

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА**

**ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ**

**НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
№2 (Т. 18) 2014**

ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ REPORTS OF VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Заснований: 17 жовтня 1994 року

Засновник: Вінницький державний медичний університет імені М.І.Пирогова

Переєстрований: 18 вересня 2003

Видавець: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Періодичність виходу журналу 2 рази на рік

№2 (Т. 18) 2014

Фахове наукове видання України у галузі медичних наук

Згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Постановою Президії ВАК України від 14.10.2009 №1-05/4
(Бюлетень Вищої Атестаційної Комісії України №11, 2009 р.)

Головний редактор

Мороз В.М.

Перший заступник головного редактора

Петрушенко В.В.

Заступник головного редактора

Гумінський Ю.Й.

Відповідальний секретар

Клімас Л.А.

Редакційна колегія

Булавенко О.В., Власенко М.В., Гунас І.В.,
Заїка В.С., Палій Г.К., Погорілий В.В., Пшук Н.Г.,
Серкова В.К., Степанюк Г.І., Шувалов С.М.

Редакційна рада

Булат Л.М., Гаврилук А.О., Гайструк А.Н.,
Годлевський А.І., Денисюк В.І., Дудник В.М.,
Кириленко В.А., Кіщук В.В., Кукуруза Ю.П.,
Мазорчук Б.Ф., Маленький В.П., Мороз Л.В.,
Мостовий Ю.М., Пухлик Б.М., Пушкарь М.С.,
Рикало Н.А., Салдан І.Р., Сергета І.В., Чорноб-
ровий В.М., Фіщенко В.О., Яковлева О.О.

Адреса редакції та видавця:

21018, Україна, м.Вінниця,
вул. Пирогова, 56
Тел.: (043-2) 43-94-11
Факс.: (043-2) 46-55-30
E-mail: lora@vsmu.vinnica.ua

Address editors and publisher:

Pyrogov Str. 56,
Ukraine - 21018, Vinnytsia,
Tel.: (043-2) 43-94-11
Fax: (043-2) 46-55-30
E-mail: lora@vsmu.vinnica.ua

Технічний редактор Л.О. Клопотовська

Художній редактор Л.М. Слободянюк

Технічний редактор О.П. Віштак

Здано до набору 12.08.2014 р. Підписано до друку 29.08.2014 р.
Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №1 від 28.08.14 р.
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 364. Тираж 600

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герасимчук М.Р. Роль лейкоцитів та їхніх індексів в оцінці ендогенної інтоксикації при експериментальній абдомінальній патології	350
Bibikova V.N. Morphological characteristics of neurodegenerative changes in the brain tissue by experimental repeated intracerebral hemorrhage	353
Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Бакуменко І.К., Мироненко Т.В. Дослідження вираженості позних та м'язових розладів, неврологічного дефіциту в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку	355
Годован В.В., Матюшкіна М.В. Модуляція генералізованої судомної активності під впливом нових координаційних сполук германію, олова та магнію	359
Гнатюк В.В., Кононенко Н.М. Гендерні та вікові особливості вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту при десинхронозі	363
Гузь В.А. Вивчення орієнтовно-дослідної діяльності старих щурів методом "відкрите поле" за умов експериментального цукрового діабету	366
Деген А.С., Камишний О.М. Характеристика розподілу NOD-подібних рецепторів вродженого імунітету в КАЛТ щурів при ЕЦД та після введення пентоксифіліну	368
Добровольська Р.А., Гошовська Ю.В., Шиманська Т.В., Сагач В.Ф. Вплив різних шляхів метаболізму І-цистеїну на резистентність міокарда до ішемії-реперфузії	372
Жеребятьєв О.С., Камишний О.М., Камишна В.А. Експресія транскрипційних факторів Foxp3 та RORγt при гострому ілеїті у щурів	376
Корсак А.В., Чайковський Ю.Б., Чухрай С.М. Ритікова Н.В., Маринський Г.С., Чернець О.В., Лопаткіна К.Г., Васильченко В.А., Сидоренко Д.Ф., Буряк Ю.З., Сердюк В.К. Морфологічна характеристика мікрооточення нейронів рухового центру травмованого сідничного нерву за умов впливу високочастотної-електростварювальної технології	379
Лінник О.О., Древицька Т.І., Чорний С.А., Досенко В.Є., Маньковська І.М. Вплив доксорубіцину на культуру ізольованих неонатальних кардіоміоцитів щурів	383
Михайліченко В.Ю., Естрін С.І. Порівняльний аналіз різних видів клітинної кардіоміопластики при експериментальному інфаркті міокарда	388
Муратова Т.М., Годован В.В., Полясний В.О. Опіатні механізми реалізації ефектів леветирацетаму на спонтанну та викликану рухову активність кіндлінгових щурів	394
Мельник А.В., Заїчко Н.В., Паламарчук І.В. Вплив модуляторів обміну гідроген сульфід у біохімічні показники та тонус аорти щурів різних вікових груп	397
Петелкакі О.В. Розробка комплексної патогенетичної корекції поведінкових проявів субарахноїдальної кровотечі в експерименті	401
Прищепя О.О. Вплив кортикостерону на розвиток довготривалого пентилентетразолового кіндлінга	404
Сілкина Ю.В. Додаткові провідні шляхи у серці як результат незавершеного нормального кардіогенезу	407
Струтинська Н.А. Фармакологічна активація АТФ-залежних калієвих каналів - важливий механізм регуляції циклоспорин - чутливої мітохондріальної пори у серці щурів	410
Сухомлин А.А., Непорада К.С., Берегова Т.В. Корекція меланіном вільнорадикальних та протеолітичних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії	413
Щудрова Т.С., Заморський І.І. Вплив органоспецифічних пептидів на протеолітичну та фібринолітичну активність у нирках за умов розвитку рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності	416
Бабійчук Ю.В. Вивчення впливу неіонізуючого опромінення на поліморфізм збудника туберкульозу в системі крові біологічної моделі	419
Бойчук Т. М., Кметь Т. І. Динаміка змін щільності розташування та морфометричних параметрів клітин кори скроневої частки півкуль головного мозку при каротидній ішемії-реперфузії в щурів з експериментальним цукровим діабетом	421
Сатурська Г.С., Бондаренко Ю.І. Особливості метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно - некротичному кардіосклерозі у щурів із різною стійкістю до гіпоксії	425
Вернигородський С.В. Репрограмування ядер епітеліоцитів як основа модифікації шлункового фенотипу	429
Голубовський І.А. Дослідження динаміки регенераторних процесів у стінці маткових труб в експерименті	433
Гомон М.Л., Чернопищук Р.М. Шляхи досягнення адекватності перидуральної анестезії/аналгезії в експерименті	437
Петрик І.О. Моніторинг кардіопротекторних ефектів похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки г-86 при модельній кардіальній ішемії за різних режимів введення	441
Путілін Д.А., Камишний О.М., Коновалова О.О., Камишна В.А. Особливості експресії TLR2 і TLR4 адипоцитами парапанкреатичної клітковини при експериментальному цукровому діабеті	444

Чайка Г.В. Обґрунтування необхідності розробки нормативних морфо-функціональних показників репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків на різних етапах статевого дозрівання	448
Чорнокнижний С.І., Назарчук О.А., Палій І. Г., Геращенко І.І., Буркот В.М., Олійник Д.П. Дослідження антимікробних властивостей порошкових композицій	453
Андрощук О.В. Морфологічні зміни нирок щурів при медикаментозному ураженні рифампіцином та ізоніазидом	457
Власенко О.В., Гунас І.В., Шеремета Р.О., Рокунець І.Л. Показники кінцевого діастолічного і систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного й хвилинного об'єму серця, фракції викиду та ударного й серцевого індексів у здорових чоловіків і жінок Поділля за даними ехокардіографії	461
Гара А.В. Клінічна характеристика хлопчиків і дівчаток Поділля, хворих на еритематозно-сквамозну й ліхеноїдну форми обмеженого атопічного дерматиту	465
Лонський К.Л. Морфологічні ознаки єдиної нирки у собак при експериментальному уретерогідронефрозі в умовах відновлення відтоку сечі за допомогою пластики сечоводу сечоводом	469
Семененко А.І., Кондрацький Б.О., Кобеляцький Ю.Ю., Шеремета А.В., Москальов С.О. Динаміка показників кислотно-лужної рівноваги крові щурів з гострою церебральною ішемією на фоні введення 0,9 % розчину NaCl	474
Шінкарук-Диковицька М.М. Частота ураження карієсом різців та іклів у соматично здорових чоловіків із різних етно-територіальних регіонів України за даними стоматологічного обстеження та конусно-променевої комп'ютерної томографії	477

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Барінов Е.Ф., Кравченко А.М., Твердохліб Т.О. Патогенез хронічного обструктивного пієлонефриту: реактивність тромбоцитів	485
Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.І. Індивідуальні особливості стрес - імунореактивності при опіковому процесі як детермінанти адаптивних можливостей організму	489
Запорожченко М.Б. Роль мікроелемента цинку в патогенезі лейоміоми матки у жінок з поліморфними алелями гена колагену 2-го типу альфа 1 (COL2A1 6846C/A)	494
Ізюмець О.І., Шевчук О.В., Лайко Л.І. Клініко-рентгенологічні паралелі пологових пошкоджень верхньо-шийного відділу хребта у новонароджених	497
Дудник В.М., Хромих К.В. Клінічні особливості перебігу алергічної бронхіальної астми у дітей із різними рівнями контролю захворювання	501
Мостовий Ю.М., Вільцанюк О.О. Обґрунтування застосування імуномодельючої терапії глютамін-цистеїн-гліцин динатрію у хворих на негоспітальну пневмонію з важким перебігом	504
Булавенко О.В., Палапа В.В., Дзись Н.П. Дослідження якості життя у жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою передменструального синдрому	508
Бакуновський О.М., Маньковська І.М., Несвітайлова К.В., Гавенаускас Б.Л., Серебровська Т.В. Нові можливості застосування капнографії для розкриття механізмів дії інтервального гіпоксичного тренування при бронхіальній астмі	512
Іващенко О.С., Михайліченко В.Ю. Гіпергомоцистеїнемія як чинник ризику розвитку тромбозу вен сітківки людини	515
Бабун Д.В., Жук П.М., Бойнюк А.Л. Прогностичне значення маркерів тромбоутворення в процесі діагностики тромбозу глибоких вен при переломах довгих кісток нижніх кінцівок	517
Горай М.А. Зміни показників вмісту статевих гормонів в організмі хворих з хронічними травматичними ураженнями слизової оболонки порожнини рота	520
Демчук Г.В. Оцінка безпечності фторхінолонів при лікуванні негоспітальної пневмонії у осіб з цукровим діабетом	525
Дудник В.М., Вижга Ю.В., Березницький О.В. Клініко-лабораторна характеристика дебюту ювенільного ревматоїдного артрити	529
Зборовська О.О. Клінічна характеристика дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції ..	532
Токарчук Н.І. Лептин - як фактор розвитку ожиріння у дітей раннього віку	537
Хомовський В.В. Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії вертебротерапевтичними методами	540
Годлевський А.І., Саволук С.І., Клімас А.С. Предиктори розвитку ускладнень у хворих з ізольованою та поєднаною травмою органів черевної порожнини	543
Саволук С.І. Постдекомпресійна дисфункція печінки як проблема хірургічного лікування обтураційної жовтяниці непухлинної етіології	549
Король Т.Г. Клінічні особливості перебігу пурпури Шенлейн-Геноха у дітей	554
Распутін В.В., Распутіна Л.В. Психосоматичні розлади при ішемічній хворобі серця: сучасні погляди, особливості патогенезу та лікування	557
Трохимович О.В., Бражук М.В. Клініко-ехографічні особливості перебігу ранніх втрат вагітності	561

Хребтій Г.І. Комбінована гіполіпідемічна терапія у хворих на гіпертонічну хворобу та супутнім абдомінальним ожирінням	566
--	------------

МЕТОДИКИ

Лисунець О.В. Роль методів інтерактивних технологій навчання у підготовці студентів факультету медичної психології з дисципліни "Педіатрія"	568
Зяблицев С.В., Єльський В.М., Крюк Ю.Я., Кривобок Г.К. Линчевська Л.П., Бондаренко Н.М., Колеснікова С.В., Антонов Є.В., Піщуліна С.В., Стрельченко Ю.І. Принципи оптимізації учбового процесу на кафедрі патофізіології Донецького національного медичного університету імені М. Горького ..	571
Бобровська О.А. Інтеграція викладання медичної біології та фармакології при вивченні життєдіяльності малярійного плазмодія та засобів для профілактики й лікування малярій	573
Бойнюк А.Л., Жук П.М., Тихолаз В.О., Бабун Д.В. Щодо питання про величини шийково-діафізарного кута й кута торсії, одержаних за даними вимірів на 232 стегнових кістках з музею ВНМУ ім. М.І. Пирогова кафедри анатомії людини	578
Козловський Ю.К. Сучасні методи навчання інтенсивної терапії	581
Саволюк С.І. Принципи та технології самостійної роботи в сучасних умовах інноваційного навчально-інформаційного простору	583
Пилипонова В.В. Методи профілізації викладання патофізіології на стоматологічному факультеті ВНМУ М.І. Пирогова	585
Майко О.В. Досвід викладання внутрішньої медицини англомовним студентам	588

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Очередыко О.М., Галаченко О.О. Дослідження впливу програми реабілітації на тривалість перебування у спеціалізованому стаціонарі пацієнтів з гострим інфарктом міокарда	590
Марункевич Я.Ю. Особливості якості життя хворих на шизофренію з супутньою соматичною патологією	593
Незгода О.П., Андрушко С.В., Назаренко Є.В., Струц С.В., Недибалюк О.В. Соціальні та клінічні характеристики туберкульозного менінгіту у ВІЛ-інфікованих мешканців Вінницької області	598
Кулигіна В.М., Стремчук М.В. Оцінка якості життя дітей різного віку, хворих на atopічний хейліт, та їхніх родин	601
Барило О.С., Склярчук Н.В., Царик Н.П. Особливості стану пародонту та гігієни порожнини рота у хворих на хронічний пародонтит на тлі хронічного тонзиліту	607
Пшук Є.Я., Пшук Н.Г. Особливості сімейного ресурсу референтних родичів пацієнтів з шизофренією	611
Смолко Д.Г. Клінічні детермінанти негативної динаміки якості життя хворих з I та II стадією хронічної ішемії головного мозку	614
Буздиган О.Г. Соціально-медичні особливості чоловіків та жінок, хворих на шизофренію	619
Сікало Ю.К. Соціально-медична характеристика хворих на ревматоїдний артрит	623

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

Дідик Н.В. Клінічні аспекти застосування Соталолу	629
Рикало Н.А., Береговенко Ю.М. Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у патології печінки	632
Маєвський О. Є. Рак молочної залози. Сучасні методи діагностики з використанням онкомаркерів, специфічна імунотерапія	635
Рикало Н.А., Романенко І.В. Сучасні погляди на патогенез гострого алкогольного гепатиту і можливості його лікування	641

ХРОНІКА

Бондар С.А., Псюк С.К. До 80-річчя кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова	646
Масік Н.П. Слово про вчителя	650
Резолюція VI пленуму наукового товариства патофізіологів України (23-25 вересня 2014 р., м. Вінниця)	652
Чекман І.С., Шаторна В.Ф. Рецензія на книгу доктора медичних наук, професора Денисюка В. І. та доцента, доктора філософії Денисюк О.В. "Етапи життя людини в медичному, філософському та релігійному розумінні". - Вінниця: ТОВ "Консоль", 2013. - 752 с.	653

© Герасимчук М.Р.

