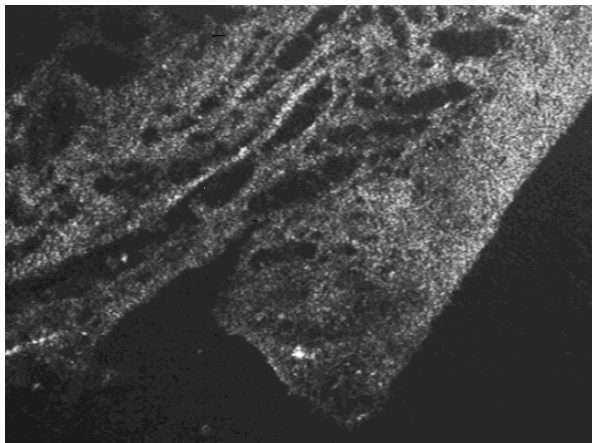


Рис. 7. Лазерна поляриметрія колагенових волокон у стінці потиличної пазухи плода 240,0 мм ТКД. Замороження тканин. Мікрофото. 36. x 10

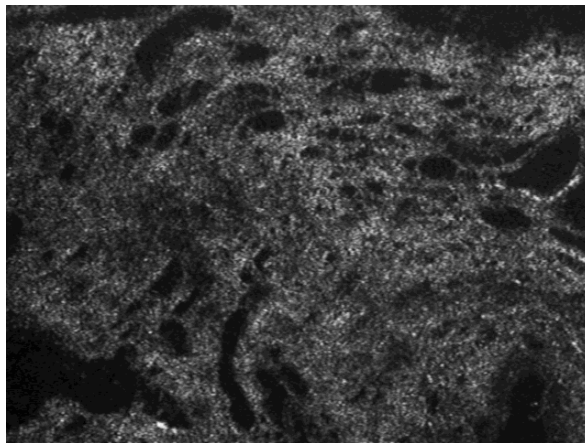


Рис. 8. Лазерна поляриметрія колагенових волокон задньої стінки стоку пазух плода 240,0 мм ТКД. Замороження тканин. Мікрофото. 36. x 10

матриці. Вважаємо їх орієнтацію для кісткових трабекул впорядкованою і паралельною оптичній площині. Для остеонів кісткової тканини властива просторово спіральна орієнтація колагенових волокон. Останнім у ламелах остеона властиві різні кути розміщення спіралей, але в кожній ламелі вони орієнтовані в одному напрямку. У суміжних ламелах волокна спрямовані під кутом від  $30^\circ$  до  $90^\circ$  до поздовжньої осі остеона.

На основі знань про біоструктуру кісткової тканини запропонована наступна модельна схема. Кісткова тканина як композит складається, в основному, з двох фаз: органічної та неорганічної. Перша містить колаген I типу і малу кількість не колагенових білків, кислих глікопротеїнів і малих протеогліканів. Основною частиною неорганічної фази кістки є гідроксилапатит і трикальційфосфат із включенням карбонату, цитрату, Na, Mg, Cl, F.

Двопроменезаломлючі колагенові структури і кристали гідроксилапатиту мають здатність до перетворення поляризації лазерного випромінювання.

Оптичне моделювання структури кісткової тканини включає три організаційні рівні: мікрокристалічний, макрокристалічний та архітектонічний.

Макроскопічний рівень. Під мінімальним рівнем цієї організації вважаються структурні утворення, розміри яких сумісні з довжиною хвилі лазерного випромінювання. У першу чергу, це колагенові фібрили, згруповані в пучки фібрил діаметром 0,5-2 мкм, які зі стрижнеподібними кристалами утворюють багатосухожилкові пучки, розміри яких змінюються від 100 до 200 мкм.

Мікроскопічний рівень. Основними оптично активними структурами цього рівня є неорганічні кристали гідроксилапатиту і колагенові фібрили. Геометричні розміри перших становлять 7-25 нм, других – 60-110 нм. З точки зору кристалооптики ці речовини мають загальну характеристику – двопроменезаломлення, тобто здатність до перетворення типу і форми поляризації випромінювання, що розповсюджується в них. Просторова симетрія кристалооптичної структури неорганічного та органічного мікрокомпонента кісткової тканини – це оптично одноосні кристалічні структури.

Визначають:  $\rho$  – кут орієнтації оптичної осі біокристалічного утворення (орієнтація оптичної осі мікрокристала гідроксил апатиту і відповідне укладення фібрил колагенових волокон);  $d$  – величину фазового зсуву між ортогональними компонентами поляризації. Оптично активні мікрокристалічні структури характеризуються показником двопроменезаломлення  $n$ . Знаходимо величину фазового зсуву  $d$ :

$$\delta = \frac{2\pi}{\lambda} \cdot \Delta n \cdot l,$$

де  $\lambda$  – довжина хвилі лазерного випромінювання,  $l$  – товщина біооб'єкта.

Величина двопроменезаломлення кристалів гідроксилапатиту на два рівні вища за аналогічний

параметр для речовини колагену, а орієнтації оптичних осей близькі. Можна вважати, що кристалічні властивості кісткової тканини переважно визначаються речовиною гідроксилапатиту (рис. 2).

На фрагменті “а” представлена схема кристала гідроксил апатиту. Фрагмент “б” ілюструє кристалооптичну структуру фібрили колагенового волокна. Частина схеми “в” показує комплексну колаген-гідроксилапатитну мікроструктуру кісткової тканини.

Наступний рівень організації представляють ділянки переважно впорядкованої структури мінералізованих волокон – кісткові трабекули і ламели остеонів. Оптичні властивості трабекул можуть бути описані матричним оператором, а величина фазового зсуву  $\delta_1$  визначається за формулою:

$$\delta_1 = \frac{2\pi}{\lambda} \cdot \Delta n \cdot d \cdot C$$

де  $d$  – геометрична товщина кісткової трабекули,  $C$  – концентрація кристалічного гідроксилапатиту.

Для системи ламел остеонів ситуація дещо відмінна. У кожній структурній одиниці (ламелі) кісткової тканини орієнтація мінералізованих колагенових пучків утворює певний кут з площиною її поперечного перерізу.

Макрокристалічний рівень організації кісткової тканини (рис. 3) представлений у вигляді сукупності фазовозсуваючих оптично одноосних структур з орієнтацією їх осей як у площині поперечного перерізу кісткової тканини (сукупність трабекул – а, б, в), так і просторово розподіленою (спіралеподібною) орієнтацією – система ламел остеонів (г, д, е). При проходженні крізь такі біокристалічні структури, лазерне випромінювання зазнає перетворення фотометричних і поляризаційно-фазових характеристик. Внаслідок цього формується об'єктне поле з розподілом типів і форм поляризації, зумовлених орієнтаційною і мінералізаційною структурою колагенових волокон.

Архітектонічний рівень. Такий рівень оптичної організації вивчає просторову структуру кісткових трабекул і ламел остеонів, які мають фрактальну дифракційну структуру (рис. 4). У цьому випадку відбувається модуляція фази і поляризації лазерних пучків, які перетворені біокристалами кісткової тканини, та утворення різних поляризованих парціальних фронтів.

Аналіз поляризаційного модульованого об'єктного лазерного поля вимагає вимірювання координатного розподілу його інтенсивності за всією площиною зразка кісткової тканини. Поляризаційна структура граничного поля може бути візуалізована у вигляді топологічного розподілу інтенсивності.

Для визначення орієнтації спіралеподібних структур колагенових волокон потрібний координатний аналіз розподілу інтенсивності когерентного зображення біокристала. Величина інтенсивності когерентного зображення ламел остеонів у точці з координатами (x, y) визначається співвідношенням:

$$I = \sin^2\left(\frac{\pi}{2} \delta\right).$$

Отже, шляхом поляризаційного аналізу об'єктивних полів можна одержувати орієнтаційні та фазові томограми біотканин.

Одержані результати показують, що граничне поле архітектонічної структури кісткової тканини має розвинуту поляризаційну структуру, яка зумовлена різноманітними напрямками орієнтації колагенових волокон локальних біокристалів. Діапазон зміни азимута поляризації граничного поля фрактальної структури становить  $0^{\circ}$ - $180^{\circ}$ .

У роботі використані також можливості поляризаційної візуалізації систем колагенових пучків для пазух твердої мозкової оболонки в ранньому онтогенезі людини, що ілюструє серія фотографій, наведених на рис. 5-8. Флуктуації локальних значень азимутів і еліптичності поляризації відносно деякого постійного середнього рівня визначаються переважно орієнтацією колагенових пучків, що підтверджує тонку поляризаційну структуру стінок пазух твердої мозкової оболонки.

Поле розсіяного стінками твердої мозкової оболонки лазерного випромінювання являє собою ансамбль 100 % поляризованих і когерентних спеклів з імовірнісним розподілом азимутів й еліптичностей поляризації.

#### Висновки

1. Методом лазерної поляриметрії можна моделювати структуру кісткової тканини та тканин пазух твердої мозкової оболонки двокомпонентною аморфно-кристалічною матрицею, визначати просторову орієнтацію фібрил колагенових волокон та оцінювати ступінь мінералізації кісткових тканин.

2. Отже, лазерна поляриметрія дозволяє проаналізувати на сучасному науковому рівні особ-

ливості будови кісток та тканин пазух твердої мозкової оболонки на основі того, що існує однозначний взаємозв'язок між морфологічними параметрами біологічної тканини і станом поляризації об'єктивного лазерного поля.

**Перспективи наукового пошуку.** Метод лазерної поляриметрії можна використати для діагностики патології кісткової тканини та тканин пазух твердої мозкової оболонки плодів людини.

#### Література

1. Study of polarization structure of biospeckle fields in crosslinked tissues of human organism. Part 1. Vector tryucture of skin biospeckles / V. Pishak, A. Ushenko, P. Gryhoryshyn [et al.] // International Conference on Correlation Optics.– Chernivtsy, 1997. – Vol. 3317. – P. 418-424.
2. Study of polarization structure of biospeckle fields in crosslinked tissues of human organism / V. Pishak, A. Ushenko, P. Gryhoryshyn [et al.] // Part 2. Crystal optic properties of the transverse and longitudinal sections of the bone // International Conference on Correlation Optics. – Chernivtsi, 1997. – Vol. 3317. – P. 425-433.
3. Ushenko A. Laser biospeckles fields vector structure and polarization diagnostics of skin collagen structure / A. Ushenko // Laser Physics. – 2000. – Vol. 10, № 5. – P. 1143-1149.
4. Спосіб визначення просторово-кутової будови архітектонічної сітки кісткової тканини: Деклараційний патент на винахід 98116204 Україна, 31942 А / В.П. Пішак, Г.І. Кокошук, О.Г. Ушенко [та ін.]. Україна. № А61N5/06, G01N33/48; заявлено 24.11.1998; опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7-П.
5. Лазерная поляриметрия ориентационной структуры остеонов костной ткани / А.Г. Ушенко, С.Б. Ермоленко, Д.Н. Бурковец, Ю.А. Ушенко // Ж. прикл. спектр. – 2000. – Т. 67, № 1. – С. 52-55.

### ЛАЗЕРНАЯ ПОЛЯРИМЕТРИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И СИНУСОВ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

*Н.Б. Кузник, Є.Г. Махрова, О.П. Антонюк, Я.В. Горицький, К.І. Яковец*

**Резюме.** Метод лазерной поляриметрии позволяет проанализировать на современном научном уровне особенности строения костей и тканей синусов твердой мозговой оболочки. Существует однозначная взаимосвязь между морфологическими параметрами биологической ткани и состоянием поляризации объектного лазерного поля.

**Ключевые слова:** лазерная поляриметрия, кости, коллагеновые волокна.

### LASER POLARIMETRY OF THE BONE TISSUE AND THE TISSUES OF THE DURA MATER SINUSES

*N.B. Kuzniak, Ye.G. Makhrova, O.P. Antoniuk, Ya.V. Horyts'kyi, K.I. Yakovets'*

**Abstract.** The method of laser polarimetry allows to analyze the structural features of the bones and the sinuses tissues of the dura mater at an up-to-date scientific level. There exists an unambiguous relationship between the morphological parameters of the biological tissue and the polarization state of an objective laser field.

**Key words:** laser polarimetry, bones, collagen fibers.

Bukovinian State Medicacal University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. М.В. Шаплавський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 202-206

Надійшла до редакції 17.10.2012 року

# Проблеми викладання

УДК 378.147.016:[61:340.6]

*В.Т. Бачинський, І.Г. Савка, І.Л. Беженар*

## ОСОБЛИВОСТІ НАБУТТЯ ЗНАТЬ, ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК І ВМІНЬ У ПРОЦЕСІ ВИКЛАДАННЯ СУДОВОЇ МЕДИЦИНИ СТУДЕНТАМ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ “СТОМАТОЛОГІЯ”

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті розкрито особливості набуття теоретичних знань, практичних навичок і вмінь у процесі викладання судової медицини (стоматології) студентам стоматологічного факультету зі спеціальності “Стоматологія”. Показано роль наочності, спеціалізації та безпосередньої участі студентів в експертних дослі-

дженнях у процесі відпрацювання практичних навичок і вмінь майбутніми лікарями-стоматологами.

**Ключові слова:** навчальний процес, судова медицина, стоматологія.

**Вступ.** На сучасному етапі розвитку судової медицини виділяють окрему специфічну галузь – судову стоматологію, яка відповідно до потреб правоохоронних органів та судочинства займається судово-медичною розробкою питань стоматологічного характеру.

Необхідність оволодіння ґрунтовними знаннями з теорії та практики судової медицини (стоматології) зумовлена тим, що згідно з чинним законодавством, правоохоронні органи мають право залучати до виконання експертних функцій лікаря будь-якої спеціальності, у тому числі і лікаря-стоматолога для вирішення специфічних питань стоматологічного характеру [1].

Лікар-стоматолог може брати участь у судово-слідчому процесі не тільки як експерт, але і як спеціаліст (огляд трупа на місці його виявлення, участь у слідчому експерименті і т.п.). У цих випадках лікар бере участь у слідчих чи судових діях, надаючи консультативну допомогу слідчому чи суду, використовуючи свої професійні, стоматологічні пізнання [2, 3].

У зв'язку з цим судово-медичні знання важливі для спеціаліста-стоматолога, який у разі необхідності має вірно їх застосувати у практичній діяльності.

**Мета дослідження.** Відобразити особливості набуття теоретичних знань і практичних навичок та вмінь студентами стоматологічного факультету спеціальності 7.110106 “Стоматологія”.

### Основна частина.

До числа основних розділів сучасної судової стоматології відносяться:

- процесуальні основи судово-стоматологічної експертизи;
- судово-медична експертиза ушкоджень м'яких тканин обличчя, щелепно-лицьових кісток і зубів у випадках механічної травми, вогнепальних ушкоджень, дії крайніх температур та електрики, радіаційних уражень;

- судово-медична експертиза ушкоджень, спричинених зубами;
- ідентифікація особи, віку, статі, професії, місця протезування за стоматологічним статутом;
- судово-медична експертиза професійних правопорушень лікарів-стоматологів та інших медичних працівників стоматологічних установ.

Навчальна дисципліна “Судова медицина (стоматологія)” у вищих медичних навчальних закладах вивчається на 3-му курсі, оскільки для її опанування необхідні знання із більшості дисциплін в природничо-наукового та професійного циклів підготовки, які набуті на попередніх курсах навчання.

Студенти набувають основи знань щодо виконання лікарем-стоматологом функцій судового експерта згідно з чинним процесуальним законодавством України.

Також вони засвоюють знання з правових засад лікарської діяльності відповідно до чинного законодавства.

Організація навчального процесу здійснюється за кредитно-модульною системою.

Програма дисципліни структурована на 1 модуль, до складу якого входять 10 змістових модулів, в яких 23 навчальні теми.

**Кінцеві цілі** вивчення дисципліни полягають у демонстрації:

- вміння описувати тілесні ушкодження;
- визначення виду та механізму виникнення тілесного ушкодження;
- вміння визначити ступінь тяжкості травми під час судово-стоматологічного обстеження потерпілої особи;
- вміння проводити огляд ділянки обличчя трупа на місці події;
- вміння описувати стоматологічний статус трупа;

- вміння описувати та вилучати речові докази біологічного походження;
- вміння встановлювати факт настання біологічної смерті;
- вміння проводити ідентифікацію невідомої особи за стоматологічним статусом;
- вміння аналізувати зміст нормативно-правових актів, які стосуються медичної діяльності та діють у сфері охорони здоров'я громадян.

З метою засвоєння студентами знань із теорії та практики навчальний процес слід проводити на високому науково-практичному рівні із застосуванням сучасних методів контролю знань.

Для студентів 3-го курсу спеціальності “Стоматологія” згідно з програмою для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації [4], обов'язковими є 30 годин практичних занять. На них необхідно розібрати організаційні та процесуальні основи судово-медичної служби України, основні питання танатології, судово-медичної травматології, дії фізичних факторів та хімічних речовин, кисневого голодування, експертизи потерпілих, звинувачених та інших осіб, експертизи речових доказів біологічного походження.

Для студентів вказаної спеціальності вважаємо також за доцільне включити до переліку практичних занять такі теми, як: судово-стоматологічна ідентифікація трупів невідомих осіб; судово-медична (стоматологічна) експертиза віку та стану здоров'я; ушкодження слизової оболонки порожнини рота та зубів; ушкодження зубами; переломи кісток обличчя; судово-медико-криміналістичні методи досліджень під час проведення судово-медичної (стоматологічної) експертизи; судово-медична експертиза ушкоджень тканин обличчя та зубів хімічними чинниками; правові аспекти надання медичної (стоматологічної) допомоги населенню; кримінальна відповідальність медичних працівників за професійно-посадові правопорушення.

На цих заняттях студенти під керівництвом викладача вирішують також контрольні тестові завдання, розбирають ситуаційні задачі, вивчають основні об'єкти судово-медичної експертизи, описують сухі та вологі макропрепарати.

Особливу увагу слід приділяти заняттям, що проводяться у секційній залі. Тут студенти спочатку ознайомлюються із методикою судово-медичного дослідження трупів, а потім самостійно описують стоматологічний статус загиблих, невідомих та інших осіб, за яким оформлюють відповідні медичні документи. Виконанню цієї частини роботи сприяє створений на базі Чернівецького обласного бюро судово-медичної експертизи науково-практичний комплекс із двома секційними залами. Одна із залів призначена для самостійної роботи студентів під керівництвом викладачів, де вони в повному обсязі виконують

практичну експертно-діагностичну роботу. У той же час і практичні судово-медичні експерти демонструють різні випадки зі своєї судово-медичної практики, сприяючи таким чином набуттю студентами практичних навичок та вмінь. Такий підхід сприяє оптимізації навчального процесу, підвищує наочність і показує прикладне значення набутих знань.

Навчальною програмою передбачено також 8 годин для самостійної позааудиторної роботи студентів, яку вони виконують упродовж семестру у вигляді коротких рефератів в окремих зошитах за темами, передбачених тематичним планом.

Опанування судовою стоматологією в рамках вимог, передбачених навчальною програмою, з урахуванням запропонованих особливостей дозволить майбутнім лікарям-стоматологам виконувати свою роботу з глибоким розумінням правових та експертних аспектів майбутньої медичної діяльності.

### Висновки

1. Урахування запропонованих особливостей у процесі виконання робочої навчальної програми із судової медицини (стоматології) дозволить студентам набути знання, практичні навички і вміння, необхідні для їх майбутньої практичної роботи.

2. Профілізація викладання навчальної дисципліни згідно з особливостями майбутньої спеціалізації і створення сприятливих умов на базі науково-практичного комплексу сприяє оптимізації навчального процесу із судової стоматології.

**Перспективи подальших пошуків.** Перспективним для подальших пошуків є вивчення особливостей опанування практичних навичок і вмінь із судової стоматології у процесі безпосередньої роботи студентів у секційній залі клінічної бази кафедри.

### Література

1. Михайличенко Б.В. Судова стоматологія : підручник для студентів стоматологічного факультету ВМНЗ III-IV рівня акредитації / Б.В. Михайличенко. – К.: МП “Леся”, 2005. – 356 с.
2. Особливості судово-медичного дослідження трупа при окремих видах смерті: навч.-метод. посібник / [О.Ф. Кулик, В.Т. Бачинський, І.Г. Савка, О.Я. Ванчуляк]. – Чернівці: БДМУ, 2010. – 220 с.
3. Первинний огляд трупа на місці виявлення: навч.-метод. посібник / [В.Т. Бачинський, О.Ф. Кулик, І.Г. Савка, О.Я. Ванчуляк]. – Чернівці: БДМУ, 2010. – 212 с.
4. Судова медицина (стоматологія): програма навчальної дисципліни для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації. – К.: ЦМК з ВМО МОЗ України, 2012. – 30 с.