УДК: 616.155.3+616-099+616.381-002

Герасимчук М.Р.

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", кафедра патологічної фізіології (вул. Грушевського 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76008)

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТІВ ТА ЇХНІХ ІНДЕКСІВ В ОЦІНЦІ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Резюме. Дослідження проведено на 146 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230г, яким було змодельовано гостру абдомінальну патологію: гострий розлитий перитоніт (ГРП) та гостру кишкову непрохідність (ГКН). У крові тварин на 1, 12, 24 та 48 год визначали лейкоцитарні індекси інтоксикації (ЛІІ): ЛІІ за Кальф-Каліфом, Рейсом, Островським, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу (ЯІСЕ) та індекс ядерного зсуву (ІЯЗ).

Встановлено, що розвиток ГРП та ГКН супроводжувався інтенсивним зростанням клітинних маркерів ендогенної інтоксикації на ранніх етапах. Через 1 год. після початку дослідження найпершими значно зростали ЛІІ за Рейсом та Островським в обох експериментальних групах. Максимально активним виявився показник ЛІІ за Кальф-Каліфом, який інтенсивно наростав під кінець першої доби та продовжував прогресувати до завершення дослідження.

Значне підвищення ЛІІ при ГРП та ГКН у віддалені терміни експерименту варто розцінювати як активну роботу фагоцитарної ланки імунітету з подальшим прогресуванням дисфункціональних змін, що підтверджено повільним зростанням ЯІСЕ та ІЯЗ. Така реакція відображає неспроможність ендогенних метаболічних та клітинних захисних механізмів та вимагає пошуку ефективних шляхів підвищення активності протективних систем.

Ключові слова: лейкоцити, лейкоцитарні індекси, ендогенна інтоксикація, перитоніт, кишкова непрохідність.

Вступ

У хірургічній практиці дуже часто доводиться зустрічатись з абдомінальною патологією, серед якої найчастішими є гострий розлитий перитоніт (ГРП) та гостра кишкова непрохідність (ГКН), що протягом багатьох років залишаються актуальною проблемою невідкладної хірургії та реаніматології, за рахунок високого рівня смертності. Так, летальність при ГРП становить 20 - 92,8%, що має пряму залежність до кількості уражених органів, залучених у патологічний процес [Torab et al., 2011]. Смертність за умов розвитку ГКН різної етіології досягає 15 - 50%, тоді як при поєднанні з сепсисом становить більше 75% і не має помітної тенденції до зниження [Макаров, 2009].

Однією з превалюючих складових, які характеризують перебіг інтоксикаційного та дисметаболічного синдрому при ГРП та ГКН, є вираження процесів ендогенної інтоксикації (ЕІ) [Торатадзе, 2009]. Часто патологічні стани супроводжуються розвитком ЕІ, яку можна охарактеризувати як поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, зумовлений накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстратів - надлишку продуктів нормального або спотвореного метаболізму. Враховуючи той факт, що лейкоцити виконують роль клітинного імунітету, то відповідно їхнє співвідношення може цілком об'єктивно характеризувати основні етапи розвитку ЕІ.

Для своєчасного прогнозування тяжкості перебігу гострої хірургічної патології необхідна оцінка реакції організму на інфекційний процес. Одним з найбільш простих і доступних методів визначення реакції імунної системи при різних захворюваннях є визначення лейкоцитарних індексів (ЛІ) - співвідношення популяцій клітин крові, які побічно дозволяють судити про переважання відповіді про- або протизапальних цитокінів [Сипливы и др., 2009]. Водночас, аналіз даних літера-

тури свідчить про недостатнє висвітлення значущості ЛІ при прогнозуванні тяжкості перебігу та результату захворювання у хворих з гострою хірургічною патологією, що робить доцільним вивчення й оцінку використання різних лейкоцитарних індексів інтоксикації (ЛІІ).

Метою дослідження було вивчення діагностичних можливостей активності показників лейкоцитарних індексів інтоксикації при абдомінальній патології.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на 146 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230г, які були розділені на 5 груп: I - інтактна група тварин, II - контрольна (внутрішньо-оочеревинно вводили фізіологічний розчин, з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура), III - контрольна (проводили лапаротомію, виводили кишечник, потім вправляли і зашивали черевну стінку), IV - дослідна, з відтвореним ГРП (внутрішньо-оочеревинно ввели 10% калову суспензію з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура та V - дослідна, з відтвореною ГКН (перев'язували сигмоподібну кишку лігатурою). Усі дослідження проводили під кетаміновим наркозом (40 мг/кг). Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень Закону України "Про захист тварин від жорстокого відношення" (N 1759-VI від 15.12.2009) та Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин.

Забір крові для дослідження у тварин здійснювали через 1, 12, 24 та 48 год. від початку моделювання перитоніту та кишкової непрохідності. Об'єктом дослідження були лейкоцити крові.

Для оцінки ендогенної інтоксикації за допомогою лейкоцитів використовували наступні індекси [Сипливы и др., 2009]:

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Я.Я. Кальф-Каліфом, ЛІІ = (4 x міелоцити + 3 x метаміелоци-

ти + 2 x паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити (НГ) + 1 x сегментоядерні НГ) x (плазмацити+1) / [(моноцити + лімфоцити) x (еозинофільні гранулоцити + 1)].

2. ЛІІ в модифікації Б.А. Рейса, ЛІІ Рейса = (міелоцити+ метаміелоцити + паличкоядерні НГ + сегментоядерні НГ) / (моноцити + лімфоцити + еозинофільні гранулоцити).

3. ЛІІ в модифікації В.В. Островського, ЛІІ за Островським = (метаміелоцити + міелоцити + паличкоядерні НГ + сегментоядерні НГ + плазматичні клітини) / (моноцити+лімфоцити+еозинофільні гранулоцити).

4. Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу (ЯІСЕ) за Г.Д. Даштаянц = (моноцити + метаміелоцити + паличкоядерні НГ) / сегментоядерні НГ.

5. Індекс ядерного зсуву (ІЯЗ) = (міелоцити + метаміелоцити + паличкоядерні НГ) / сегментоядерні НГ.

Статистичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів прикладних програм для статистичного аналізу "StatSoft/Statistica 7.0". Аналіз динаміки показників в кожній групі проводили за допомогою критеріїв непараметричної статистики. Результати вважалися достовірними, якщо коефіцієнт вірогідності був меншим, або дорівнював $p < 0,05$, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати. Обговорення

Базуючись на аналізі показників клітинного складу крові розраховано ЛІ на початку експерименту та в різні його терміни. Варто зазначити, що у визначених гематологічних індексах у тварин із експериментальними ГРП та ГКН, котрі вижили та загинули, на початку дослідження не виявлено достовірних відмінностей.

У результаті проведеного дослідження встановлено неоднозначну реакцію лейкоцитарної відповіді на розвиток патологічних процесів уже через 1 год. від початку дослідження у IV та V дослідних групах. Так, ЛІІ у першій зростає у двічі ($p < 0,05$), а у другій на 1,7 рази ($p < 0,05$). Подібну тенденцію мали й ЛІ за Рейсом та Островським з прогресуванням до завершення експерименту. При цьому як у тварин з ГРП, так і з ГКН на першу годину відзначали тенденцію до зменшення ЯІСЕ та ІЯЗ, що зберігалась до 12 год. і була більш вираженою у V групі. Проте, у піддослідних щурів, які загинули у ранні терміни відзначались значно вищі достовірні показники усіх ЛІ з максимальним прогресуванням до 12 години дослідження. Останні дані можуть вказувати на інтенсивне використання білих кров'яних тілець у процесах клітинного імунітету і швидке виснаження фагоцитарних резервів без подальшої адекватної заміни втрачених формених елементів крові.

Через добу від початку дослідження відзначалось достовірне зростання усіх ЛІ з більшою інтенсивністю у IV групі тварин, а у V - ІЯЗ залишався близьким до контрольних значень. Так, у щурів з експериментальним перитонітом встановлені наступні показники, які вірогідно перевищували контрольні: ЛІІ - 9,0 рази, за Рей-

сом - 2,8 рази, за Островським - 2,9 рази, ЯІСЕ - 1,4 рази та ІЯЗ - 1,5 рази. У тварин із змодельованою кишковою непрохідністю визначено дещо нижчі значення ЛІ, хоча вони достовірно зросли щодо контрольних значень: ЛІІ у 5,7 рази, за Рейсом - 2,6 рази, за Островським - 2,9 рази, ЯІСЕ - 1,2 рази, а ІЯЗ залишався на рівні контролю.

На 48-му год. експерименту ЛІІ перевищував контроль у IV групі в 12,4 рази ($p < 0,05$), а в V - 8,0 рази ($p < 0,05$). Значення ЛІ за Рейсом та Островським зростає більш як у 4 рази, а ЯІСЕ та ІЯЗ у двічі як у тварин з ГРП, так і з ГКН. Під час другої доби дослідження загинуло більше 68% та 41% щурів відповідно у IV та V групах.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що найбільш чутливими та ранніми лейкоцитарними індексами оцінки ступеня розвитку ендогенної інтоксикації як у тварин з ГРП, так і з ГКН були ЛІІ за Рейсом та Островським, які достовірно перевищували інші показники протягом перших 12 годин. Найбільш показовим маркером ендотоксемії серед ЛІ через 24 год експерименту виявився ЛІІ, який розраховували за формулою Кальф-Каліфа. Останній превалював над показниками контролю в IV групі у 9,0 рази ($p < 0,05$) та у V - 5,7 рази ($p < 0,05$), тоді як інші індекси не досягали трикратного порогу. Окрім того необхідно зазначити, що ЛІІ при ГРП у двічі перевищував показники контролю вже на 1 год. дослідження, що також свідчить на користь його чутливості, яка обумовлена перш за все інтенсивністю інфекційного процесу. Так, за даними літератури ЛІІ є одним з основних показників, що характеризують ступінь EI, який за сучасними уявленнями відображає гостроту запалення в організмі та реакцію на ендотоксемію [Соловей та ін., 2010, Artur Bauhofer et al., 2008, Gerasymchuk et al., 2013].

Варто звернути увагу також на ЯІСЕ та ІЯЗ, які на початку першої доби дослідження знижувалися практично у двічі, а до її завершення дещо перевищували показники контролю. Така реакція клітинної ланки захисту вказує на надмірне залучення лейкоцитів, зокрема НГ, у запальний процес, їхню значну загибель, через що вони й отримали назву "камікадзе" гострого запалення, сприяючи паралельному росту EI [Сипливий і др., 2009; Torab et al., 2011]. І, як результат амортизаційних втрат, гіперпродукція незрілих форм, що є притаманним для гострої запальної реакції, внаслідок зростання виділення цитокінів (гранулоцитарного колонієстимулюючого росткового фактору та ін.) при дії таких хемотаксичних чинників як ендотоксини, компоненти комплементу, інтерлейкіни, лізосомальні ферменти тощо [Соловей та ін., 2010; Gurleyik et al., 2007]. Аналогічні фактори мають стимулюючу дію і на моноцитарний ріст, впливаючи в основному на підвищення функціональної активності макрофагів у тканинах [Gerasymchuk et al., 2013].

Тенденція до зростання ЛІ зберігалась і до завершення другої доби експерименту. Лейкоцитарні по-

казники EI в обох експериментальних групах досягли практично однакових рубежів без достовірної різниці між ними. Такий результат можна інтерпретувати як реакцію клітинної ланки імунного захисту у відповідь на прогресивне наростання явищ ендотоксемії, а також поступове виснаження фагоцитарної активності, підтвердженням чому стало повільне підвищення показників ЯІСЕ та ІЯЗ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток гострої абдомінальної патології, зумовленої різними етіологічними чинниками, супроводжується потенціюванням ендогенної інтоксикації.