## ОСОБЕННОСТИ ПРИОБРЕТЕНИЯ ЗНАНИЙ, ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ И УМЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ СТУДЕНТАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ "СТОМАТОЛОГИЯ"

*В.Т. Бачинский, И.Г. Савка, И.Л. Беженарь*

**Резюме.** В статье раскрыты особенности приобретения теоретических знаний, практических навыков и умений в процессе преподавания судебной медицины (стоматологии) студентам стоматологического факультета по специальности "Стоматология". Показано роль наглядности, специализации и непосредственного участия студентов в экспертных исследованиях в процессе отработки практических навыков и умений будущими врачами-стоматологами.

**Ключевые слова:** учебный процесс, судебная медицина, стоматология.

## SPECIFIC CHARACTERISTICS OF ACQUIRING KNOWLEDGE, PRACTICAL HABITS AND SKILLS IN THE PROCESS OF TEACHING FORENSIC MEDICINE TO STUDENTS OF THE STOMATOLOGICAL FACULTY IN THE SPECIALITY – "STOMATOLOGY"

*V.T. Bachyns'kyi, I.H. Savka, I.L. Bezhenar*

**Abstract.** The paper has revealed the specific characteristics of acquiring theoretical knowledge, practical skills and habits in the process of teaching Forensic Medicine (Stomatology) to students of the Stomatological Faculty in the speciality – "Stomatology". The role of visual aids, specialization and a direct participation of students in expert investigations in the process of perfecting habits and skills by future stomatologists has been demonstrated.

**Key words:** educational process, forensic medicine, stomatology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.М. Ходоровський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 207-209

Надійшла до редакції 20.11.2012 року

---

© В.Т. Бачинський, І.Г. Савка, І.Л. Беженар, 2013

УДК 37.091.3.043.2:617

*С.Ю. Каратєєва*

## ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ХІРУРГІЧНИХ ДИСЦИПЛІН ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

---

**Резюме.** У статті наведені приклади щодо покращення проведення практичних занять з іноземними студентами. Саме застосування на практичних заняттях із хірургічних дисциплін, поряд із тестуванням студентів, обговорення хірургічної проблеми, доведення, аргументування власного погляду, дискусії з викладачем,

відпрацювання та засвоєння практичних навичок значно покращують засвоєння тематичного матеріалу.

**Ключові слова:** хірургічні дисципліни, викладання, іноземні студенти.

---

**Вступ.** В Україні триває активне реформування освіти, у тому числі і вищої медичної [1, 2, 5]. Сучасний розвиток медичної освіти в Україні, етапи його реформування, питання, пов'язані з підвищенням якості освіти випускників медичних закладів, вимагають нових підходів до організації навчального процесу. Прогрес науки зумовили пошук і впровадження нових технологій у систему навчання. В останні роки система медичної освіти проходить закономірний процес суттєвої модернізації [2].

На даний час головним завданням вищої освіти є збереження та забезпечення необхідної якості професійної підготовки фахівців і пошук механізмів її підвищення [1, 5].

Реформування вищої школи і сучасні вимоги до підготовки майбутніх фахівців призвели до змін у викладанні дисциплін [3, 4]. Особливо ці факти мають значення у викладанні іноземним студентам хірургічних дисциплін.

**Основна частина.** Цілковито очевидно, що підручники та навчальні посібники для іноземних студентів, навіть найсучасніші, не можуть сформувати в майбутніх спеціалістів практичних навичок із хірургії. Роль викладача в цьому процесі посідає головне місце. Створення оптимального середовища, при якому іноземні студенти мають можливість здійснювати курацію хірургічних хворих, бути присутнім при різних оператив-

© С.Ю. Каратєєва, 2013

них втручаннях, перев'язках, хірургічних маніпуляціях, є основним завданням педагога.

Викладач мотивує навчальну діяльність студентів, спонукає їх до навчання, організовує навчальний процес таким чином, щоб він мав максимальний ефект. І ця організація повинна проходити на рівні дій та можливостей кожного окремого студента. Однією з найбільш загальних проблем вивчення та засвоєння хірургічних дисциплін іноземним студентам є проблема вільного спілкування іноземних студентів із пацієнтами, особливо на початкових курсах. У даній ситуації в ролі перекладача виступає викладач і саме від нього залежить та атмосфера, яка сформується між студентом та хворим, а також зацікавленість студентів при опитуванні та відвертість пацієнта, обговорення різних хірургічних проблем, дискусії, альтернативні методи в лікуванні, враховуючи думку кожного студента, розвиваючи в них клінічне мислення.

Таким чином, розкривається справжнє поняття терміну «група» і «викладач», при цьому не розділяючи колектив студентів на тих, хто хоче навчитись або кого можна навчити, і на тих, хто не хоче навчитись, а прагне кожному дати найкращі знання.

Використання методики індивідуального підходу до кожного студента у викладанні хірургічних дисциплін дає можливість докорінно змінити ставлення до об'єкта навчання, перетворивши його на суб'єкт, тобто зробити кожного студента співавтором практичного заняття. У груповій роботі виникає елемент змагання і взаємної відповідальності студентів за роботу в аудиторії, за свої знання з предмета, тому і педагог починає з більшою повагою ставитися до студентів [2].

Має місце удосконалення тематичних навчальних кімнат, оснащення їх сучасним обладнанням, більш повноцінно забезпечити заняття тематичними хворими, ефективно використати матеріально-технічну базу кафедри, особливо в клініці. За такої системи організації навчального процесу у викладача є реальна можливість детально провести обговорення зі студентами найважливіших питань теми, що проходить у формі вільної дискусії, в яку активно включаються всі присутні на занятті студенти.

При відповідній мотивації і досконалому матеріально-технічному забезпеченні навіть недостатньо підготовлений, на початок заняття, студент після його завершення володіє необхідним обсягом базової інформації з даної теми.

Результати навчання значно покращуються, коли є можливість використання в навчальному процесі технології дистанційної візуалізації шляхом відеотрансляції з операційної.

Коли іноземним студентам стає цікаво вчитися, як наслідок, відмічається значне скорочення студентами пропусків занять без поважних причин.

Готуючи практичне заняття з іноземними студентами, викладач повинен ретельно продумати структуру заняття, окреслити проблему та її розв'язання та намітити шляхи її вирішення. Викладач повинен керуватися насамперед тим, що окрім надати студентові певний обсяг практичних навичок, навчити студента творчо підходити до вивчення та засвоєння матеріалу, до вміння відокремлювати головне від другорядного, вміло користуватися набутими знаннями. Таким чином, якщо дійсно є бажання досягти високої якості підготовки спеціалістів, особливо іноземних студентів, то потрібно постійно вдосконалювати форми навчального процесу.

#### Висновок

1. Особливості підготовки іноземних студентів на сучасному етапі вимагають суттєвого удосконалення викладання клінічних хірургічних дисциплін у вищому навчальному закладі, зокрема на фундаментальних хірургічних дисциплінах, які перші знайомлять студента з клінікою та надають перші навички.

2. Впровадження нових інноваційних технологій організації роботи та навчального процесу забезпечує належну підготовку фахівців, яка відповідає державним стандартам.

#### Література

1. Будапештсько-Віденська декларація про створення Європейського простору вищої освіти – 12 березня 2010 р.
2. Ковальчук Л.Я. Впровадження новітніх методик і систем навчального процесу в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського / Л.Я. Ковальчук // Мед. освіта. – 2009. – № 2. – С. 10-14.
3. Ковальчук Л.Я. Новітні шляхи вдосконалення підготовки фахівців у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського / Л.Я. Ковальчук // Мед. освіта. – 2010. – № 2. – С. 27-30.
4. Сухарніков М.Ю. Концептуальні підстави розробки і впровадження національної рамки (академічних) кваліфікацій України / М.Ю. Сухарніков. – К.: Вища школа, 2012. – № 3. – С. 17.
5. Про затвердження Положення про національну систему рейтингового оцінювання діяльності вищих навчальних закладів: наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 1475 від 20.12.2011 р.

### ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ

*С.Ю. Каратеева*

**Резюме.** В статье приведены примеры по улучшению проведения практических занятий с иностранными студентами. Именно применение на практических занятиях по хирургическим дисциплинам, одновременно с тестиро-

ванием студентов, обсуждения хирургической проблемы, доказательства, аргументации собственного мнения, дискуссии с преподавателем, отработки и усвоения практических навыков значительно улучшают усвоение тематического материала.

**Ключевые слова:** хирургические дисциплины, преподавание, иностранные студенты.

## SPECIFIC CHARACTERISTICS OF TEACHING SURGICAL SUBJECTS TO FOREIGN STUDENTS

*S.Y. Karatieieva*

**Abstract.** The paper presents examples, pertaining to improving the conductance of practical classes with foreign students. It is just the use of a discussion of a surgical problem, corroborating, argumentation of one's view point, debating with a teacher, perfecting and mastering practical skills in surgical subjects along with testing students that improve mastering the thematic material.

**Key words:** surgical subjects, teaching, foreign students.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 209-211

Надійшла до редакції 08.11.2012 року

© С.Ю. Каратєєва, 2013

УДК 378.147+371.322+376.68

*Н.М. Середюк, Н.М. Галюк, В.М. Галюк, М.І. Яворський*

## МУЛЬТИМЕДІЙНІ МЕТОДИ НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ ЯК СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ МОТИВАЦІЇ ЇХ У НАВЧАННІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У статті викладено актуальні питання викладання внутрішньої медицини студентам – іноземцям у вищому навчальному закладі на сучасному етапі. Наведені нові методики, зокрема комп'ютерних мультимедійних відеосюжетів, 3D технологій та елементів візуальної діагностики, що сприяє поглибленому розумінню та ефективному засвоєнню теоретичних знань студентів, водночас демонстрація тематичного хворого

з подальшим обговоренням проблеми шляхом діалогу між викладачем і студентом є найбільш ефективним методом засвоєння практичних навиків, які спрямовані на покращання навчального процесу.