2. Основними ранніми клітинними маркерами EI

при ГРП та ГКН виступають показники лейкоцитарних індексів інтоксикації за Рейсом та Островським, які значно зростають уже з 1 год. моделювання патологічного процесу в абдомінальній порожнині. ЛІІ за Кальф-Каліфом виявився більш доцільним для використання в кінці першої доби дослідження. Значне підвищення ЛІІ при ГРП та ГКН у віддалені терміни експерименту варто розцінювати як активну роботу фагоцитарної ланки імунітету з подальшим прогресуванням дисфункціональних змін, що підтверджується повільним наростанням ЯІСЕ та ІЯЗ.

Така реакція відображає неспроможність ендогенних метаболічних та клітинних захисних механізмів і вимагає в подальшому пошуку ефективних методів шляхів підвищення активності протективних систем.

Список літератури

- Макаров А. И. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях / А. И. Макаров, Н. А. Воробьева, Л. К. Добродеева, В. И. Макарова // Хирургия. - 2009. - № 5. - С. 40 - 45.
- Сиплиный В. А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В. А. Сиплиный, Е. В. Конь, Д. В. Евтушенко // Клин. хирургия. - 2009. - № 919. - С. 21-26.
- Соловей Ю. М. Показники рівня ендотоксикозу, неспецифічної резистентності та лейкограми при гострому експериментальному перитоніті / Ю. М. Соловей, В. П. Польовий, Р. І. Сидорчук, М. І. Проскурняк // Заг. патологія та патологічна фізіологія. - 2010. - Т. 5, № 3 - С. 329 - 332.
- Торотадзе Н. Н. Особенности патогенеза энтерогенного компонента эндогенной интоксикации у больных с послеоперационным перитонитом / Н. Н. Торотадзе // Харк. хірургічна школа. - 2009. - № 22 (34). - С. 190 - 192.
- Differential effects of antibiotics in combination with G-CSF on survival and polymorphonuclear granulocyte cell functions in septic rats / A. Bauhofer, M. Huttel, W. Lorenz [et al.] // BMC Infect. Diseases. - 2008. - № 8. - P. 55 - 65.
- Effects of Granulocyte-Colony Stimulating Factor on the Polymorphonuclear Leukocyte Activity and the Course of Sepsis in Rats with Experimental Peritonitis / G. Gurleyik [et al.] // Surg. Today. - 2007. - № 37. - P. 401 - 405.
- Gerasymchuk M. R. The role of endogenous intoxication and neutrophils in mechanisms of acute lung injury in case of experimental peritonitis / M. R. Gerasymchuk, L. M. Zayats, V. V. Cherkasova // Вестник КазНМУ. - 2013. - № 5. - С. 76 - 80.
- Peritoneal Resorption Capacity for Lipopolysaccharide and Interleukin-6 in Acute Zymosan-Induced Chemical Peritonitis / F. C. Torab, F. M. Abu-Zidan, S. Al-Salam [et al.] // Eur. Surg. Res. - 2011. - № 46. - P. 127 - 132.

Герасимчук М.Р.

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТОВ И ИХ ИНДЕКСЫ В ОЦЕНКЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Резюме. Исследование проведено на 146 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-230г, которым была смоделирована острая абдоминальная патология: острый разлитой перитонит (ОРП) и острая кишечная непроходимость (ОКН). В крови животных на 1, 12, 24 и 48 ч определяли лейкоцитарные индексы интоксикации (ЛИИ): ЛИИ по Кальф-Калифу, Рейсу, Островскому, ядерный индекс степени эндотоксикоза (ЯИСЭ) и индекс ядерного сдвига (ИЯС). Установлено, что развитие ОРП и ОКН сопровождалось интенсивным ростом клеточных маркеров эндогенной интоксикации на ранних этапах. Через 1 час после начала исследования первыми значительно возросли ЛИИ по Рейсу и Островскому в обеих экспериментальных группах. Максимально активным оказался показатель ЛИИ по Кальф-Калифу, который интенсивно нарастал под конец первых суток и продолжал прогрессировать до завершения исследования. Значительное повышение ЛИИ при ОРП и ОКН в отдаленные сроки эксперимента следует расценивать как активную работу фагоцитарного звена иммунитета с последующим прогрессированием дисфункциональных изменений подтверждено медленным нарастанием ЯИСЭ и ИЯС. Такая реакция отражает неспособность эндогенных метаболических и клеточных защитных механизмов и требует поиска эффективных путей повышения активности протективных систем.

Ключевые слова: лейкоциты, лейкоцитарные индексы, эндогенная интоксикация, перитонит, кишечная непроходимость.

Gerasyimchuk M.R.

THE ROLE OF LEUKOCYTES AND THEIR INDEXES IN THE EVALUATION OF ENDOGENOUS INTOXICATION AT AN EXPERIMENTAL ABDOMINAL PATHOLOGY

Summary. The study was carried out on 146 Wistar white male rats (180-230g), which were modeled acute abdominal pathology such as: acute diffuse peritonitis (ADP) and acute intestinal obstruction (AIO). In the blood of animals after 1, 12, 24 and 48 h were determined leukocyte intoxication indexes (LII): LII by Kalf-Kalif, Reiss, Ostrovsky, nuclear index of the degree of endotoxemia (NIDE) and nuclear shift index (NSI). It was discovered that the development of ADP and AIO accompanied by intensive growth of cellular markers of endogenous intoxication in the early stages. After 1 h of the research LII by Reiss and Ostrovsky in both experimental groups began to increase. The maximum active rate was index LII by Kalf-Kalif, which grew rapidly at the end of the first day and till the end of the study. Significant increase of LII in case of ADP and AIO in the later periods of the experiment can be viewed as active phagocytic immunity with further progression of dysfunctional changes that proved by slow increase of NIDE and NSI indexes. This

reaction shows the inability of endogenous metabolic and cellular defense mechanisms and requires finding effective ways to increase the activity of protective systems.

Key words: leukocytes, leukocyte indexes, endogenous intoxication, peritonitis, intestinal obstruction.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2014 р.

Герасимчук Марта Романівна - к. мед. н., доцент кафедри патологічної фізіології ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"; +38 063 683-35-00; Marta_solomea@yahoo.com

© Bibikova V.N.

УДК: 616.831-005.1-002.1-008.64-091.8-092.9

Bibikova V.N.

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine", Department of Pathophysiology (Dzerzhinsky st., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine)

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEURODEGENERATIVE CHANGES IN THE BRAIN TISSUE BY EXPERIMENTAL REPEATED INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Summary. *In the experiment on rats of a line Wistar the morphological research of tissues of a brain in the remote period after repeated intracerebral hemorrhage, for definition of a degree of neurodystrophy changes. The neurodegenerative process first of all is connected with the death of neurons.*

Key words: intracerebral hemorrhage, neurodestruction, inner capsule.

Introduction

Vascular disorders of the brain in the economically developed countries by the end of this century became one of the leading causes of death, accounting in its structure about 14% [Віничук, 1995]. Every year in the world cerebral stroke occurs more than 16 million people. Cerebral stroke determines more than 30 % of all deaths from cardiovascular disease [Волошин, Тайцлин, 1991]. Risk of recurrent stroke is 10-15 % subsequently decreasing to 5-8 % per year. Along with this data on the study of repeated intracerebral hemorrhage is very low, the morphological picture of the brain under similar conditions and objectives of the experiment almost never investigated.

Aim of research which is conducted is a study of structural changes in a cortex and subcortex formations of frontal fate in the period of rehabilitation.

Material and methods

Material for the study were brain adult rats Wistar line both sexes weighing 180 + 22.5 gr. The experiment was conducted on two groups of animals: 1 - control group (n = 10), 2 - rats with repeated bilateral experimental intracerebral hemorrhage (n = 40). Modeling a introduction of blood to damaged internal capsule. Remodeling - after 6 months (n = 20). After 3 months- decapitation. The sections were stained with hematoxylin-eosin, toluidin-blue. Brain sections were analyzed by optical and electron microscopy.

Results. Discussion

A comparative analysis of the changes in the control group and the group after two operations a brain

hemorrhage in the recovery period. Brain tissue is not changed in the control (left and right frontal lobe), but there are changes, obviously, related to the process of driving the animal, perivascular and pericellular edema [Xi, Keep, 2002] especially in the cortex. Pyramidal cells somewhat wrinkled, nuclei slightly condensed, hyperchromatic painted. Small vessels of several full-blooded, no hemorrhages. On rat brain 2 groups marked nonspecific changes characteristic histological microscopic picture after acute cerebrovascular insufficiency [Lansberg, Thijs, 2007].

In the cortex of the left frontal lobe noted marked swelling, somewhat higher than in the control series of experiments, most around the giant pyramidal neurocyte (Betz cells). In neurocytes observed protein degeneration. Pyramidal neurocytes very small, with a few colored hyperchromic, wrinkled, sealed cores, or determined by their scraps. In this subcortical region of the brain swelling is almost not expressed and revealed only around the vessels.

The cells are arranged randomly, more than in the cortex, expressed dystrophy. Nuclei of neurocyte dramatically shrunken, condensed, are defined by their scraps. Nuclei of neurocyte surrounding fiber pathways, slightly compacted and hyperchromic colored. In the cortex of the right frontal lobe is marked swelling, dystrophy.

It should be noted that the small vessels of the cortex of the site mostly is full-blood. In the subcortical tissue - sharply dystrophy, necrobiosis and ischemic necrosis, with formation of small cysts [Lee, Kim, 2008]. Also we see edema, degenerative changes slightly more than in the

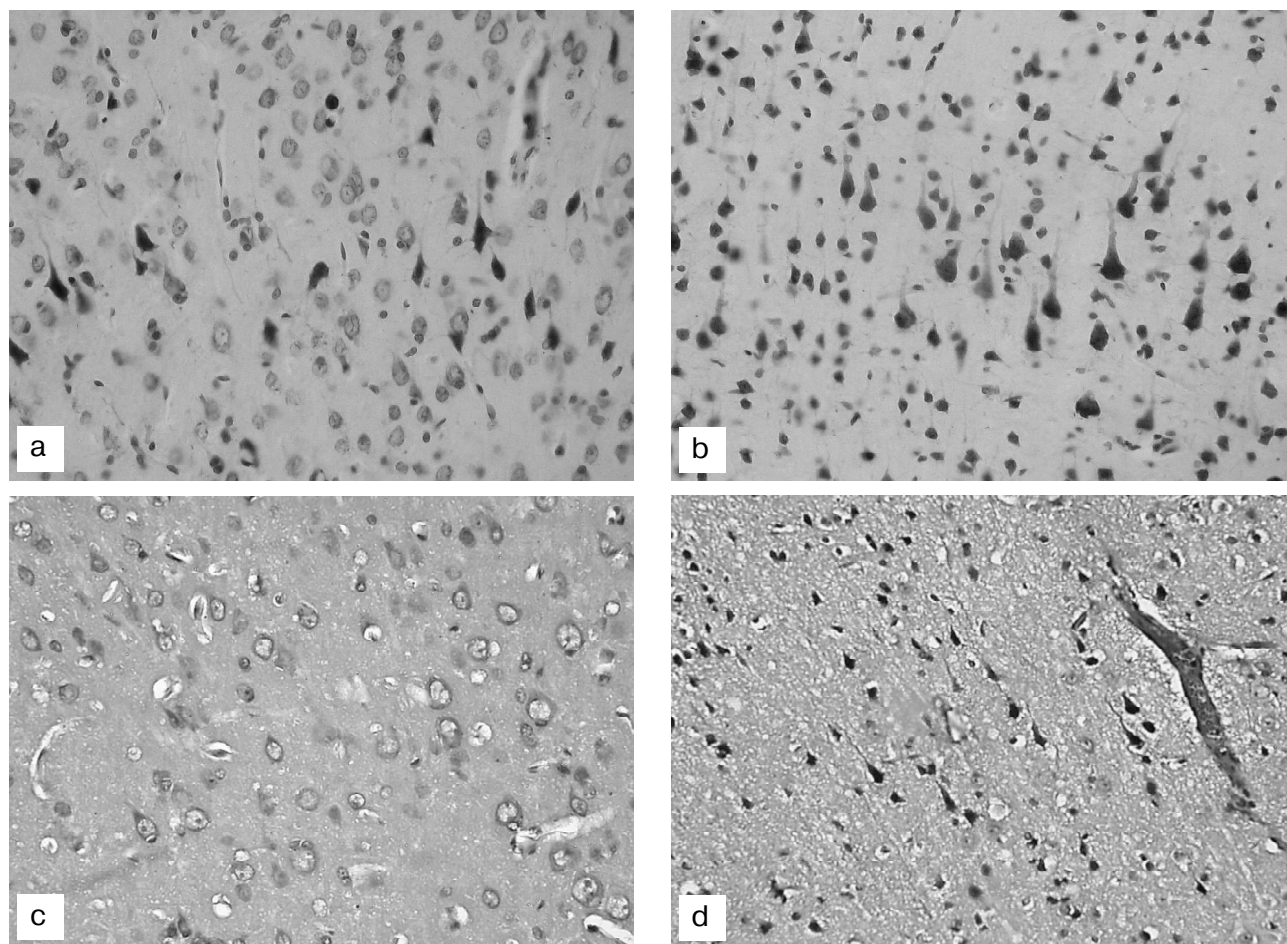


Fig. 1. The cerebral cortex of rats after hemorrhagic stroke.

Notes: a - hemorrhagic stroke, toluidine blue; b - repeat hemorrhage, toluidine blue; c - bleeding in the brain, hematoxylin-eosin; d - re-bleeding (hematoxylin eosin; objective magn. 10x).

cortex. In the pathways noted marked swelling, proteinosis, fibers loosened, the nucleus was practically absent. Around fibers neurocytes degenerative sharply, many of their nuclei destroyed. Similar processes occur and during the development of hemorrhagic stroke in humans, affecting the pace and quality of reparative processes developing in CNS regenerative period of hemorrhagic stroke.

The perivascular and pericellular edema are circulatory changes in the brain [Lansberg, Thijs, 2007]. Severely impaired architectonics of cerebrocortex: large areas of neuronal loss, small clusters of neurons in a state of death by lysis, protein dystrophy - evidence of degenerative processes characteristic of cerebrovascular insufficiency. Thus, we are witnessing the development of neurodegenerative processes that lead to the critical neuronal death and the subsequent development of irreversible organic processes in the brain post-stroke period is not compatible with the life of the organism or objectively alter the quality and duration of life of the organism.

Conclusions and perspectives for further development

1. The obtained morphological changes that occur as a result of remodeling acute disturbances of cerebral circulation, indicate deep neurodystrophical processes developing while in the cells of the brain.

2. Nonspecific identified changes indicates that our implemented model of remodeling a brain hemorrhage in rats is actually an attempt to reproduction in experimental animals acute cerebrovascular insufficiency and neurodegenerative changes which is the leading cause of death of animals.

3. Significant morphological changes of the cerebral cortex, damage of pathways and interaction of cortical-subcortical structures lead to disruption of cognitive functions of the brain.

The resulting of morphological changes from stroke remodeling are development of neurodegenerative processes in this brain cell, that are the leading cause of death of the animals and disorders of cognitive functions of the brain.

List of references

- Актуальні питання патогенезу та лікування судинних і демієлінізуючих захворювань нервової системи: мат. наук.-практ. конф. невропатологів; за ред. С. М. Віничука. - К., 1995. - 169 с.
- Волошин П. В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. - К.: Здоров'я, 1991. - 406 с.
- Метод моделювання локального кровоизливання в різних структурах головного мозгу у експериментальних тваринах / А. Н. Макаренко, Н. С. Косицын, Н. В. Пасикова [и др.] // Журнал Высшей нервной деятельности. - 2002. - Т. 52, № 6. - С. 765-768.
- Эвтаназия экспериментальных животных: метод. рекомендации по выведению животных из эксперимента. - М.: Изд-во УДН, 1985. - 14 с.
- Edema after stroke, one of major brain injuries / J. E. Lee, J. H. Kim, J. Y. Kim [et al.] // International Journal of Stroke. - 2008. - Vol. 3(1). - P. 173.
- Experimental hemorrhagic stroke: the study of neuropeptides (MIF, selank) in the intraperitoneal injection / V. I. Skvortsova, T. V. Tvorogova, A. I. Dubina [et al.] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. - 2009. - Vol. 109. - P. 62-66.
- Powers W. J. Intracerebral hemorrhage and head trauma: common effects and common mechanisms of injury / W. J. Powers // Stroke. - 2010. - Vol. 41. - P. S107-S110.
- Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke / M. G. Lansberg, V. N. Thijs, R. Bammer [et al.] // Stroke. - 2007. - Vol. 38. № 8. - P. 2275-2278.
- Xi G. Pathophysiology of brain edema formation / G. Xi, R. F. Keep, J. T. Hoff // Neurosurg. Clin. N. Am. - 2002. - Vol. 13. - P. 371-383.

Бібікова В.М.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ МОЗКУ ЗА УМОВ ПОВТОРНОГО ІНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. В експерименті на щурах лінії Вістар проведено морфологічне дослідження тканин мозку у віддаленому періоді після повторного внутрішньочеребрального крововиливу для визначення ступеня нейроцистотрофічних змін. Нейродегенеративний процес пов'язаний, у першу чергу, з загибеллю нейронів.

Ключові слова: геморагічний інсульт, внутрішньомозковий крововилив, нейродегенерація, внутрішня капсула.

Бибикова В.Н.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ПОВТОРНОГО ИНТРАЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. В эксперименте на крысах линии Вистар проведено морфологическое исследование тканей мозга в отдаленном периоде после повторного внутричерепного кровоизлияния с целью определения степени нейроцистотрофических изменений. Нейродегенеративный процесс связан, в первую очередь, с гибелью нейронов.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, нейродегенерация, внутренняя капсула.

The article was received 03.03.2014

Бібікова Вікторія Миколаївна - викладач кафедри патологічної фізіології Дніпропетровської медичної академії; +38 050 880-30-15; fflowerrr@ukr.net

© Вастьянов Р. С., Стоянов О. М., Бакуменко І. К., Мироненко Т. В.

УДК: 616.831-007.17

Вастьянов Р.С., *Стоянов О.М., **Бакуменко І.К., **Мироненко Т.В.

Одеський національний медичний університет, кафедра фізіології, * кафедра нейрохірургії і неврології (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65026), **ДЗ "Луганський державний медичний університет, кафедра неврології з нейрохірургією (кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1-Г, м. Луганськ, Україна, 91045)

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИРАЖЕНОСТІ ПОЗНИХ ТА М'ЯЗОВИХ РОЗЛАДІВ, НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Резюме. Наведені результати досліджень, присвячених дослідженню динаміки позних та м'язових розладів, а також вираженості неврологічного дефіциту в щурів за умов відтворення хронічної ішемії мозку. Показано розвиток вестибулярної дисфункції в щурів протягом 5 діб за модельних умов, що характеризувалося появою в тварин монолатеральних ротацій, розслабленням м'язів, диско ординацією моторики та розвитком неврологічних порушень. Висновок зроблений про перспективи патогенетично орієнтованої фармакокорекції виявлених порушень застосуванням нейропротекторних препаратів.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, вестибулярна дисфункція, порушення пози, м'язові розлади, неврологічний дефіцит, патогенетично орієнтована фармакокорекція.

Вступ

Актуальність проблеми лікування хворих із хронічними формами недостатності мозкового кровопостачання є безумовною. Актуальність проблеми пояснюється також гіршим клінічним перебігом захворювання з віком пацієнтів [Алексеева, 2003; Березина,

1969; Субботина и др., 2000]. Важливо також врахувати зростання з віком пацієнтів частоти остеохондрозу шийного відділу та його внесок у розвиток хронічної ішемії мозку (ХІМ). Зі збільшенням кількості літніх пацієнтів ми звернули увагу на зростання кількості та-

ких хворих із виявленими симптомами вестибулярної дисфункції (ВД) [Ганичкина и др., 2000; Лучихин, 2006; de Sousa et al., 2011].

Різноманітність причин, при яких розвиваються розлади функціонування вестибулярного аналізатора, різноманітність проявів та симптомів при ВД обумовлюють виникнення певних труднощів діагностичного та лікувального характеру, вибору адекватної тактики лікування, що із медичної перетворюється до вагомою соціальної проблеми [Suarez et al., 2008; Tinetti et al., 2000]. Через це вагомої значущості для найефективнішого лікування є швидкий та вірний діагноз розладнання вестибулярного аналізатора.

Вважаємо ХІМ провідним чинником розвитку ВД у літніх хворих з шийним остеохондрозом із широким спектром висновків, які йдуть із цього припущення. Проте, зважаючи на фундаментальний принцип патогенетичної обумовленості лікування будь-якого захворювання, з метою перевірки цього припущення та розробки на цій підставі патогенетично орієнтованої схеми лікування, провели низку експериментальних досліджень, спрямованих на дослідження змін поведінки тварин за умов експериментального відтворення ХІМ. Мета роботи - визначення м'язових, координаційних та неврологічних корелятив експериментальної моделі ХІМ.

Матеріали та методи

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар із дотриманням загальноприйнятих вимог вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України від 21.02.2006, №3447-IV).

У щурів після розрізу шкіри шиї виділяли сонні артерії (СА), які перев'язували білатерально, після чого за тваринами спостерігали протягом 6 год. в той же день та упродовж 5 днів після операції. Оклюзію СА для експериментального відтворення ВД обирали з урахуванням того, що погіршення кровопостачання в басейні цих артеріальних судин є провідним чинником розвитку шийного остеохондрозу в пацієнтів, вираженість якого прогресує з віком [Бабіак и др., 2002; Гайворонський, 1982].

Протягом вказаного терміну в щурів визначали наявність ротаційних рухів, оцінювали їх вираженість, підраховували їх кількість протягом 2-хв терміну. М'язову активність визначали за часом, упродовж якого щури були здатні за допомогою передніх та задніх кінцівок утримуватися на двох горизонтально розташованих палицях [Myslobodsky et al., 1981]. Тест на координацію рухів був заключний у здатності щурів утримуватися на стрижні (ротароді), що горизонтально обертається діаметром 25 мм, завдовжки 60 см [Christiensen et al., 1999]. Визначали кількість тварин, які здатні були утриматися на стрижні, що обертається з частотою 15 обертів за хв. протягом 120 сек. Для визначення здатності щурів

до координованих рухів користувалися тестом "підведеної сітки". Неврологічний статус оцінювали при підрахунку вираженості неврологічного дефіциту за шкалою оцінки моторних зрушень [Ганнушкина, 1977].

Виділяли дві групи щурів: 1 - контроль (наркоз та розріз шкіри на шиї; n=9), 2 - щури із оклюзією СА (n=24).

Отримані дані обчислювали статистично. $p < 0,05$ обирали як критерій вірогідності.

Результати. Обговорення

За модельних умов після перев'язування СА на горизонтальній поверхні щури демонстрували постійні ліво- та правобічні ротації з частотою від 5 до 7 за хв. Максимальна кількість ротацій відзначалася на 4-й добі досліду - $7,6 \pm 1,0$, в подальшому цей показник не змінювався суттєво протягом усього терміну спостереження. З однаковою частотою виявлялися ліво- та правобічні ротації.

Поведінка щурів контрольної групи була нормальною, без епізодів в'ялості, повільності та слабкості рухів. "Манежні рухи", парез та параліч кінцівок були відсутні (таблиця). Через 1 добу після перев'язування СА 22 щури демонстрували в'ялість та повільність рухів, всі щури виявляли слабкість рухів, 17 щурів демонстрували "манежні рухи", що було значно більше при порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі ($p < 0,001$). Подібні результати без динаміки збільшення чи зменшення були зареєстровані протягом усього терміну спостереження (табл. 1).

У контрольних спостереженнях протягом всього досліду щури утримувалися на двох горизонтальних палич-

Таблиця 1. Динаміка вираженості неврологічного дефіциту у щурів після білатеральної оклюзії хребтових артерій (%).

Групи тварин	В'ялість, повільність рухів	Слабкість рухів	"Манежні" рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
1-а доба					
Контроль, n=9	11	11	0	0	0
Дослід, n=24	92**	100**	71**	8	0
2-а доба					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Дослід, n=24	96**	96**	67**	17	0
3-я доба					
Контроль, n=9	0	11	0	0	0
Дослід, n=24	92**	100**	71**	8	0
4-а доба					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Дослід, n=24	100**	92**	71**	8	0
5-а доба					
Контроль, n=9	0	0	0	0	0
Дослід, n=24	92**	96**	54*	8	0

Примітки: * - $p < 0,01$ і ** - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів (статистичний критерій ANOVA з пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

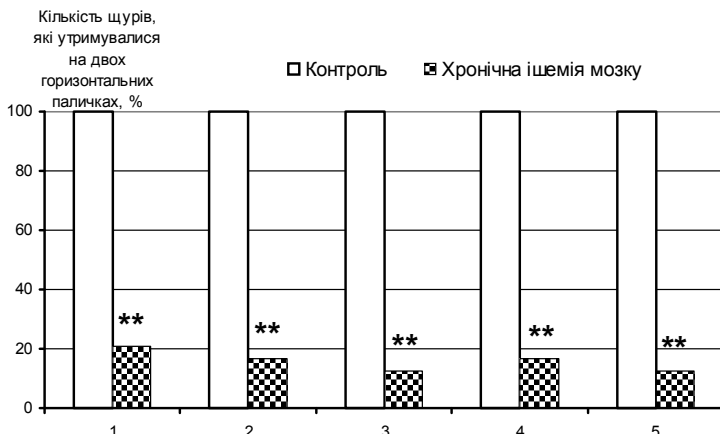


Рис. 1. Динаміка змін м'язової активності в щурів за умов експериментальної хронічної ішемії мозку.

Примітки: тут і в подальшому: за віссю абсцис - 1-5 доби дослідження; ** - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з контрольними (статистичний критерій ANOVA з пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

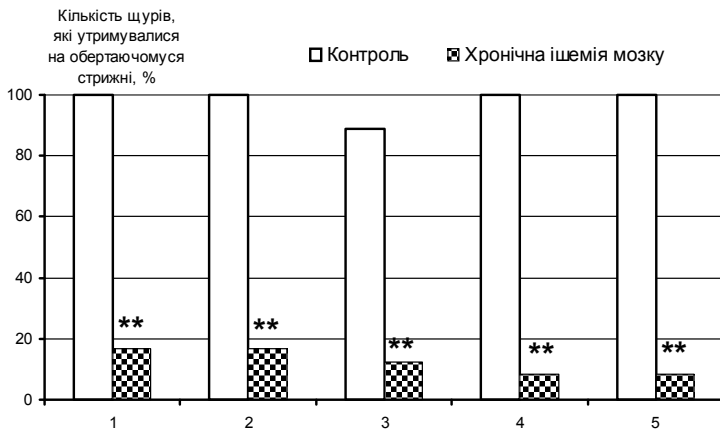


Рис. 2. Динаміка змін м'язової активності в щурів за умов експериментальної хронічної ішемії мозку.