**Ключові слова:** викладання внутрішньої медицини, мультимедійне забезпечення, оцінювання студентів.

**Вступ.** Процеси інтеграції в сучасному світі охоплюють дедалі більше сфер життєдіяльності людини. Освіта України в цілому і вища школа, зокрема, не можуть знаходитися поза межами європейської інтеграції. Упродовж шести років освітнє співтовариство мобілізується задля спільної мети – формування загальноєвропейського освітнього простору. Зона європейської вищої освіти повинна базуватися на спільних фундаментальних принципах і підходах в організації вищої освіти. Відкрита зона європейської вищої освіти несе багато нових позитивних спільних перспектив, і водночас зберігає повагу до національних особливостей функціонування освіти в кожній окремій країні [1, 2]. Для сучасного стану розвитку національної вищої освіти характерні модернізація і реформування, спрямовані на приєднання до Болонського процесу з метою входження в європейський освітній і науковий простір.

Болонський процес – це здійснення структурного реформування вищої освіти, зміна освітніх програм, форм і методів навчання, контролю й

оцінювання навчальних досягнень студента для підвищення якості освіти, спроможності випускників вищих навчальних закладів працевлаштуватися на європейському ринку праці.

Метою впровадження кредитно-модульної системи навчання є підвищення якості вищої освіти фахівців і забезпечення на цій основі конкурентоспроможності випускників та престижу української вищої освіти у світовому освітньому просторі [4].

Основними завданнями навчального процесу є:

- адаптація ідей ECTS до системи вищої освіти України для забезпечення мобільності студентів у процесі навчання та гнучкості підготовки фахівців із врахуванням швидкозмінних вимог національного та міжнародного ринків праці;

- забезпечення можливості навчання студентів за індивідуальною варіативною частиною освітньо-професійної програми, що сформована за вимогами замовників та побажаннями студен-

та і сприяє його саморозвитку і відповідно підготовці до життя у вільному демократичному суспільстві;

- стимулювання учасників навчального процесу з метою досягнення високої якості вищої освіти;
- унормування порядку надання можливості студенту отримання професійних кваліфікацій відповідно до ринку праці.

Кредитно-модульна система організації навчального процесу базується на певних принципах, одним із яких є інноваційність, що полягає у використанні ефективних педагогічних й інформаційних технологій, та сприяє якісній підготовці кваліфікованих робітників.

Одним із ключових завдань даного принципу є успішна та якісна професійна підготовка випускників вищих навчальних закладів, підвищення рівня засвоєння навчального матеріалу, тобто поліпшення розуміння, запам'ятовування й уміння застосування на практиці отриманих знань. У психолого-педагогічній літературі зазначається [1, 3, 5], що близько 80 % інформації людина сприймає через органи зору, близько 15 % – через слух і 5 % – через дотик, нюх і смак. Проте коли йдеться не тільки про сприйняття, але і про запам'ятовування інформації, то чільне місце належить моторній, тобто руховій пам'яті. Інакше кажучи, краще всього особа, яка навчається, запам'ятає матеріал, коли побачить, почує і доторкнеться, тобто сама щось відтворить – запише формули та означення, намалює ескізи та схеми, застосує на практиці одержані знання.

У цьому зв'язку важливо у процесі проведення занять постійно надавати особам, які навчаються, можливість самим здійснювати певні дії, що стосуються навчального матеріалу, який розглядається. Сучасні інформаційні комп'ютерні технології не тільки надають мультимедійне середовище для викладення й активного сприйняття навчальної інформації, але й здійснюють стимулювальну дію щодо мотивації студентів до вивчення цієї інформації [1, 3, 5]. У педагогічному процесі кафедри внутрішньої медицини № 2 існує багата педагогічна традиція щодо поліпшення сприйняття навчальної інформації. У процесі занять використовуються різного типу обладнання, починаючи зі звичайних крейдових дошок і до більш складних технічних приладів (мультимедійні, аудіо-, відеотехнології). Найбільш популярними з останніх є проектори, які досить широко представлені на вітчизняному ринку – мультимедійні реконструкції.

**Мета дослідження.** Встановити значення більш поглибленого вивчення теми заняття з допомогою мультимедійного забезпечення, як мотиваційного компонента навчальної діяльності іноземних студентів.

**Матеріал і методи.** При розгляді матеріалу навчальної теми з кардіології нами запропоновано демонстрацію мультимедійних презентацій, які максимально наближають студента до розу-

міння анатомічної структури серцевого м'яза, фізіології кровообігу, патогенетичних та патоморфологічних механізмів розвитку порушень ритму серця. Особлива увага при цьому надається мультимедійній демонстрації механізмів виникнення аритмій.

Студентів - іноземців медичного факультету (22 особи) розподілено на три групи. Перша група – контрольна (8 осіб), у якій на практичних заняттях демонстрація матеріалу здійснювалася з допомогою табличного забезпечення.

Другу групу (7 осіб) склали студенти, яким матеріал навчальної теми розкривався у вигляді мультимедійної презентації, в якій ілюстровано відображалися частота захворювання, історичні аспекти розвитку, поширення захворювання серед населення залежно від статі та віку, патогенетичні механізми виникнення аритмій, електрокардіограми та схеми лікування. Презентація займала 10 хв із відведеного на занятті часу.

Третя група - студенти, яким розкриття теми заняття проводилось як і студентам другої групи, але додатково демонструвався тематичний пацієнт на початку заняття. Демонстрація тематичного хворого супроводжувалася збором скарг, анамнезу захворювання, життя та об'єктивними даними з подальшим обговоренням діагнозу, причин виникнення аритмії, діагностика та лікування за типом діалогу між викладачем і студентами. Час, який був затрачений із виділеного на заняття, – 15 хв.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При завершенні практичного заняття нами відмічено різний ступінь зацікавленості та засвоєння теоретичних та практичних навиків студентів.

Студенти першої групи показали низький рівень зацікавленості та клінічного мислення при розборі тематичних хворих, історій хвороб та засвоєння теоретичних і практичних знань.

Студенти другої групи після перегляду мультимедійної презентації виявили високий рівень засвоєння теоретичного матеріалу при розгляді основного етапу заняття, що проявлялося зацікавленістю студентів до роботи з тематичними хворими в палаті.

Високий рівень засвоєння теоретичних і практичних знань проявили студенти третьої групи, де окрім мультимедійної презентації демонструвався тематичний пацієнт. Студенти активно ділилися знаннями за темою заняття, дискутували, обгрунтовуючи попередній діагноз, а також схеми надання допомоги тематичному хворому.

#### Висновки

1. Уведення в педагогічний процес новітніх методів навчання, зокрема комп'ютерних мультимедійних відеосюжетів, 3D технологій та елементів візуальної діагностики сприяє поглибленому розумінню та ефективному засвоєнню теоретичних знань студентів.

2. Демонстрація тематичного хворого та перегляд мультимедійної презентації з подальшим обговоренням проблеми, за типом діалогу між

викладачем і студентами, є найбільш ефективним методом засвоєння практичних навиків, що стимулює клінічне мислення майбутнього спеціаліста.

3. Розроблена технологія підвищення якості навчального процесу з використанням нових комп'ютерних технологій у режимі 3D ефективна як щодо навчання вітчизняних, так і студентів факультету підготовки іноземних громадян.

#### Література

1. Башмаков А. И. Разработка компьютерных учебников и обучающих программ / А.И. Башмаков, И.А. Башмаков. – М.: Информационно-издательский дом "Филинь", 2003. – 616 с.
2. Бойчук А.В. Шляхи оптимізації навчального процесу на кафедрі акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти / А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук // Мед. освіта. – 2010. – № 3. – С. 60-66.
3. Гасов В.М. Методы и средства подготовки электронных изданий: [учеб. пособие для вузов] / В.М. Гасов, А.М. Цыганенко. – М.: МГУП, 2004. – 272 с.
4. Ніколаєнко С.М. Вища освіта і наука – найважливіші сфери відповідальності громадського суспільства та основа інноваційного розвитку / С.М. Ніколаєнко // Освіта України. – 2005. – № 24. – С. 4-8.
5. Образцов П.И. Дидактика высшей военной школы : [учебное пособие] / П.И. Образцов, В.М. Косухин. – Орел: Академия спецсвязи России, 2004. – 317 с.

### МУЛЬТИМЕДИЙНЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ МОТИВАЦИИ ИХ В ОБУЧЕНИИ

*Н.Н. Середюк, Н.М. Галюк, В.М. Галюк, М.И. Яворский*

**Резюме.** В статье изложены актуальные вопросы преподавания внутренней медицины студентам-иностранцам в высшем учебном заведении на современном этапе. Приведены новые методики, в частности компьютерных мультимедийных видеосюжетов, 3D технологий и элементов визуальной диагностики, что способствует углубленному пониманию и эффективному усвоению теоретических знаний студентов, вместе с тем демонстрация тематического больного с последующим обсуждением проблемы по типу диалога между преподавателем и студентом является наиболее эффективным методом усвоения практических навыков, которые направлены на улучшение учебного процесса.

**Ключевые слова:** преподавание внутренней медицины, мультимедийное обеспечение, оценивания студентов.

#### **MULTIMEDIA METHODS OF TEACHING FOREIGN STUDENTS AS A WAY TO INCREASE MOTIVATION FOR TRAINING**

*N.M. Serediuk, N.M. Haliuk, V.M. Haliuk, M.I. Yavors'kyi*

**Abstract.** The paper deals with topical issues of teaching internal medicine to foreign students in a higher educational establishment at the present stage. It presents new methods, in particular, computer multimedia, movies, 3D technologies and elements of visual diagnostics, which contributes to a deeper understanding and effective mastering of theoretical knowledge of students, simultaneously the demonstration of a thematic patient, followed by a discussion of the problem according to the type of a dialogue between a teacher and student is the most effective method of learning practical skills, which are aimed at an improvement of the educational process.

**Key words:** teaching internal medicine, multimedia software, evaluation of students.

HSEI "National Medical University" (Ivano-Frankivs'k)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 211-213

Надійшла до редакції 24.10.2012 року

# Ювілеї



**Христич  
Тамара Миколаївна**  
(до 70-річчя з дня народження)

*Я знаю жєнщину. Она – река,  
Исполненная света и покоя,  
Нетороплива и не широка,  
Но не коснуться дна ее рукою.*

*М. Алигер*

22 квітня 2013 року відзначатиме ювілей Тамара Миколаївна Христич – професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук, талановитий учений, лікар, наставник. Народилася Тамара Миколаївна в м. Шуро-Абад Кулябського району Таджикиської РСР у сім'ї військовослужбовця, тому дитинство було пов'язаним із переїздами до Таджикистану, Молдови, Туркестану, в Україну.

Умови життя склалися так, що з раннього дитинства Тамара Миколаївна спілкувалася переважно зі старшими дітьми і дорослими. Завдяки цьому вона росла ерудованою, розсудливою дитиною, й у 2,5 року разом із старшими друзями пішла до школи. Переїзди, часта зміна оточення та друзів сприяли вихованню таких рис характеру, як відкритість, дружелюбність та терпимість до інших.

У 1957 році, у свої 14 років, зовсім юною Тамара Миколаївна вступила до Чернівецького медичного училища, яке закінчила в 1960 році й отримала призначення на роботу на посаду фельдшера в мальовничому селі Банилів, тоді Вашківського району, а згодом (у 1963-1964рр.) - старшої медичної сестри дитячого відділення Виницької ЦРЛ. Працюючи середнім медичним працівником, отримала безцінний досвід лікувально-профілактичної роботи, зрозуміла необхід-

ність і важливість роботи медиків всіх рангів для досягнення кінцевої мети – видужання і реабілітації хворого, заслужила повагу як спеціаліст. Але, маючи невгамовний характер і прагнучи нових знань, Тамара Миколаївна мріяла про вищу освіту, в чому її підтримувала сім'я і чоловік – Дмитро Васильович.

У 1964 році, успішно склавши вступні іспити, вона стала студенткою Чернівецького медичного інституту. Всі шість років майбутній доктор наук вчилася, приділяючи велику увагу сім'ї і виховуючи доньку.

Вже з 3-го курсу Тамара Миколаївна є активною учасницею студентського наукового товариства медінституту. І в 1967 році її перша наукова робота отримала перше місце на Всеукраїнській конференції студентів та молодих учених у м. Одесі.

У 1970 році, отримавши диплом, працювала в гастроентерологічному відділенні Чернівецької ОКЛ, де в той час панувала високоінтелектуальна наукова атмосфера, яка створювалася завідувачем кафедри факультетської терапії професором Самсоном О.І. У результаті почалася робота над кандидатською дисертацією за темою: «Зовнішньосекреторна функція підшлункової залози при виразковій хворобі залежно від періоду захворювання та лікування», яка успішно була захищена в 1974 році.

З 1974 року Тамара Миколаївна почала працювати асистентом кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб. Це був період становлення її як лікаря, науковця, так і педагога. Доля подарувала їй зустріч та можливість співпрацювати з такими педагогами і клініцистами, як професори Бурчинський Г.Й., Владковський І.К., доценти Мохунь І.К., Кричин Я.Д.

Працюючи асистентом кафедри факультетської терапії (1977-1990рр), а з 1990 року доцентом цієї ж кафедри, вона продовжувала наукові дослідження. Згодом наукові здобутки переросли в докторську дисертацію «Клініко-патогенетичне обґрунтування реабілітаційно-етапного лікування хронічного панкреатиту», яка була захищена в 1996 році. У роботі вперше в Україні обґрунтований диференційований підхід до лікування та реабілітації осіб із хронічними рецидивними, інфільтративними, фіброзуючими панкреатитами з урахуванням тяжкості перебігу захворювання, супутньої патології, інтенсивності процесів оксидативного стресу, протиоксидантних систем захисту та особливостей хронічних ритмів за поетапного лікування хворих: стаціонар – відділення реабілітації – поліклініка – санаторій (профілакторій).

Тамара Миколаївна є автором майже 500 наукових праць, зокрема п'яти монографій, 15 навчальних посібників, восьми методичних рекомендацій, 38 раціоналізаторських пропозицій і п'яти деклараційних патентів на винахід. Результати досліджень опубліковані на сторінках чисельних вітчизняних і зарубіжних наукових видань.

Напрямок наукових інтересів професора Христич Т.М. не обмежується тільки питаннями гастроентерології, панкреатології. Її роботи стосуються також патофізіологічних проблем у клініці внутрішніх хвороб, особливо механізмів розвитку синдрому системної запальної відповіді на пошкодження, хронічної генералізованої та локальної запальної реакції при коморбідності таких захворювань, як хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень і ІХС. Низка її праць присвячена проблемам екології, клінічної імунології та клінічної фармакології. Працюючи на базі обласного клінічного госпіталю інвалідів війни (з 1996- по 2001рр. Т.М. Христич – професор кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології БДМА), глибоко вивчала геронтологічні аспекти патології внутрішніх органів, особливості фармакокінетики, фармакодинаміки певних препаратів, що докладно викладено в монографіях «Хронический панкреатит: нерешенные про-

блемы», «Хронічний бронхіт, диференційований підхід до лікування і профілактики з урахуванням віку» та «Хроническое легочное сердце: современные концепции».

З 2001 року, пропрацювавши на всіх терапевтичних кафедрах БДМУ, по 2011 рік Тамара Миколаївна продовжила роботу на посаді професора кафедри сімейної медицини.

З 2011 року по теперішній час обіймає посаду професора кафедри фтизіатрії та пульмонології, постійно працює над самовдосконаленням, розвиває науку в рідному навчальному закладі. Тамара Миколаївна також підтримує тісні наукові зв'язки з науковцями всіх куточків України та ближнього зарубіжжя.

Під керівництвом професора Христич Т.М. виконано п'ять кандидатських дисертацій, (кожна з них вивчає нові значимі механізми коморбідності патологій), і дві магістерські кваліфікаційні роботи. Тамара Миколаївна є членом спеціалізованих учених рад за спеціальністю «Внутрішні хвороби» при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького і за спеціальності «Загальна практика/сімейна медицина» при Луганському державному медичному університеті.

Професор Т.М.Христич проводить велику консультативно-лікувальну роботу. Високий професіоналізм, чуйність до хворих, інтелігентність, ерудиція, доброзичливість викликають авторитет у пацієнтів та повагу колег.

Різносторонньою є також громадська діяльність – з 1980 року чотири рази була обраною депутатом районної ради і членом виконкому; неодноразово входила до складу вченої ради Буковинського державного медичного університету; є членом ученої ради факультету післядипломної освіти БДМУ, ЦМК, ПМК із терапевтичних дисциплін; членом правління товариства гастроентерологів України; членом правління асоціації терапевтів м. Чернівці ім. В.Х. Василенка; членом правління асоціації сімейних лікарів Чернівецької області, є членом Міжнародного, Європейського і Українського панкреатологічних клубів, головою Клубу панкреатологів Буковини, членом редакційної колегії журналу «Вестник Клуба Панкреатологов».

Вся діяльність Тамари Миколаївни – це служіння людям, служіння медицині. То не перебільшення – медицина для неї не тільки головний зміст життя, а й головна її радість (так вважають її учні).

*проф. Тодоріко Л.Д. – завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології;  
к.мед.н. Телекі Я.М. – асистент кафедри внутрішньої медицини*

*Редакційна колегія журналу приєднується до привітань і зичить ювіляру  
міцного здоров'я, творчого натхнення, наснаги і довголіття!*

## ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ “БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК”

Редакція журналу “Буковинський медичний вісник” приймає до друку рукописи, що оформлені з урахуванням “Єдиних вимог до рукописів, представлених у біомедичні журнали”, складених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (жовтень, 2007р.) які ґрунтуються на сучасних підходах доказової медицини.

У журналі “Буковинський медичний вісник” публікуються статті з клінічної та експериментальної медицини, що містять нові дані. Редакція не розглядає робіт, результати яких вже опубліковані чи описані в статтях, представлених чи прийнятих для опублікування в інших виданнях, як вітчизняних, так і зарубіжних.

При направленні статті до редакції необхідно керуватися наступними правилами:

1. Стаття має бути надрукована через 1,5 інтервала на листі формату А4 (210 X 297 мм) у двох примірниках. Розміри полів: верхнє – 20 мм, нижнє – 20 мм, лівє – 30 мм, правє – 15 мм. При наборі на комп’ютері використовується шрифт Times New Roman Суг розміром 14 пунктів, чорного кольору, вирівнювання по ширині. Перший рядок абзацу – відступ на 15 мм. Електронна версія подається на 3,5 дюймовій дискеті (або диску CD-R/CD-RW). Редакція переконливо просить перевіряти електронну версію статті на наявність комп’ютерних вірусів.
2. Стаття візується керівником установи, до неї додається супровідний лист на бланку закладу, який направляє статтю, акт експертизи чи висновок експертної комісії, заключення про проведення біоетичної експертизи. На останній сторінці тексту повинні бути власноручні підписи всіх авторів, прізвище, ім’я, по батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, мобільний, домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися.
3. Статтю викладати за наступною схемою:

УДК

Ініціали та прізвище автора (авторів)

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ)

Назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа). У тому випадку, якщо автори статті працюють у різних установах, необхідно з допомогою міток співвіднести кожного автора з його установою.

**Резюме.** Текст – мовою оригіналу статті.

**Ключові слова:** текст (не більше 5 слів) – мовою оригіналу статті.

**Вступ.** Текст.

**Мета дослідження.** Текст.

**Матеріал і методи.** Текст.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Текст.

**Висновки (висновок).** Текст.

**Перспективи подальших досліджень.** Текст.

**Література**

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ) (АНГЛІЙСЬКОЮ МОВОЮ)

Ініціали та прізвище автора(ів) (англійською мовою)

**Abstract.** Резюме (англійською мовою).

**Key words:** ключові слова (англійською мовою).

Назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа) (англійською мовою).