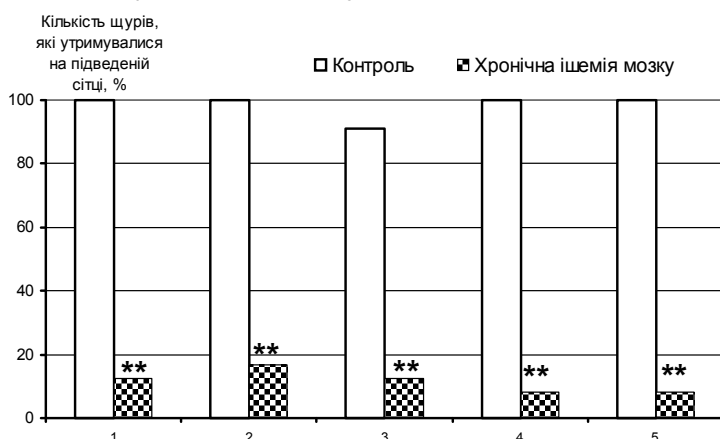


Рис. 3. Динаміка координаційної здатності в щурів за умов експериментальної хронічної ішемії мозку.

ках (рис. 1) та на ротароді (рис. 2). На 1-й добі дослідження на двох горизонтальних паличках утримали позу 5 щурів із 24 із ХІМ, на 2-й - 4 щурі, на 3-й - 3 щурі, що було

менше, ніж такі показники в контролі ($p < 0,001$; рис. 1). На стрижні, що обертається, через 1 та 2 доби після перев'язування СА утрималися лише 4 щурі із 24, на 3-й добі - 3 щурі, на 4-й 2 щурі, що було менше, ніж відповідні показники в контрольних спостереженнях ($p < 0,001$; рис. 2). Подібні результати, які були відзначені в тестах на двох горизонтальних паличках та на стрижні, що обертається, зберігалися до кінця дослідження.

Через 1 добу після білатеральної оклюзії СА на поверхні підведеної до кута 80о металевої сітки утримувалися 3 щурі із 24, через 2 доби - 4 щурі, через 3 доби - 3 щурі із 24, що мало розбіжність порівняно з такими показниками в контролі ($p < 0,001$). Подібна тенденція фактичних даних при дослідженні координаційної здатності щурів за умов ХІМ зберігалася протягом усього дослідження (рис. 3).

Отже, в щурів протягом 1-ї доби після білатеральної оклюзії СА реєструються зміни поведінки, м'язової та координаційної активності, розвиваються ротаційні рухи та неврологічні порушення. Слід відзначити, що зареєстровані порушення з різною частотою вираженості зустрічаються також при клінічному обстеженні пацієнтів із ВД [Лиленко и др., 2005].

Наші дані виявили, що протягом дослідження після перев'язування СА в характері рухової активності щурів переважали ротаційні рухи, "маневрні рухи". Виявлялася також в'ялість, повільність та слабкість рухів. Додатково до цього щурі не були здатні утримати позу на двох вертикально розташованих паличках та на поверхні стрижня, який обертається, що виявило зменшення м'язового тону. При намаганні виявити наявність координаційної активності щурів із ХІМ в тесті "підведеної сітки" показали повну нездатність щурів дослідної групи утриматися на поверхні підведеної сітки. Інтересно, що виявлені ротаційні, позні, м'язові та координаційні розлади не мали динаміки протягом усього терміну спостереження.

Підтримуючи провідну концепцію стосовно патогенетичної спрямованості лікування нейропатологічних синдромів [Крыжановский, 1999], вважаємо за доцільне, відштовхуючись від результатів цього експериментального дослідження, включення до схеми комплексного патогенетичного лікування ВД лікарських засобів із антиішемічним механізмом дії та тих, які в змозі поліпшити кровопостачання мозку.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. З 1-ї доби після білатеральної оклюзії СА у щурів

реєструються зміни поведінки, м'язової та координаційної активності, а також реєструються ротаційні рухи та моторні порушення.

2. Виявлені ротаційні, позні, м'язові та координаційні розлади та моторні порушення не мали динаміки протягом усього терміну спостереження.

3. Виявлені порушення слід враховувати при клінічній апробації експериментально розроблених схем

лікування, до яких слід включити лікарські засоби із антиішемічним механізмом дії та ті, які здатні поліпшити кровопостачання мозку.

Перспективи подальших розробок полягають у розробці схем комплексного патогенетично обґрунтованої корекції порушень поведінки, м'язової та координаційної активності, що має бути експериментальним підґрунтям доцільності тестування її клінічних ефектів.

Список літератури

- Алексеева Н. С. Периферические кохлеовестибулярные синдромы, обусловленные вертебро-базиллярной недостаточностью (патогенетические аспекты, клинические характеристики, лечение) / Н. А. Алексеева // Южно-рос. мед. журн. - 2003. - № 4. - С. 25.
- Бабияк В. И. Нейрооториноларингология: рук. для врачей / Бабияк В. И., Гофман В. Р., Накатис Я. А. - СПб. : Гиппократ, 2002. - 727 с.
- Березина Н. Н. Вестибулярные нарушения при поражении шейного отдела спинного мозга и позвоночника / Н. Н. Березина // Вестн. оторинолар. - 1969. - № 1. - С. 50 - 54.
- Вероятностные характеристики поведения крыс условиях "открытого поля" / Н. С. Лазаренко, Е. С. Петров, И. О. Забродин [и др.] // Журн. высш. нерв. деят. - 1982. - Т. 32, №6. - С. 1096 - 1103.
- Гайворонский И. В. Развитие коллатералей и изменения микроциркуляторного русла в области шеи при перевязке общих сонных и позвоночных артерий : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / И. В. Гайворонский. - Л., 1982. - 24 с.
- Ганичкина И. Я. Вестибулярные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста / И. Я. Ганичкина, Л. А. Лучихин, С. Н. Деревяноко // Вестн. оторинолар. - 2000. - № 6. - С. 12 - 15.
- Ганнушкина И. В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / Ганнушкина И. В. - М., 1977. - 119 с.
- Клиническая характеристика ишемии головного мозга при стенозе экстракраниальных церебральных артерий / Н. С. Субботина, И. П. Дуданов, А. А. Скоромец [и др.] // Нейроиммунология: матер. Всерос. конф. - СПб., 2000. - С. 278 - 279.
- Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Крыжановский Г. Н. - М. : Медицина, 1997. - 283 с.
- Лиленко С. В. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика / Лиленко С. В., Янов Ю. К., Ситников В. П. - СПб. : Агентство Медицинской Информации "РИА-МИА", 2005. - 128 с.
- Лучихин Л. А. Вестибулярная проблема - аналитический обзор публикаций за 70 лет / Л. А. Лучихин // Вестн. оторинолар. - 2006. - № 5. - С. 48 - 52.
- Пальчун В. Т. Соотношение соматических и сенсорных проявлений при вестибулярной дисфункции различного генеза / В. Т. Пальчун, Л. А. Лучихин // Актуальные вопросы клинической оториноларингологии. - М., 1992. - С. 242 - 244.
- Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain / D. Christensen, M. Gauthron, G. Guilbaud [et al.] // Pain. - 1999. - Vol. 83. - P. 433-440.
- Correlation between the body balance and functional capacity from elderly with chronic vestibular disorders / R. F. de Sousa, J. M. Gazzola, M. M. Ganant [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. - 2011. - Vol. 77, № 6. - P. 791 - 798.
- Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. - 1981. - Vol. 27, № 4. - P. 559 - 568.
- Postural strategies in normal subjects and in patients with instability due to central nervous system diseases after sudden changes in the visual flow / H. Suarez, D. Geisinger, A. Suarez [et al.] // Acta Otolaryngol. - 2008. - Vol. 128, № 4. - P. 398-403.
- Tinetti M.E. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome / M. E. Tinetti, C. S. Williams, T. M. Gill // Ann. Intern. Med. - 2000. - Vol. 132, № 5. - P. 337 - 344.

Вастьянов Р.С., Стоянов А.Н., Бакуменко И.К., Мироненко Т.В. **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОЗНЫХ И МЫШЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ, НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА**

Резюме. Представлены данные собственных исследований, посвященные исследованию динамики позных и мышечных нарушений, а также выраженности неврологического дефицита у крыс в условиях воспроизведения хронической ишемии мозга. Показано развитие вестибулярной дисфункции у крыс в течение 5 суток в условиях используемой модели, которая характеризовалась развитием у животных монолатеральных ротаций, расслаблением мышц, дискоординацией моторики и развитием неврологических нарушений. Сделан вывод о перспективах патогенетически ориентированной фармакокоррекции выявленных нарушений при помощи нейропротекторных препаратов.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, вестибулярная дисфункция, нарушения позы, мышечные расстройства, неврологический дефицит, патогенетически ориентированная фармакокоррекция.

Vastyanov R.S., Stoyanov A.N., Bakumenko I.K., Mironenko T.V. **INVESTIGATION OF POSTURAL AND MUSCULAR DISORDERS, NEUROLOGIC DEFICIT IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL BRAIN CHRONIC ISCHEMIA**

Summary. The experimental data are given which are devoted to the study of the dynamics of postural and muscular disorders, as well as the severity of neurological deficit in rats with chronic brain ischemia. The vestibular dysfunction was shown to be developed in rats during 5 days in conditions of the model used. It was characterized by the monolateral rotations development, muscular tone decreasing, motor discoordination and neurologic disturbances development. The conclusion was devoted to the perspectives of the revealed vestibular disturbances pathogenetically oriented pharmacological correction with the help of neuroprotective drugs.

Key words: brain chronic ischemia, vestibular dysfunction, postural disorders, muscular disturbances, neurological deficit, pathogenetically oriented pharmacological correction.

Стаття надійшла до редакції 12.03.2014 р.

Вастьянов Руслан Сергійович - д. мед. н., доцент кафедри фізіології Одеського національного медичного університету; +38 067-7347499; vastyanov@mail.ru

Стоянов Олександр Миколайович - д. мед. н., доцент кафедри нейрохірургії і неврології Одеського національного медичного університету; +38 097-5212471; anstoyanov@mail.ru

Бакуменко Ірина Камеліївна - аспірант кафедри неврології з нейрохірургією ДЗ "Луганський державний медичний університет"; +38 050-6237003; kamelia3691@mail.ru

Мироненко Тетяна Василівна - д. мед. н., професор, завідувач кафедри неврології з нейрохірургією ДЗ "Луганський державний медичний університет"; +38 050-2929027; mironenkomira@mail.ru

© Годован В.В., Матюшкіна М.В.

УДК: 615.217.34: 547.419: 547.419: 577.165.32

Годован В.В., Матюшкіна М.В.

Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної фармакології (Валіховський пров. 2, м. Одеса, Україна, 65026)

МОДУЛЯЦІЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ПІД ВПЛИВОМ НОВИХ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ, ОЛОВА ТА МАГНІЮ

Резюме. Подані дані експериментальних досліджень, в яких відображені ефекти нових координаційних сполук, що містять по два метали та лимонну кислоту, на вираженість гострої судомної активності, спричиненої конвульсантами з різними механізмами реалізації судомної дії. Показано, що MgGe лимонна кислота - гермацит та MgSn лимонна кислота - станмацит пригнічували розвиток гострих пентилентетразол- та пікротоксин-індукованих генералізованих судом. Вказані сполуки сприяли посиленню гострих генералізованих судом, індукованих каїновою кислотою, а також не впливали на пілокарпін-індуковані гострі судоми. Автори зробили висновок про те, що гермацит та станмацит володіють певним спектром нейротропної активності, що характеризується регуляцією під їх впливом процесів збудливості мозку, а також модифікацією вираженості гострих пентилентетразол-, пікротоксин- та каїнат-спричинених судом.

Ключові слова: гермацит, станмацит, гострі генералізовані судоми, пентилентетразол, пікротоксин, каїнова кислота, пілокарпін.

Вступ

За результатами проведених експериментально-клінічних досліджень були виявлені нейротропні ефекти координаційних з'єднань, які містили германій [Варбанець, 2012; Сейфулліна та ін., 2002; Шандра та ін., 2005] та магній [Sen, Gulati, 2010; Abdelmalik et al., 2012]. Показано, що германієорганічним сполукам притаманні переважно депримуєчі ефекти у вигляді пригнічення моторної та дослідницької активності, зниження тону су скелетних м'язів, тощо [Сейфулліна та ін., 2003; Кресюн, 2011]. Співробітниками Одеського національного університету імені І.І. Мечникова були синтезовані сполуки, які містять германій та олово, до складу яких надходять іони магнію, нейротропні ефекти якого також відомі [Сейфулліна та ін., 2002; Сейфулліна та др., 2012]. В літературі висвітлені також стимулюєчі ефекти олова на функціонування центральної нервової системи [Arpita Verma et al., 2010].

Зважаючи на це, ми вирішили з'ясувати особливості впливу нових координаційних сполук, що містять по два метали та лимонну кислоту (Mg.Ge.лимонна кислота - гермацит - та Mg.Sn.лимонна кислота - станмацит), на процеси збудливості мозку через визначення їх впливу на вираженість гострої судомної активності, спричиненої конвульсантами з різними механізмами реалізації судомної дії.

Мета роботи - дослідження ефектів нових похідних комплексів германію та олова з іонами магнію за умов гострих пентилентетразол (ПТЗ)-, пікротоксин (ПТК)-, каїнат- та пілокарпін-спричинених судом.

Матеріали та методи

Досліди були проведені за умов гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г. Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 21.02.2006, №3447-IV), а також комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 28 Д від 09 листопада 2012 р.).

Для індукції генералізованих судом внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили ПТЗ ("Sigma", США) дозою 40 мг/кг, ПТК ("Sigma", США) дозою 2,0 мг/кг, пілокарпіна гідрохлорид ("Sigma", США; з порошку готували 20% розчин), розчинений у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг та каїнову кислоту (KK; "Sigma", США) дозою 15 мг/кг. Тваринам контрольних груп за цих умов вводили аналогічні об'єми фізіологічного розчину NaCl.

Гермацит та станмацит використовували в дозах, які складають 1/10, 1/20, 1/40, 1/80 та 1/135 від ЛД50 (табл. 1). Підбір доз здійснювали з урахуванням результатів досліджень гострої токсичності цих сполук та даних щодо токсичності і терапевтичної ефективності їх складових - безпосередньо германію та олова. Гермацит та станмацит вводили за 30 хв., 1 год., 2 год., 3 год. та 6 год. до застосування конвульсантів.

Після ін'єкції конвульсантів щурів поміщали в інди-

Таблиця 1. Розрахунок доз координаційних сполук, які досліджувалися.

Сполуки	Дози, які використовували (мг/кг)				
	1/10 ЛД ₅₀	1/20 ЛД ₅₀	1/40 ЛД ₅₀	1/80 ЛД ₅₀	1/135 ЛД ₅₀
Гермацит	305	153	76	38	23
Станмацит	237	119	59	29	18

відуальні прозорі пластмасові камери (10 см x 25 см x 30 см) і спостерігали протягом 30 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали в такий спосіб: 0 балів - відсутність судомної реакції; 1 бал - міоклонічні здригання голови чи тулуба; 2 бали - клонічні судоми м'язів тулубу і кінцівок; 3 бали - підйом на задні кінцівки ("поза кенгуру"), повторні клонуси м'язів передніх кінцівок; 4 бали - генералізовані клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік, вегетативними розладами і післянападною депресією; 5 балів - смертельні судоми або повторні генералізовані клоніко-тонічні напади [Шандра і др., 1999]. У кожній дослідній групі було по 9 тварин, у контрольних групах нараховували по 6 щурів.

Отримані дані обчислювали статистично. В якості критерію вірогідності обирали $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

1. Гострі пентилентетразол-індуковані судоми

Введення ПТЗ спричиняло розвиток у щурів гострих генералізованих судом у вигляді генералізованих клоніко-тонічних нападів, з падінням тварин на бік, вегетативними розладами та післянападною депресією. Інтенсивність судомних реакцій у 85 - 90% тварин дорівнювала 4 бали (табл. 2). Подібний характер судомних реакцій, індукованих ПТЗ, реєструвався протягом 30 хв. - 6 год. після введення гермациту дозою 23 мг/кг. Генералізовані ПТЗ-спричинені судоми, індуковані через 30 хв. після введення гермациту (38 мг/кг), характеризувалися розвитком в щурів переважно клонічних скорочень м'язів передніх кінцівок з середньою інтенсивністю судом в $2,6 \pm 0,2$ бали, що було в 1,5 рази менше відповідного показника в контрольній групі ($p < 0,05$, табл. 2). Виразеність гострих ПТЗ-спричинених судом, індукованих через 1 год. та 2 год. після введення гермациту дозою 38 мг/кг, дорівнювала $2,5 \pm 0,3$ та $2,7 \pm 0,3$ балів, відповідно, що також мало вірогідні розбіжності з такими показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$).

Гострі ПТЗ-спричинені судоми, індуковані в щурів після введення їм станмациту дозами 29 мг/кг та 59 мг/кг, реєструвалися у вигляді переважно генералізованих клоніко-тонічних нападів. При цьому середня інтенсивність судом співпадала з такими показниками в контрольних спостереженнях. При введенні станмациту дозою 119 мг/кг характер гострих судом, індукованих ПТЗ, був тяжчим - клоніко-тонічні напади в 45-60% щурів реєструвалися повторно. Інтенсивність судом у щурів була більшою порівняно з такими контрольними показниками ($p < 0,05$).

2. Гострі пікротоксин-індуковані судоми

Виразеність та характер гострих ПТК-індукованих судом в щурів контрольної групи був ідентичний таким судомам, спричиненим у разі введення ПТЗ. Розвиток генералізованих клоніко-тонічних судом було відзначено при введенні гермациту дозами 23 мг/кг та 38 мг/кг (табл. 3). Генералізовані ПТК-спричинені судоми, індуковані через 30 хв. після введення гермациту (76 мг/кг), характеризувалися розвитком в щурів клонічних скорочень м'язів передніх кінцівок з середньою інтенсивністю судом в $2,8 \pm 0,3$ бали, що було на 30% менше, ніж у контролі ($p < 0,05$). Виразеність гострих ПКТ-спричинених судом, індукованих через 1 год. після введення гермациту цією дозою, дорівнювала $2,6 \pm 0,3$, що також було менше порівняно з таким показником в контролі ($p < 0,05$).

Гострі ПКТ-спричинені судоми, індуковані в щурів

Таблиця 2. Вплив гермациту та станмациту на виразеність гострих пентилентетразол-індукованих генералізованих судом.

Сполуки, дози (мг/кг)	Інтенсивність судом, бали, протягом терміну				
	30 хв.	60 хв.	2 год.	3 год.	6 год.
Контроль	$4,00 \pm 0,15$	$4,00 \pm 0,15$	$4,00 \pm 0,15$	$4,00 \pm 0,15$	$4,00 \pm 0,15$
Гермацит (23 мг/кг)	$3,9 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$
Гермацит (38 мг/кг)	$2,6 \pm 0,2^*$	$2,5 \pm 0,3^*$	$2,7 \pm 0,3^*$	$3,5 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$
Станмацит (29 мг/кг)	$3,8 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$
Станмацит (59 мг/кг)	$3,7 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$
Станмацит (119 мг/кг)	$4,2 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,3^*$	$4,5 \pm 0,3^*$	$4,4 \pm 0,3^*$	$4,4 \pm 0,3^*$

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА).

Таблиця 3. Вплив гермациту та станмациту на виразеність гострих пікротоксин-індукованих генералізованих судом.

Сполуки, дози (мг/кг)	Інтенсивність судом, бали, протягом терміну				
	30 хв.	60 хв.	2 год.	3 год.	6 год.
Контроль	$4,00 \pm 0,15$	$3,90 \pm 0,22$	$3,95 \pm 0,15$	$4,10 \pm 0,25$	$4,20 \pm 0,35$
Гермацит (23 мг/кг)	$4,0 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$
Гермацит (38 мг/кг)	$3,9 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$
Гермацит (76 мг/кг)	$2,8 \pm 0,3^*$	$2,6 \pm 0,3^*$	$3,3 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,3$
Станмацит (29 мг/кг)	$3,9 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,3$
Станмацит (59 мг/кг)	$3,9 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,4$
Станмацит (119 мг/кг)	$4,1 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,4$

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА).

Таблиця 4. Вплив гермациту та станмациту на вираженість гострих пілокарпін-індукованих генералізованих судом.

Сполуки, дози (мг/кг)	Інтенсивність судом, бали, протягом терміну				
	30 хв.	60 хв.	2 год.	3 год.	6 год.
Контроль	4,20±0,36	4,00±0,33	4,00±0,25	4,10±0,35	3,90±0,25
Гермацит (23 мг/кг)	4,0±0,4	4,0±0,4	4,1±0,3	4,2±0,3	4,1±0,4
Гермацит (38 мг/кг)	4,0±0,4	4,0±0,3	3,9±0,3	3,8±0,3	3,9±0,3
Гермацит (76 мг/кг)	4,0±0,4	3,9±0,4	3,8±0,4	4,0±0,4	3,9±0,3
Станмацит (29 мг/кг)	4,0±0,4	3,9±0,4	3,9±0,3	4,1±0,4	3,9±0,3
Станмацит (59 мг/кг)	4,0±0,4	3,9±0,4	3,8±0,4	4,0±0,4	3,9±0,3
Станмацит (119 мг/кг)	4,2±0,4	4,1±0,3	3,9±0,4	4,0±0,4	4,1±0,4

Таблиця 5. Вплив гермациту та станмациту на вираженість гострих генералізованих судом, індукованих кайновою кислотою.

Сполуки, дози (мг/кг)	Інтенсивність судом, бали, протягом терміну				
	30 хв.	60 хв.	2 год.	3 год.	6 год.
Контроль	4,00±0,15	4,10±0,15	4,00±0,20	4,00±0,25	4,10±0,15
Гермацит (23 мг/кг)	3,9±0,4	3,8±0,4	3,9±0,3	3,8±0,3	3,9±0,3
Гермацит (38 мг/кг)	4,0±0,4	3,9±0,4	4,0±0,3	4,0±0,4	3,9±0,3
Гермацит (76 мг/кг)	3,0±0,3 *	3,0±0,3 *	3,5±0,3	3,8±0,4	4,0±0,4
Станмацит (29 мг/кг)	4,0±0,4	4,0±0,4	3,9±0,4	3,8±0,3	4,1±0,4
Станмацит (59 мг/кг)	4,6±0,4 *	4,6±0,4 *	5,0±0,4 *	4,4±0,4 *	4,2±0,4

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА).

після введення їм станмациту в усіх досліджуваних дозах, мали такий же клоніко-тонічний характер, як і в контролі. Середня інтенсивність судом в щурів цих груп співпадала з відповідними показниками в контрольних спостереженнях.

3. Гострі пілокарпін-індуковані судоми

Середня інтенсивність гострих пілокарпін-індукованих судом в щурів усіх досліджуваних груп наведена в таблиці 4. Гермацит та станмацит в усіх досліджуваних дозах спричиняли розвиток клоніко-тонічних генералізованих судом, індукованих пілокарпіном, що не розрізнялося суттєво з відповідними показниками в контрольних спостереженнях.

4. Гострі кайнат-індуковані судоми

Введення КК спричиняло розвиток в усіх тварин генералізованих клоніко-тонічних нападів, з падінням тварин на бік, вегетативними розладами та післянападною депресією. Характер та інтенсивність кайнат-індукованих судом було відзначено після введення гермациту дозами 23 мг/кг та 38 мг/кг (табл. 5). Генералізовані кайнат-

індуковані судоми, які були відтворені через 30 хв. та 60 хв. після введення гермациту (76 мг/кг), характеризувалися розвитком в щурів клонічних скорочень м'язів передніх та задніх кінцівок з підйомом тварин на задні кінцівки з демонстрацією т.з. "пози кенгуру". Середня інтенсивність судом при цьому дорівнювала $3,0 \pm 0,3$ бали, що було на 25% менше, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Гострі кайнат-індуковані судоми, відтворені в щурів після введення їм станмациту дозою 59 мг/кг, проявлялися повторними клоніко-тонічними нападами з суттєво більшою інтенсивністю судом, ніж у щурів контрольної групи ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що гермацит та станмацит модифікують вираженість та інтенсивність гострих генералізованих судом, індукованих ПТЗ, ПКТ та КК. При цьому досліджувані сполуки не впливали на характер пілокарпін-індукованих судом. Фактичні дані, що ми їх отримали є інтересними для обговорення з двома сторін.

По-перше, виходячи з механізмів реалізації конвульсивної дії застосованих судомних агентів для відтворення гострих судом, маємо всі підстави констатувати, гермацит спричиняє антиконвульсивні ефекти за умов ПТЗ-, ПКТ- та кайнат-індукованого гострого судомного синдрому та не впливає на пілокарпін-спричинені гострі судоми. Логічно припустити, що цій сполуці притаманні властивості підсилювати процес ГАМК-ергічного гальмування та стабілізувати ГАМК-бензодіазепін-іонофорний рецепторний комплекс, що є механізмами, характерними для судомної дії ПТЗ та ПКТ, а також пригнічувати вивільнення збуджуючих амінокислот (аспартату чи глутамату), що властиво для КК [Woodbury, 1980]. При цьому гермацит не впливає на холінергічну медіацію в ЦНС, на що вказує відсутність його впливу на гострі судоми, індуковані пілокарпіном.

По-друге, інший спектр впливу на процеси збудливості мозку характерний для станмациту, на що вказують просудомні ефекти цієї сполуки за умов ПТЗ- та кайнат індукованих генералізованих судом. Отже, за умов заміни германію на олово повністю трансформується вираженість впливу сполуки на судомний синдром, індукований редуцією ГАМК-ергічного гальмування та активацією системи збуджуючих амінокислот.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гермацит пригнічує ПТЗ-, ПКТ та кайнат-спричинені гострі генералізовані судоми та не впливає на пілокарпін-індуковані гострі судоми.

2. Станмацит спричиняє просудомний вплив за умовами ПТЗ- та КК-індукованих гострих судом та не впливає на ПКТ- та пілокарпін-індуковані гострі судоми.

Отже, нові похідні комплекси германію та олова з іонами магнію володіють певним спектром нейротропної активності, що характеризується регуляцією під їх впливом процесів збудливості мозку, а також модифі-

кацією вираженості гострих пентилентетразол-, пікротоксин- та кайнат-спричинених судом. Перспективи подальших розробок полягають в продовженні тестуван-

ня нейротропної активності гермациту та станмациту, а також з'ясування механізмів реалізації їх нейропротекторних ефектів.