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ) (РОСІЙСЬКОЮ МОВОЮ)

Ініціали та прізвище автора(ів) (російською мовою)

**Резюме** (російською мовою).

**Ключевые слова:** (російською мовою).

Назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа) (російською 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.**

4. Обсяг оригінальної роботи не повинен перевищувати 9 с. машинописного тексту, заміток з практики – 3 с., лекцій – 10 с., огляду літератури – 20 с., рецензій та хроніки – 3 с.
5. У тексті статті не потрібно повторювати дані таблиць. Для набору тексту використовувати текстовий редактор Word 97/2000/XP/2003. Набирати шрифтом Times New Roman Суг (14) з міжрядковим інтервалом 1.5. Для формул використовувати вбудований у Word для Windows редактор формул. На диску/дискеті текст записувати окремим файлом під іменем «прізвище першого автора статті.doc».
6. Для набору таблиць використовувати текстовий редактор Word 97/2000/XP/2003. Потрібно слідувати за шириною таблиці (книжковий формат – 16 см, альбомний формат – 22см). Для заповнення таблиці користуватися кеглем 10. На диску/дискеті таблиці представити окремим файлом під іменем



- tabl.doc*. Вони повинні бути компактними, мати номер (якщо таблиць 2 і більше), назву. **Скорочення в назві таблиць не дозволяються.** Цифровий матеріал подається із статистичною обробкою. Зазначається кількість досліджених об'єктів у кожній групі, одиниці вимірювання. Фототаблиці не приймаються.
7. Особливу увагу необхідно звернути на скорочення. Загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ІФР-1 і т.ін.) розшифровки не потребують. Способи введення препаратів (в/в, в/м, п/ш) скорочуються. Всі інші назви при першій згадці мають розшифровуватися.
  8. Обсяг графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації не мають відтворювати дані таблиць. Всі ілюстрації виключно двовимірні, чорно-білі. Вони не повинні займати загалом більше двох сторінок. Нумеруються арабськими цифрами в порядку їх появи в тексті, наприклад, рис. 1, рис.2 і т.д. Ілюстрації подаються на окремих аркушах. На звороті ставиться підпис, прізвище автора та назва статті, позначаються «верх» і «низ». Фотографії повинні бути контрастними та чіткими, розміром не ширше 11 см. На електронних мікрофотографіях рекомендується показати масштабний відрізок. Електронний варіант ілюстрацій подається у форматах JPEG, TIFF, BMP, CDR, XLS. Якщо ілюстрації раніше вже публікувалися, треба вказати оригінальне джерело і представити письмовий дозвіл на їх відтворення від власника права на публікацію. Підписи до ілюстрацій необхідно подавати на окремому аркуші, вказуючи їх номери. У підписах до фотографій мікропрепаратів необхідно вказувати збільшення об'єктива та окуляра, метод забарвлення зрізів. У тексті місце таблиці й рисунка потрібно помітити стрілкою на лівому полі з позначенням над стрілкою номера таблиці або рисунка.
  9. У розділі "Матеріал і методи" повинна бути ясно і чітко описана організація проведення даного дослідження (дизайн). Вказується варіант дослідження, одномоментне (поперечне), поздовжнє (проспективне або ретроспективне дослідження випадок-контроль). Повинні бути описані критерії включення в дослідження і виключення з нього (а не просто вказувати діагноз). Обов'язково зазначити наявність чи відсутність рандомізації (із вказанням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також про наявність чи відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо і лікарського препарату в клінічних випробуваннях. У цьому розділі необхідно детально описати використану апаратуру і діагностичну техніку з вказанням її основної технічної характеристики і виробника, а також назву комерційних наборів для гормонального і біохімічного дослідження з наведенням їх виробника та нормальних показників для окремих параметрів. При використанні загальноприйнятих методів дослідження на них необхідно навести відповідні посилання з літератури. Слід вказати точні міжнародні назви всіх використаних ліків і хімічних речовин, дози і способи використання (шляхи введення). Якщо в статті йдеться про описання обстеження на людині, необхідно вказати, чи відповідала процедура стандартам етичного комітету, що несе відповідальність за цей фрагмент роботи, або Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляд 1983 р. В експериментальних працях необхідно вказати вид і кількість використаних тварин, а також які застосовувалися методи знеболення та умертвіння тварин суворо відповідно до "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин".
  10. Опис процедури статистичного аналізу є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказувати прийнятий у даному дослідженні критичний рівень значимості "р" (наприклад, "критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина допустимого рівня значимості "р" для використаного статистичного критерію (а не просто "р<0,05" або "р>0,05"). Крім того, необхідно вказати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерій  $\chi^2 = 12,3$ ; число ступенів свободи  $df=2$ ,  $p= 0,0001$ ). Необхідно дати визначення всім використаним статистичним термінам, скороченням і символічним позначенням. Наприклад: М – вибіркове середнє, m (SEM) – похибка середнього, STD – вибіркове стандартне відхилення, р – досягнутий рівень значимості. При використанні виразів на зразок  $M \pm m$  необхідно вказати значення кожного із символів, а також об'єм вибірки (n). Середні величини не слід наводити точніше, ніж на один десятичний знак порівняно з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення та похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм, то необхідно вказати назву цього пакета і його версію.
  11. Грецькі символи ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - тощо) слід наводити саме так, а не повною назвою букви (альфа-, бета-, гамма- тощо). Імуноглобуліни слід скорочувати латинськими символами – Ig, а не Ig або ІГ; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати українськими літерами – ІЛ, а не ІЛ, як і назви хімічних сполук (НАДФ, а не NADP, цАМФ, а не cAMP, ДНК, а не DNA тощо), за винятком тих, для яких в українській мові не існує аналогів (наприклад, фактори транскрипції, G-білки тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом.
  12. Цитати, наведені в статті, вивіряються і на полях завіряються автором. У посиланні вказується джерело (назва, видання, рік, том, випуск, сторінка).
  13. Автор повинен розмістити в статті всі формули та окремі символи. Виміри наводяться за системою СІ та шкалою Цельсія. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих) не допускаються. Не слід використовувати скорочення (аббревіатури) в назві статті, висновках і резюме. Повний

термін, замість якого уводиться скорочення, повинен передувати першому вживанню цього скорочення в тексті (якщо тільки це не стандартна одиниця виміру). Назви ферментів тканинних препаратів, буферів суспензійних середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки слід вказувати хімічними формулами. Назву органічних сполук можна замінити формулами, якщо вони коротші від назви і ясно показують їх структуру. Не допускаються змішані скорочення, в яких поряд з українськими літерами входять символи атома в латинській транскрипції. У таких випадках всю аббревіатуру слід писати або латинськими літерами, або українською без скорочень.

14. Список цитованої літератури наводиться за абеткою в такому порядку: 1) наукові праці, надруковані кирилицею (спочатку українською, а потім іншими мовами); 2) наукові праці, надруковані латиницею. У цій послідовності джерела літератури нумеруються. Цифрові посилання в тексті статті обов'язково повинні збігатися з відповідними номерами списку літератури. Кількість джерел у списку літератури оригінальних статей не повинна перевищувати 10-12, оглядових – 40. Посилання на неопубліковані роботи не рекомендуються. Посилання на літературу в тексті подаються номером (ами) цього джерела в списку та пишуться в квадратних дужках, наприклад, [1, 4, 7]. Список літератури повинен бути складений згідно з вимогами Державного Стандарту 7.1:2006 та вимог ВАКУ України (Бюлетень ВАКУ України. – 2008. – № 3. – С. 8-13). До списку літератури включаються роботи вітчизняних і зарубіжних авторів за останні 5-6 років і тільки в окремих випадках – більш ранні публікації. У лекціях бібліографічні посилання не наводяться. До таких статей додається література, рекомендована з даного питання, розташована в алфавітному порядку без номерів.
15. При опублікуванні перероблених статей вказується дата поступлення переробленого примірника до редакції.
16. Редакція залишає за собою право відхиляти статті, оформлені неналежним чином, редагувати статті, а також змінювати стиль оформлення, що не впливає на зміст. Направлені в редакцію роботи не повертаються. Крім того, редакція може вимагати від автора представити вихідні дані, з використанням яких отримані наведені в статті результати.
17. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:

**58002, м. Чернівці,  
пл. Театральна, 2.  
Буковинський державний медичний університет  
Редакція журналу  
"Буковинський медичний вісник"**

**Редколегія**

## ЗМІСТ

**НАУКОВІ ЗДОБУТКИ**

<i>Бойчук Т.М., Івашук О.І., Доманчук Т.І., Лебязь О.І.</i> НАУКОВІ ДОСЯГНЕННЯ БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ У 2012 РОЦІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ НА 2013 РІК.....	3
--	---

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Безсмертний Ю.О.</i> ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТ- РЕДУКТАЗИ С677Т У ХВОРИХ ІЗ ХИБНИМИ СУГЛОБАМИ ДОВГИХ КІСТОК: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ЛІПІДНИМ ПРОФІЛЕМ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ .....	11
<i>Бессараб М.Ю.</i> КОНЦЕНТРАЦІЯ ІНТЕРФЕРОНУ-АЛЬФА, ІМУНОГЛОБУЛІНІВ ОСНОВНИХ КЛАСІВ ТА КІЛЬКІСТЬ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНУ ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ .....	15
<i>Білецький С.В., Петринич О.А., Казанцева Т.В.</i> ВПЛИВ ПОГЛТАЗОНУ НА ГЕМОСТАЗ ТА ПРОТЕОЛІЗ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ .....	19
<i>Вадзюк С.Н., Паласюк Б.О., Ясній О.Р.</i> АВТОНОМНА РЕГУЛЯЦІЯ В ДІТЕЙ СТАРШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ З РІЗНИМ РІВНЕМ ТРИВОЖНОСТІ.....	23
<i>Гараніна Т.С., Кавчук О.М., Краснюк І.П., Рожко В.І.</i> КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗУБНОЇ ПАСТИ «BLEND-A-MED COMPLETE 7 PH-BALANCE + КОРА ДУБА» ТА ЗУБНОЇ ЩІТКИ «ORAL-B EXCEED» У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА .....	27
<i>Задорожна Б.В.</i> КЛІНІЧНО-ДОППЛЕРОГРАФІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ СИНДРОМІ ВЕГЕТО-СУДИННОЇ ДИСТОНІЇ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ.....	31
<i>Зубаренко О.В., Годлевська Т.Л., Стоєва Т.В.</i> КОРЕКЦІЯ УРОДИНАМІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ІЗ НЕЙРОГЕННИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ СЕЧОВОГО МІХУРА .....	33
<i>Іванова Я.В.</i> ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TNF-АЛЬФА В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ.....	38
<i>Іваночко Н.Я.</i> СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ОСІБ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ.....	41
<i>Касіянчук М.В.</i> ПРОТЕТИКА НА ІМПЛАНТАХ - ЯК ЦІЛІСНІСТЬ КОНСТРУКЦІЇ ІМПЛАНТОЛОГІЧНОЇ СИСТЕМИ, ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВЛАСНОЇ МЕТОДИКИ ПРОТЕЗУВАННЯ.....	45
<i>Коптєва Л.М., Польова С.П., Гурський О.С.</i> ТУБЕРКУЛЬОЗ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.....	50
<i>Косминіна Н.С., Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С., Кеч Н.Р.</i> ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЙОДОДЕФІЦИТНИХ СТАНАХ У ДІТЕЙ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО ЗАБРУДНЕНОМУ РЕГІОНІ .....	52
<i>Лучинський М.А., Лучинський В.М.</i> СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ ТЕРИТОРІЯХ.....	55
<i>Лучко О.Р.</i> ЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	59
<i>Макаренко О.М., Рудик М.П., Позур В.В., Сухомлин М.М., Святецька В.М., Довгий Р.С.</i> ВПЛИВ КУЛЬТУРАЛЬНОЇ РІДИНИ ТА ЕКСТРАКТУ МІЦЕЛЮ ГРИБА LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS НА КИСНЕЗАЛЕЖНИЙ МЕТАБОЛІЗМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ МИШЕЙ .....	64

<i>Назар П.С., Левон М.М., Осадча О.І., Шевченко О.О.</i> ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ.....	68
<i>Обухова Н.В.</i> ВЛИЯНИЕ ЛИПОФЛАВОНА НА ОСТЕОПРОТЕГЕРИНОПОСРЕДОВАННУЮ ЛИМФОИДНУЮ (ЛЕЙКОЦИТАРНУЮ) РЕГУЛЯЦИЮ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ .....	71
<i>Паньків В.І., Козловська Х.Ю.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ-4 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З ПОЧАТКОВИМИ СТАДІЯМИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ .....	76
<i>Паньків В.І., Хуторська Л.А.</i> РИЗИК ЗАГАЛЬНОЇ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТНОСТІ, ОСНОВНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИБОРУ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ .....	80
<i>Пашицька О.С.</i> ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА ЕЛЕКТРИЧНУ СТАБІЛЬНІСТЬ ТА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС МІОКАРДА ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ.....	85
<i>Польовий П.В.</i> ПРОФІЛАКТИКА ТА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ВАГІТНИХ.....	90
<i>Поляченко Ю.В., Запольська Е.М., Салютін Р.В.</i> НАПРАВЛЕНА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, ЩО ВИДІЛЕНІ З ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ .....	92
<i>Придруга С.М., Борис Р.М.</i> ПОРУШЕННЯ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В ПЕРІОД ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ПОЛІТРАВМИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ.....	96
<i>Салютін Р.В., Домбровський Д.Б., Паляниця С.С., Шаблій В.А., Борис Р.М., Лобинцева Г.С., Буслевич О.В.</i> ЗМІНИ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ КАПІЛЯРІВ ТА ГІСТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ШЕМІЗОВАНОЇ ТА ІНТАКТНОЇ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ IN VIVO .....	101
<i>Сажин С.І.</i> КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ІЗ РАННІМ ТА ПІЗНІМ ДЕБЮТОМ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	106
<i>Сапунков О.Д.</i> АНАТОМІЯ ПЕЧЕРИ СОСКОПОДІБНОГО ВІДРОСТКА В РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ.....	110
<i>Сидорчук І.Й., Каспрук Н.М., Коваль Г.Д., Ляшук Р.П., Морозюк Я.В., Яковець К.І.</i> СИНДРОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ТА ПОРУШЕННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ПРОТИНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ .....	115
<i>Скалат А.П.</i> ОЦІНКА ГІГІЄНИЧНОГО СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ.....	119
<i>Скрипко В.Д.</i> СТАН ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ДИНАМІКА ЗМІН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ ТОНКОКИШКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ.....	122
<i>Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Ясній О.Р.</i> МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ РІЗНИХ ПІДТИПІВ ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ .....	126
<i>Ткаченко І.М.</i> ВИКОРИСТАННЯ ЗНІМНОЇ ШИНИ-КАПИ ДЛЯ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПІДВИЩЕНОЇ СТЕРТОСТІ ЗУБІВ, УСКЛАДНЕНОЇ ЯВИЩАМИ БРУКСИЗМУ .....	129
<i>Чендей Т.В.</i> СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ В ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ.....	133
<i>Шевчук С.В., Сегеда Ю.С., Шевчук О.В.</i> РОЛЬ ПАРАОКСОНАЗИ У ФОРМУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ ЗМІН У СУДИНАХ ХВОРИХ НА АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ.....	137
<i>Шендерюк О.П.</i> ФЕРМЕНТНА АКТИВНІСТЬ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ У ТРОФОБЛАСТІ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК	

ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ ПОСЛІДУ (ГІСТОХІМІЧНЕ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) .....	144
<i>Яковлева О.А., Щербенюк Н.В.</i> СТРУКТУРА НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННИХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕННІ НЕГОСПИТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІИ В СТАЦІОНАРАХ (В ТЕЧЕННЯ 2011 ГОДА) .....	147
<b>НАУКОВІ ОГЛЯДИ</b>	
<i>Лелик І.В.</i> ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ .....	152
<i>Талаева Т.В., Шишкин В.В., Вавилова Л.Л.</i> РОЛЬ ВОСПАЛЕННЯ І ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В КАРДИОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІИ .....	156
<i>Федів О.І., Сіціньська І.О.</i> ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ .....	163
<b>НАУКОВІ ПОВІДОМЛЕННЯ</b>	
<i>Ризничук М.О., Пішак В.П.</i> КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ГЕНЕТИЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІИ НИРОК. ПОВІДОМЛЕННЯ 1 .....	169
<b>СОЦІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
<i>Караван Я.Р., Беліков О.Б., Гонца А.О., Поморцев С.І.</i> ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ У МІЖКАНЦІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ (ЗА ОСТАННІ 10 РОКІВ) .....	174
<i>Шишук В.Д., Богданова Г.В., Біденко О.Г., Бабич В.А.</i> ТИПОЛОГІЯ РАЙОНІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА РІВНЕМ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ НА ОРТОПЕДО-ТРАВМАТОЛОГІЧНІ ПАТОЛОГІИ .....	178
<i>Шкробанець І.Д., Нечитайло Ю.М.</i> ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕОГРАФІЧНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ У ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я .....	185
<b>ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
<i>Анфілова М.Р.</i> КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОГО ПЕРЕБІГУ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ХЛАМІДІОЗУ .....	190
<i>Федонюк Л.Я., Довбуш А.В., Багрій М.М.</i> КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ .....	194
<b>МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
<i>Бойко А.І., Гурженко А.Ю., Камінська А.Л.</i> ВИКОРИСТАННЯ СТАТИЧНОЇ СЦІНТИГРАФІИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОНЕФРОННОГО КАЛЬКУЛЬОЗУ В ПАЦІЄНТІВ З ЄДИНОЮ НИРКОЮ .....	199
<i>Кузняк Н.Б., Махрова Є.Г., Антонюк О.П., Горицький Я.В., Яковець Я.І.</i> ЛАЗЕРНА ПОЛЯРИМЕТРІЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ТКАНИН ПАЗУХ ТВЕРДОЇ МОЗКОВОЇ ОБОЛОНКИ .....	202
<b>ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ</b>	
<i>Бачинський В.Т., Савка І.Г., Беженар І.Л.</i> ОСОБЛИВОСТІ НАБУТТЯ ЗНАНЬ, ПРАКТИЧНИХ НАВИЧОК І ВМІНЬ У ПРОЦЕСІ ВИКЛАДАННЯ СУДОВОЇ МЕДИЦИНИ СТУДЕНТАМ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ “СТОМАТОЛОГІЯ” .....	207
<i>Каратєєва С.Ю.</i> ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ХІРУРГІЧНИХ ДИСЦИПЛІН ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ .....	209
<i>Середюк Н.М., Галюк Н.М., Галюк В.М., Яворський М.І.</i> МУЛЬТИМЕДІЙНІ МЕТОДИ НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ ЯК СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ МОТИВАЦІИ ЇХ У НАВЧАННІ .....	211
<b>ЮВІЛЕЇ</b>	
<i>ХРИСТИЧ ТАМАРА МИКОЛАЇВНА</i> (ДО 70-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ) .....	214
ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ “БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК” .....	216

## CONTENTS

### ***SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS***

***Boichuk T.M., Ivashchuk O.I., Domanchuk T.I., Lebiak O.I.*** SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY IN 2012 AND OUTLOOKS FOR 2013 ..... 3

### ***ORIGINAL RESEARCHES***

- Bezsmertnyi Yu.O.*** GENETIC POLYMORPHISM OF METHYLENETETRAHYDROFOLATE-REDUCTASE C677T IN PATIENTS WITH PSEUDARTHROSIS OF THE LONG BONES: RELATIONSHIP WITH THE LIPID PROFILE AND ENDOTHELIAL FUNCTION ..... 11
- Bessarab M.Yu.*** THE CONCENTRATION OF INTERFERON-ALPHA, IMMUNOGLOBULINS OF BASIC CLASSES AND THE NUMBER OF IMMUNOCOMPETENT CELLS OF THE PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH RESPIRATORY-SYNCYTIAL VIRAL INFECTION ..... 15
- Bilets'kyi S.V., Petrynych O.A., Kazantseva T.V.*** THE INFLUENCE OF PIOGLITAZON ON HEMOSTASIS AND PROTEOLYSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2 ..... 19
- Vadziuk S.N., Palasiuk B.O., Yasnii O.R.*** AUTONOMIC REGULATON IN CHILDREN OF OLDER SCHOOL AGE WITH A DIFFERENT LEVEL OF ANXIETY ..... 23
- Garanina T.S., Kavchuk O.M., Krasniuk I.P., Rozhko V.I.*** CLINICAL EFFICIENCY OF BLEND-A-MED COMPLETE 7 PH-BALANCE + OAK BARK TOOTHPASTE AND ORAL-B EXCEED TOOTHBRUSH IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE PERIODONTIUM TISSUES ..... 27
- Zadorozhna B.V.*** CLINICAL AND DOPPLEROGRAPHIC CORRELATES OF VEGETOVASCULAR DYSTONIA SYNDROME OF A REMOTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY ..... 31
- Zubarenko O.V., Hodlevska T.L., Stoieva T.V.*** CORRECTION OF URODYNAMIC DISTURBANCES IN CHILDREN WITH NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTIONS ..... 33
- Ivanova Ya.V.*** THE INFLUENCE OF VARIOUS REGIMENS OF TREATMENT ON THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE TNF-ALPHA IN INDUCED SPUTUM IN CASE OF AN EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) IN PERSONS, WHO SUFFERED FROM PULMONARY TUBERCULOSIS ..... 38
- Ivanochko N.Y.*** THE STATE OF LIPID PEROXIDATION IN ELDERLY AND SENILE PERSONS, SUFFERING FROM ACUTE CHOLECYSTITIS ..... 41
- Kasiyanchuk M.V.*** PROSTHETICS ON IMPLANTS AS AN INTEGRITY OF THE CONSTRUCTION OF THE IMPLANTOLOGIC SYSTEM, THE LONG-TERM RESULTS OF APPLYING THE AUTHOR'S OWN METHOD OF PROSTHETICS ..... 45
- Koptieva L.M., Poliova S.P., Hurskyi O.S.*** TUBERCULOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE ..... 50
- Cosmylina N.S., Hnateiko O.Z., Lukianenko N.S., Kech N.P.*** EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE HYPOPHYSIAL-THYROID SYSTEM IN CHILDREN, LIVING IN AN ECOLOGICALLY CONTAMINATED REGION ..... 52
- Luchyns'kyi M.A., Luchyns'kyi V.M.*** STRUCTUROFUNCTIONAL STATE OF THE BONE TISSUE IN CHILDREN LIVING ON ECOLOGICALLY UNFAVOURABLE TERRITORIES.. 55
- Luchko O.R.*** A RELATION OF THE INDICES OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION ..... 59
- Makarenko O.M., Rudyk M.P., Pozur V.V., Sukhomlin M.M., Sviatets'ka V.M., Dovgyi R.S.*** THE EFFECT OF THE CULTURAL MEDIUM AND A MYCELIUM EXTRACT OF THE MUSHROOM LEUCOAGARICUS MACRORHIZUS ON OXYGEN-DEPENDENT METABOLISM OF PERITONEAL MACROPHAGES OF MICE..... 64
- Nazar P.S., Levon M.M., Osadcha O.I., Shevchenko O.O.*** DYNAMICS OF CHANGES IN THE INDICES OF THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LESIONS OF THE LIVER..... 68