Список літератури

- Варбанець О. І. Дослідження взаємодії нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію та протисудомних препаратів в умовах моделі 6-Гц- викликаних судом у мишей / О. І. Варбанець // Клінічна та експериментальна патологія. - 2012. - Т. 9, № 3, Ч. 1. - С. 19 - 23.
- Комплексные соединения германия (IV) на основе 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты и их применение / И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинка, О. С. Крыжановская [и др.] // Вісник ОНУ. Хімія. - 2011. - Т. 16, № 5. - С. 67 - 78.
- Кресюн В. Й. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. - 2011. - № 1 (123). - С. 31 - 35.
- Нейрофармакологічний аналіз активності нових координаційних сполук германію з біолігандами / І. Й. Сейфулліна, В. І. Кресюн, П. Б. Антоненко [та ін.] // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. - 2002. - № 2. - С. 28 - 34.
- Фармакологічні ефекти германієорганічних сполук / І. Й. Сейфулліна, О. Д. Немаїтих, В. Д. Лук'янчук [та ін.] // Одеський медичний журнал. - 2003. - № 6. - С. 110 - 114.
- Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. - Одесса : Астропринт, 1999. - 191 с.
- Шандра О. А. Вплив нової сполуки германію з никотинамідом на різні форми судомного синдрому / О. А. Шандра, Д. Б. Волошенко, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. - 2005. - № 2. - С. 22 - 25.
- Abdelmalik P. A. Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures / P. A. Abdelmalik, N. Politzer, P. L. Carlen // Can. J. Neurol. Sci. - 2012. - Vol. 39, № 3. - P. 323 - 327.
- Sen A. Use of magnesium in traumatic brain injury / A. Sen, A. Gulati // Neurotherapeutics. - 2010. - Vol. 7, № 1. - P. 91 - 99.
- Some new coordination compounds of tin (II) and Lead (II) with schiff bases rearranged from Benzothiazolines / Arpita Verma, Shilpa Sharma, K.B. Bansal [et al.] // RASAYAN J.Chem. - 2010. - Vol. 3, № 3. - P. 545 - 549.
- Woodbury D. M. Convulsant drug: Mechanisms of action / Woodbury D. M. // Antiepileptic drugs: Mechanism of action. - N. Y. : Raven Press, 1980. - P. 249 - 303.

Годован В.В., Матюшкина М.В.

МОДУЛЯЦИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ НОВЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ, ОЛОВА И МАГНИЯ

Резюме. Представлены данные экспериментальных исследований, в которых отражены эффекты новых координационных соединений, содержащих по два металла и лимонную кислоту, на выраженность острых судорог, вызванных конвульсантами с разными механизмами реализации судорожного действия. Показано, что MgGe лимонная кислота - гермацит и MgSn лимонная кислота - станмацит подавляли острые пентилентетразол- и пикротоксин-вызванные генерализованные судороги. Эти вещества способствовали усилению острых генерализованных судорог, индуцированных кайновой кислотой, а также не влияли на пилокарпин- вызванные острые судороги. Авторы сделали вывод о том, что гермацит и станмацит обладают определенным спектром нейротропной активности, которая характеризуется регуляцией под их влиянием процессов возбудимости мозга, а также модификацией выраженности острых пентилентетразол-, пикротоксин- и кайнат-вызванных судорог.

Ключевые слова: гермацит, станмацит, острые генерализованные судороги, пентилентетразол, пикротоксин, кайновая кислота, пилокарпин.

Godovan V.V., Matyushkina M.V.

GENERALIZED SEIZURE ACTIVITY MODULATION UNDER THE INFLUENCE OF NEW COORDINATIVE GERMANIUM-, STANUM- AND MAGNIUM-CONTAINING COMPOUNDS

Summary. The data are given concerning experimental trials that revealed the new coordinative compounds with two metals and citric acid influence on acute seizure activity induced by convulsive drugs with the different mechanism of their seizure action. MgGe citric acid - germacit and MgSn citric acid - stanmacit were shown suppressed both pentylenetetrazol- and picrotoxin-induced generalized seizures. These substances enhanced kainic acid provoked seizures and were indifferent in case of pilocarpine-induced convulsions. The authors concluded that both germacit and stanmacit revealed the certain range of neurotropic activity characterized by brain excitability regulation under their influence as well as acute pentylenetetrazol-, picrotoxin- and kainic acid-induced convulsions modification.

Key words: germacit, stanmacit, acute generalized seizures, pentylenetetrazol, picrotoxin, kainic acid, pilocarpine.

Стаття надійшла до редакції 31.03.2014 р.

Годован Владлена Володимирівна - д. мед. н., професор кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету; +38 050-3589236; godovan@mail.ru

Матюшкина Марина Володимирівна - аспірант кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету; +38 050-4166462; shemonayeva_56@mail.ru

© Гнатюк В.В., Кононенко Н.М.

УДК: 612.128:616-092.19:616-008.63

Гнатюк В.В., Кононенко Н.М.

Національний фармацевтичний університет, кафедра патологічної фізіології (вул. Мельникова, 12, м. Харків, Україна, 61002)

ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ДЕСИНХРОНОЗІ

Резюме. Досліджено стан вільнорадикальних процесів та ферментів антиоксидантного захисту в крові щурів різного віку та статі на тлі цілодобового освітлення (десинхроноз). Встановлені вікові та гендерні відмінності показників продуктів перекисного окиснення ліпідів (ДК, МДА), окисної модифікації білків, рівня кінцевих продуктів метаболізму NO. Проведено порівняння активності основних ферментів антиоксидантного захисту у щурів різної статі та віку. Виявлений більш високий рівень ферментів системи антиоксидантного захисту у самиць порівняно з самцями відповідних вікових груп.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, десинхроноз.

Вступ

Мелатонін - універсальний адаптоген, який регулює функцію багатьох систем організму. Як нейромедіатор, він підтримує цикл сон-неспаня, швидкість проведення імпульсу, температуру тіла; як гормон, він впливає на проліферацію - гальмує мітози на рівні метафази майже всіх клітин, впливає на синтез регуляторних пептидів гіпоталамуса; як імуномодулятор, він активує мітози стоволових клітин червоного кісткового мозку, функції тімуса і лімфоцитів [Анисимов, 2007]. Кількість мелатоніну, що синтезується в організмі, залежить від режиму освітлення. В раніше проведених дослідженнях було встановлено, що порушення світлового режиму призводить до зниження кількості мелатоніну та розвитку десинхронозу, який є причиною онкологічних, серцево-судинних захворювань, виразкової хвороби тощо [Комаров, Рапопорт, 2000]. Також відомо, що не останнє місце в патогенезі цих та багатьох інших хвороб відіграє і окиснювальний стрес [Гейвандова и др., 2008; Меньшикова и др., 2008]. В нормальних умовах життєдіяльності в клітині постійно присутній певний рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), який індукований утворенням активних форм кисню. ПОЛ в клітині підтримується на постійному рівні завдяки багаторівневій антиоксидантній системі захисту. Баланс між перекисним окисненням з однієї сторони та антиоксидантною системою (АОС) з другої є необхідною умовою для підтримки нормальної життєдіяльності клітини [Курганова, 2001]. Порушення регуляторних систем призводить до надлишкового утворення активних форм кисню, пригнічення антиоксидантного захисту з розвитком окиснювального стресу, наслідком якого є складні зміни клітинного метаболізму та пошкодження клітинних мембран, виникнення окисної модифікації білків, при якій знижується або зовсім зникає їх функціональна активність. Крім того, продукти ПОЛ, наприклад малоновий діальдегід, є мутагенними та цитотоксичними сполуками [Корж, 2003; Щербатых и др., 2005].

На сьогодні питання впливу порушень синтезу мелатоніну та ПОЛ на розвиток різноманітних захворювань широко вивчаються, але відомостей про те, як

змінюються показники вільнорадикального окиснення при порушеннях синтезу мелатоніну в залежності від віку та статі в сучасній науковій літературі недостатньо.

Тому метою нашого дослідження стало вивчення показників ПОЛ та АОС у щурів різного віку та статі при десинхронозі.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 48 білих нелінійних щурах різної статі віком 9 та 20 місяців. Дослідні тварини були розділені на 8 груп по 6 тварин у кожній: контрольні групи № 1 - 4 - щури-самці та щури-самки віком 9 і 20 місяців, які знаходилися в умовах природного світлового режиму "день - ніч"; дослідні групи № 5 - 8 - щури - самці та щури - самки віком 9 і 20 місяців, які на протязі 2 тижнів знаходилися при цілодобовому освітленні (десинхроноз). Протягом експерименту щурі знаходилися в віварії при 20-25 °С, вологості не більш 50%, у стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні.

Показники вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту оцінювали в крові тварин на 15 добу експерименту. Визначали за загальноприйнятими методами: дієнові кон'югати (ДК) [Гаврилов и др., 1988], малоновий діальдегід (МДА) [Стальная, Гаришвили, 1977], окиснювальну модифікацію білків Дубинина и др., 1995 кінцеві продукти метаболізму NO [Метельская, Гуманова, 2005]. Досліджували активність каталази [Королюк и др., 1988], супероксиддисмутази (СОД) Чевари и др., 1985, глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонтрансферази (ГТ) [Власов, 1990; Mennervik, 1985], вміст відновленого глутатіону (GSH) [Ellman, 1959].

Усі втручання та евтаназію тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах", що узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей" (Страсбург, 1986 р.) та першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Отримані дані статистично обробляли

з використанням *t* - критерію Стьюдента [Кочетов і др., 2012].

Результати. Обговорення

Рівень вільнорадикальних процесів оцінювали за показниками ПОЛ (ДК, МДА), окиснювальної модифікації білка та рівнем кінцевих продуктів NO (табл. 1). При порівнянні показників пероксидації ліпідів на тлі десинхронозу встановлено, що відбулося збільшення показників як первинних (ДК), так і вторинних (МДА) продуктів ПОЛ у щурів різної статі. Показники пероксидації більш збільшувалися у молодих щурів, порівняно зі старими, більш у самців, ніж у самок: дієнові кон'югати збільшувалися у молодих самців на 30%, у старих - на 25%; малоновий діальдегід - на 40% у молодих, на 26% - у старих щурів ($p < 0,05$). При цьому встановлені статеві відмінності між показниками МДА на тлі десинхронозу: у молодих самців підвищення було більш виражено ніж у самок - 40% і 37% відповідно, і 26% та 20% - у старих тварин ($p < 0,05$).

Достовірно підвищувалися показники окиснювальної модифікації білка при десинхронозі у молодих самців і самок - на 44% і 37% відповідно. При цьому встановлено і достовірні ($p < 0,05$) статеві відмінності цих показників у щурів молодого та старого віку.

Отримані результати свідчили також про наявність гендерних відмінностей в кількості кінцевих продуктів метаболізму NO в плазмі крові молодих тварин як в контрольній, так і в експериментальній групах. Суттєву різницю ($p < 0,05$) між показниками метаболізму NO у молодих тварин різної статі в контрольній групі можливо пояснити стимулюючим впливом естрогенів на синтез та секрецію NO. З віком відбувається зменшення вмісту кінцевих метаболітів NO у самок і збільшення у самців, що пов'язано зі зниженням впливу статевих гормонів, в тому числі і естрогенів [Семячкина-Глушкова і др., 2008]. При десинхронозі зберігалася достовірна різниця між показниками: у самок рівень кінцевих продуктів метаболізму NO перевищував показники самців в 1,3 рази. Але у молодих самців кількість продуктів окиснення монооксида азоту збільшувалася в 1,8 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$), в той час як у самок це підвищення було тільки в 1,2 рази. З віком картина змінювалася на протилежну: в плазмі старих самців вміст кінцевих продуктів окиснення монооксида азоту при патології незначно перевищував (5%) цей показник у самок ($p > 0,05$).

Антиоксидантна система організму контролює і гальмує всі етапи вільнорадикальних реакцій, починаючи від їхньої ініціації та закінчуючи утворенням гідроперексидів та МДА [Калінін та ін., 2013]. Тому наступним етапом нашої роботи було дослідження основних ферментів антиоксидантного захисту. Отримані результати свідчать про наявність вікових та статевих відмінностей в системі антиоксидантного захисту (табл. 2). Встановлено, що при десинхронозі відбувається зниження ак-

Таблиця 1. Показники вільнорадикальних процесів в плазмі крові щурів різного віку та статі при десинхронозі ($M \pm m$, $n=6$).

Показники	Інтактний контроль		Десинхроноз	
	9 міс.	20 міс.	9 міс.	20 міс.
Самці				
ДК, ммоль/л	0,87±0,03	0,99±0,05	1,13±0,03*	1,24±0,05*
МДА, мкмоль/л	0,32±0,03	0,43±0,02	0,45±0,02*	0,54±0,03*
Окиснювальна модифікація білків, мМ/мг білка	0,55±0,02	0,82±0,03	0,79±0,04*	0,96±0,02*
Рівень NO метаболітів, мкМ	34,5±1,33	60,5±5,88	62,3±2,06*	68,7±2,06*
Самки				
ДК, ммоль/л	0,78±0,03	0,92±0,02	0,94±0,03*	1,06±0,04*
МДА, мкмоль/л	0,27±0,03	0,35±0,02^	0,37±0,02*/^	0,42±0,03^
Окиснювальна модифікація білків, мМ/мг білка	0,46±0,03	0,67±0,05^	0,63±0,04*/^	0,78±0,03^
Рівень NO метаболітів, мкМ	68,2±3,44*	59,8±1,85	80,5±3,13*/^	66,4±3,34

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з тваринами групи контролю; ^ $p < 0,05$ порівняно з самцями відповідного віку.

Таблиця 2. Активність ферментів антиоксидантного захисту у щурів різного віку та статі при десинхронозі ($M \pm m$, $n=6$).