<b>Obukhova N.V.</b> INFLUENCE OF LIPOFLAVON ON OSTEOPROTEGERIN-MEDIATED LYMPHOID -(LEUKOCYTIC) REGULATION OF CYTOKINE SYNTHESIS BY THE CELLS OF THE BRONCHIAL EPITHELIUM IN PATIENTS WITH COPD, WHO HAVE SUFFERED FROM PULMONARY TUBERCULOSIS .....	71
<b>Pan'kiv V.I., Kozlovska H.Y.</b> EFFICACY AND SAFETY OF USING THE DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4 INHIBITOR IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND EARLY STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHY .....	76
<b>Pan'kiv V.I., Khutorska L.A.</b> RISK OF TOTAL AND CARDIOVASCULAR MORTALITY, MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON THERAPY CHOICE UPON MAKING A DIAGNOSIS .....	80
<b>Pashyns'ka O.S.</b> INFLUENCE OF VINBORON ON THE ELECTRICAL STABILITY AND ELECTROLYTE BALANCE OF THE MYOCARDIUM IN CASE OF EXPERIMENTAL ALCOHOL CARDIOMYOPATHY IN RATS .....	85
<b>Poliovy P.V.</b> PREVENTION AND DIAGNOSTICS OF DISEASES OF the ORAL CAVITY OF PREGNANT WOMEN .....	90
<b>Poliachenko Yu.V., Zapol's'ka E.M., Saliutin R.V.</b> DIRECTED DIFFERENTIATION OF STEM CELLS THAT ARE ISOLATED FROM THE ADIPOSE TISSUE.....	92
<b>Prydruha S.M., Borys R.M.</b> A VIOLATION OF THE HUMORAL COMPONENT OF IMMUNITY DURING THE PERIOD OF LATE MANIFESTATIONS OF WOUND DYSTROPHY AND ITS CORRECTION BY THIOTRIAZOLINE .....	96
<b>Saliutin R.V., Dombrovs'kyi D.B., Palianytsia S.S., Shablii V.A., Borys R.M., Lobyntseva H.S., Buslovych O.V.</b> CHANGES OF THE CAPILLARY ENDOTHELIOCYTES AND THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF ISCHEMIZED AND INTACT MUSCULAR TISSUE UPON TRANSPLANTING HEMOPOIETIC STEM CELLS OF THE HUMAN FETAL LIVER IN AN EXPERIMENT IN VIVO .....	101
<b>Sazhyn S.I.</b> THE CLINICAL EFFICACY OF PROPHYLACTIC THERAPY OF THE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH AN EARLY AND LATE ONSET OF THE DISEASE.....	106
<b>Sapunkov O.D.</b> ANATOMY OF THE MASTOID ANTRUM DURING AN EARLY PERIOD OF ONTOGENESIS .....	110
<b>Sydorchuk I.Y., Kaspruk N.M., Koval' H.D., Liashuk R.P., Moroziuk Y.V., Yakovets' K.I.</b> CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND A DISTURBANCE OF NONSPECIFIC ANTIINFECTIOUS DEFENSE.....	115
<b>Skalat A.P.</b> AN EVALUATION OF ORAL HYGIENE IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS .....	119
<b>Skrypko V.D.</b> THE STATE OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND THE DYNAMICS OF CHANGES OF TRACE ELEMENT HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL ACUTE SMALL BOWEL OBSTRUCTION .....	122
<b>Sokhor N.R., Shkrobot S.I., Yasnii O.R.</b> INFLAMMATORY MEDIATORS DURING THE ACUTE PERIOD OF DIFFERENT SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE .....	126
<b>Tkachenko I.M.</b> THE USE OF A REMOVABLE TRAY-BUS FOR ORTHOPEDIC TREATMENT OF INCREASED ABRASION OF TEETH COMPLICATED BY THE PHENOMENA OF BRUXISM.....	129
<b>Chendei T.V.</b> CURRENT FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE ZAKARPATTIA REGION.....	133
<b>Shevchuk S.V., Sheheda Ya.S., Shevchuk O.V.</b> THE ROLE OF PARAOXONASE IN THE FORMATION OF ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE VESSELS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME .....	137
<b>Shenderiuk O.P.</b> ENZYMATIC ACTIVITY AND THE CONCENTRATION OF PLACENTAL ALKALINE PHOSPHATASE IN THE TROPHOBLAST OF CHORIAL VILLI OF THE PLACENTA IN CASE OF AFTERBIRTH INFLAMMATION (A HISTOCHEMICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION).....	144

<i>Yakovleva O.A., Scherbeniuk N.V.</i> STRUCTURE OF DRUG PRESCRIPTIONS IN THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN HOSPITALS (DURING 2012).....	147
--	-----

---

**SCIENTIFIC REVIEWS**


---

<i>Lelyk I.V.</i> A VIEW OF THE PROBLEM OF PANCREATODUODENAL RESECTION .....	152
<i>Talayeva T.V., Shishkin V.V., Vavilova L.L.</i> THE ROLE OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY .....	156
<i>Fediv O.I., Sitsinska I.O.</i> IMPAIRED ENDOTHELIAL FUNCTIONAL STATE IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER AND DUODENAL ULCER COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME .....	163

---

**SCIENTIFIC COMMUNICATION**


---

<i>Ryznychuk M.O., Pishak V.P.</i> CLINICAL CHARACTERISTIC AND GENETIC POLYMORPHISM OF HEREDITARY KIDNEY DISEASE. COMMUNICATION 1 .....	169
---	-----

---

**SOCIOLOGICAL INVESTIGATIONS**


---

<i>Caravan Y.R., Belikov O.B., Hontsa A.O., Pomortsev S.I.</i> OVERVIEW OF THE INCIDENCE OF MALIGNANCIES OF THE MAXILLOFACIAL REGION IN INHABITANTS OF THE CHERNIVTSI REGION (OVER THE LAST 10 YEARS).....	174
<i>Shyshchuk V.D., Bohdanova H.V., Bidenko O.H., Babych V.A.</i> THE TYPIFICATION OF THE SUMY REGION DISTRICTS BASED ON THE LEVEL OF THE MORBIDITY OF CHILDREN'S POPULATION WITH ORTHOPEDIC AND TRAUMATOLOGIC PATHOLOGY .....	178
<i>Shkrobanets I.D., Nechytailo Y.N.</i> PROSPECTS OF USING GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS IN PUBLIC HEALTH PROTECTION.....	185

---

**EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATIONS**


---

<i>Anfilova M.R.</i> CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE MODERN COURSE OF UROGENITAL CHLAMYDIOSIS .....	190
<i>Fedoniuk L.Ya., Dovbush A.V., Bahrii M.M.</i> CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF LYME- BORRELIOSIS IN THE TERNOPIL' REGION.....	194

---

**RESEARCH METHODS**


---

<i>Boiko A.I., Hurzhenko A.Yu., Kaminska A.L.</i> THE USE OF STATIC SCINTIGRAPHY FOR THE DIAGNOSTICS OF UROLITHIASIS IN PATIENTS WITH A SINGLE KIDNEY .....	199
<i>Kuzniak N.B., Makhrova Ye.G., Antoniuk O.P., Horyts'kyi Ya.V., Yakovets' K.I.</i> LASER POLARIMETRY OF THE BONE TISSUE AND THE TISSUES OF THE DURA MATER SINUSES.....	202

---

**PROBLEMS OF TEACHING**


---

<i>Bachyns'kyi V.T., Savka I.H., Bezhenar I.L.</i> SPECIFIC CHARACTERISTICS OF ACQUIRING KNOWLEDGE, PRACTICAL HABITS AND SKILLS IN THE PROCESS OF TEACHING FORENSIC MEDICINE TO STUDENTS OF THE STOMATOLOGICAL FACULTY IN THE SPECIALITY – “STOMATOLOGY” .....	207
<i>Karatieieva S.Y.</i> SPECIFIC CHARACTERISTICS OF TEACHING SURGICAL SUBJECTS TO FOREIGN STUDENTS .....	209
<i>Serediuk N.M., Haliuk N.M., Haliuk V.M., Yavors'kyi M.I.</i> MULTIMEDIA METHODS OF TEACHING FOREIGN STUDENTS AS A WAY TO INCREASE MOTIVATION FOR TRAINING .....	211

---

**JUBILEE**


---

<i>KHRYSTYCH TAMARA MYKOLAIIVNA</i> (IN COMMEMORATION OF THE 70TH ANNIVERSARY OF HER BIRTH).....	214
REQUIREMENTS FOR DRAWING UP MANUSCRIPTS THAT ARE DIRECTED TO THE JOURNAL "BUKOVINIAN MEDICAL HERALD".....	216