Показники	Інтактний контроль		Десинхроноз	
	9 міс.	20 міс.	9 міс.	20 міс.
Самці				
СОД, умов. од	1,11±0,04	0,75±0,11	0,69±0,06*	0,40±0,08*
Каталаза, мккат/л	31,1±2,7	34,6±1,5	20,8±2,2*	20,5±1,4*
ГП, ммоль/хв·л	0,28±0,030	0,19±0,010	0,17±0,019*	0,15±0,009*
ГТ, ммоль/хв·л	66,3±2,8	33,2±2,5	52,3±2,6*	22,3±1,6*
GSH, ммоль/л	0,39±0,04	0,26±0,033	0,22±0,03*	0,20±0,03*
Самки				
СОД, умов. од	1,88±0,09	1,43±0,12	1,31±0,08*/^	0,85±0,10*/^
Каталаза, мккат/л	28,5±2,5	33,0±1,8	20,3±1,9*	23,2±2,3*
ГП, ммоль/хв·л	0,26±0,020	0,18±0,014	0,18±0,02*	0,16±0,017
ГТ, ммоль/хв·л	78,0±2,7	39,8±4,0	62,8±3,1*/^	33,0±3,1*/^
GSH, ммоль/л	0,37±0,03	0,26±0,03	0,18±0,02*	0,19±0,04

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з тваринами групи контролю; ^ $p < 0,05$ порівняно з самцями відповідного віку.

тивності антиоксидантних ферментів плазми. При цьому у щурів молодого віку більш знижуються показники у самців ніж у самок порівняно з контролем ($p < 0,05$): СОД - 38% і 30%, каталаза - 33% і 29%, ГП - 39% і 31%, ГТ - 21% і 19% відповідно. У тварин похилого віку також відбувається зниження активності ферментів на тлі порушення режиму освітлення, що підтверджується зниженням показників СОД на 47% і 40%, каталази - на 40% і 30% у самців і самок відповідно ($p < 0,05$).

Менш виражені порушення спостерігалися в сис-

темі ферментів метаболізму глутатіону при десинхронозі у старих самців і самок (зниження на 11% і 21% - ГП, на 17% і 23% - ГТ відповідно), що, на нашу думку, пов'язано з вже існуючим фізіологічним зниженням активності цих ферментів при старіння.

Гендерні відмінності при десинхронозі встановлені як у молодих, так і старих тварин за показниками СОД та ГТ з переважанням високої активності цих ферментів у самок ніж у самців, що ймовірно пов'язано з участю естрогенів у антиоксидантному захисті організму. Рівень відновленого глутатіону при десинхронозі має достовірні відмінності тільки в групах молодих тварин, знижуючись у самців в 2 рази, у самок - в 1,8 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). У старих тварин зниження має менш виражений характер у 1,3 і 1,4 рази відповідно ($p > 0,05$). Гендерних особливостей в рівнях відновленого глутатіону не встановлено.

Список літератури

- Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме и применение в клинике / В. Н. Анисимов. - СПб. : Система, 2007. - 40 с.
- Власов С.Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власов, Е. И. Шабунина, А. И. Переслегина // Лаб. дело. - 1990. - № 8. - С. 19 - 21.
- Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопрופןольных экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лаб. дело. - 1988. - № 2. - С. 60 - 63.
- Калінін І. В. Антиоксидантна система щурів за умов інтоксикації важкими металами та при застосуванні ?-ліпієвої і фолієвої кислот / І. В. Калінін, Н. М. Данченко, Б. О. Цудзевич // Проблеми харчування. - 2013. - № 1. - С. 55 - 58.
- Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. - М. : "Триада-Х", 2000. - 488 с.
- Курганова Л. Н. Перекисное окисление липидов - одна из возможных компонент быстрой реакции на стресс / Л. Н. Курганова // СОЖ. - 2001. - № 6. - С. 76 - 78.
- Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клинич. лабораторная диагностика. - 2005. - № 6. - С. 15 - 18.
- Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванов, М. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16 - 19.
- Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / [А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. П. Масенко и др.] - М. : КНПК, 2012. - 42 с.
- Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов [и др.] // Вопросы мед. химии. - 1995. - № 1. - С. 24 - 26.
- Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / [Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин и др.]. - Новосибирск : АРТА, 2008. - 284 с.
- Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и постгастрорезекционных синдромах / А. В. Щербатых, В. И. Кулинских, А. А. Большешапов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2005. - Т. 52, № 3. - С. 9 - 13.
- Перекисное окисление липидов: причина или следствие? / Е. В. Корж, В. В. Мухин, Е. Е. Латышева [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2003. - Т. 4, № 2. - С. 347 - 350.
- Роль половых гормонов в регуляции базальной и стрессорной секреции оксида азота у крыс / О. В. Семьякина-Глушкова, Т. Г. Анищенко, Т. А. Синдякова [и др.] // Астрахан. мед. журнал. - 2008. - Т. 3, № 3. - С. 130 - 133.
- Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Т. Гаришвили // Современные методы в биохимии. - М. : Медицина, 1977. - С. 66 - 68.
- Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С / Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, Д. А. Гудзовская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепат. колопроктол. - 2008. - № 6 - С. 38 - 42.
- Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й Сокей // Лаб. дело. - 1985. - № 11. - С. 678 - 681.
- Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. - 1959. - Vol. 82, № 1. - P. 70 - 77.
- Mannervik B. Glutathione peroxidase / B. Mannervik // Methods in enzymology. Acad. Press. - 1985. - Vol. 113. - P. 490 - 495.

Гнатюк В.В., Кононенко Н.Н.

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ДЕСИНХРОНОЗЕ

Резюме. Проведено исследование свободнорадикальных процессов и ферментов антиоксидантной защиты крови крыс разного возраста и пола на фоне круглосуточного освещения (десинхроноз). Установлены возрастные и гендерные отличия показателей продуктов перекисного окисления липидов (ДК, МДА), окислительной модификации белка, уровня конечных продуктов метаболизма NO. Выполнено сравнение активности основных ферментов антиоксидантной защиты у крыс разного пола и возраста. Выявлено более высокий уровень ферментов системы антиоксидантной защиты у самок в

сравнении с самцами соответствующих возрастных групп.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, десинхроноз.

Hnatiuk V.V., Kononenko N.N.

GENDER AND AGE FEATURES OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION UNDER DESYNCHRONOSIS

Summary. The investigation of free radical processes and antioxidant enzymes of protection of blood of rats of different age and sex on the background of 24-hour electric lights (desynchronosis) was performed. Age and gender differences of the indexes of lipid peroxidation products (DK, MDA), oxidative modification of the protein, and level of end product of NO metabolism are installed. Comparison of the activity of antioxidant enzymes in rats of different age and gender was performed. The enzymes of antioxidant protection system rat females have a higher level as compared with males of the same age.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection system, desynchronosis.

Стаття надійшла до редакції 01.04.2014 р.

Гнатюк Валерія Валеріївна - к.мед.н., асистент кафедри патологічної фізіології НФаУ; +38 057 706-30-66

Кононенко Надія Миколаївна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної фізіології НФаУ; +38 057 706-30-66, +38 066 750-19-07

© Гузь В.А.

УДК: 616.379-008.64.001.4:612.833.001.8-092.4

Гузь В.А.

ДЗ "Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України", кафедра патологічної фізіології (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

ВИВЧЕННЯ ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СТАРИХ ЩУРІВ МЕТОДОМ "ВІДКРИТЕ ПОЛЕ" ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Резюме. Розглянуто стан орієнтовно-дослідницької діяльності щурів в геронтогенезі за умов експериментального цукрового діабету. Аналіз показників локомоторної та дослідницької активності показав значні і достовірні зміни. Зменшення кількості перетнутих квадратів, кількості стійок, обстежених нірок.

Ключові слова: алоксан, моделювання ЦД, щурі, поведінка, "відкрите поле".

Вступ

У здійсненні функцій окремих нейронів, нервових центрів та різних структур головного мозку вирішальне значення мають енергетичні процеси [Андрєєва та ін., 2004; Ткачук та ін., 2006]. Біосинтез білка у нейронах, активний транспорт іонів та складових інших речовин через мембрану; синтез нейромедіаторів та інших біологічно активних речовин потребують енергетичних затрат [Ткачук та ін., 2006]. Крім того, функціональна діяльність нервової системи - перехід від стану спокою до стану підвищеної працездатності потребує адекватного енергетичного забезпечення. Вважається, що саме енергетичний потенціал нейронів, кровонаповнення та енергетичне забезпечення мозку багато в чому можуть обмежувати функціональну активність нервової системи і можуть бути причиною розвитку патологічних станів нервової системи у старості [Васильєв и др., 2008; Емельянов и др., 2005].

Головний мозок характеризується високою інтенсивністю енергетичного обміну [Андрєєва та ін., 2004;]. Разом з тим, вміст у мозку основного енергетичного субстрату - глюкози, невеликий [Васильєв и др., 2008; Емельянов и др., 2005]. Життєдіяльність нервових клітин майже цілком залежить від доставки глюкози з током крові. Глюкоза - основний поставник матеріалу для пла-

стичного обміну, біосинтезу нейромедіаторів, модулаторів нейронної активності. Утилізація глюкози мозком з віком знижується [Емельянов и др., 2005]. Невідомо, в якій мірі вікове зниження використання глюкози нервовою тканиною може бути пов'язано зі змінами кровопостачання мозку. При старінні порушується транспорт глюкози через міжклітинний матрикс [Ahmed, Zahra, 2011]. У процесі старіння енергетичний обмін порушується у різних ланках мозку.

Мета роботи - розглянути закономірності орієнтовно-дослідницької діяльності старих щурів за умов ЦД.

Матеріали та методи

Експерименти проведено на 45 старих щурах (за класифікацією І.П. Западнюка, 1983 р.) - 18 - 22 місяців, вагою 260 - 340 г. Тварини були розділені на інтактних ("контроль") та дослідних (з модельованим ЦД - "ЦД") [Западнюк и др., 1983] та утримувалися в стандартних умовах віварію.

ЦД моделювали шляхом інтраперитонеального введення розчину алоксану моногідрату (120 мг/кг, "Sigma"). Відтворення ЦД контролювали за вмістом глюкози в крові, який визначали за допомогою портативного глюкометра "Bionime". На 10-й день відбирали

тварин, що мали стійку гіперглікемію із показником глюкози периферичної крові вище ніж 28 ммоль/л.

Для аналізу рухово-дослідницької та емоціональної активності за умов експериментального ЦД методика "відкритого поля" є найбільш адекватною та інформативною [Базян, Григорьян, 2006]. Згідно даної методики в експерименті використовували майданчик розміром 60 см x 60 см з розкресленими на ньому 25 квадратами та 16 "нірками" в центрі кожного квадрата. В процесі спостереження, яке тривало 3 хвилини, реєстрували рухову горизонтальну та вертикальну активність (кількість перетнутих квадратів та кількість підйомів на задні лапки відповідно), дослідницьку (число заглядань у "нірки") та емоційну (грумінг та число болюсів дефекацій) активність [Базян, Григорьян, 2006].

Отримані результати опрацьовували статистично з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням нормальності розподілу значень досліджуваного ряду.

Результати. Обговорення

Аналіз орієнтовно - дослідницької діяльності щурів показав низку змін показників поведінки. За умов ЦД показники локомоторної активності свідчили про недостовірні зміни горизонтальної активності тварин із ЦД ($p > 0,05$). Показники рухової активності склали $9,44 \pm 0,63$ за умов розвитку ЦД та $8,15 \pm 1,02$ в контролі. Вертикальна рухливість тварин суттєво змінювалась та мала достовірний характер ($p < 0,001$). Кількість стійок дослідної групи становила $2,6 \pm 0,19$, що по відношенню до контрольної групи було менше на 23,53% ($p < 0,05$). Також виразною була і орієнтовно-дослідницька активність, що відбивалось на зменшенні кількості обстежуваних нірок з $3,5 \pm 0,40$ інтактної групи до показника $2,4 \pm 0,25$ експериментальної групи тварин. Емоційна активність змінювалась недостовірно ($p > 0,05$). Кількість актів грумінгу дослідної та контрольної груп склали $2,76 \pm 0,27$ та $2,75 \pm 0,34$ відповідно. Показники кількості болюсів групи щурів середнього віку склали в дослідній групі $1,68 \pm 0,15$ та $1,4 \pm 0,221$ в контролі. Тобто, у щурів з експериментальним ЦД показники орієнтовно - дослідної діяльності змінюються за рахунок зниження показників тестів стійки (на 23,5 %) та нірки (на 31,4 %), тенденції до зниження тестів внутрішні квадрати (на 15,3 %), а також за рахунок тенденції до підвищення тестів периферійні квадрати (на 15,8 %) та болюси (на 20,0 %).

Враховуючи зниження інтенсивності метаболічних процесів за умов фізіологічного старіння та наявність вікових змін структури нервових клітин, поступовий розвиток макро- та мікроангіопатій в процесі геронто-

генезу, можна припустити менш виражений токсичний вплив стану хронічної гіперглікемії та транзиторних гіпоглікемічних епізодів, що супроводжують перебіг ЦД на когнітивні функції старих тварин. То ж зважаючи на наявність зазначених свідчень, можна з високою вірогідністю припустити значну роль змін нейрохімічних властивостей нейронів в реалізації поведінкових реакцій та їх порушень.

Отримані нами результати стосовно змін локомоторної та орієнтовно-дослідної активності щурів за умов ЦД підтверджуються даними досліджень, в яких показані суттєві зміни нервових клітин різних областей мозку, а саме в коркових ділянках та спинному мозку [Biessels et al, 1994]. Дослідники вказують, що за умов ЦД зменшуються маса мозку та об'єм кори, скорочується довжина капілярів, збільшується дифузійна відстань [Alvarez et al, 2009]. Відбувається редукція цитоплазми та ядра нервових клітин, зміни структури соми, аксонів і дендритів [Alvarez et al, 2009]. Також відомо, що порушення утилізації глюкози призводить до погіршення метаболічного стану нейронів і гліальних клітин, викликає погіршення пластичності синаптичних контактів зрілої нервової системи, призводить до порушення обміну майже всіх медіаторів ЦНС [Biessels et al, 1994; Alvarez et al, 2009].

Разом з тим, існують і дані про поліпшення процесів навчання та більш вдале запам'ятовування у тварин з ЦД [Munshi et al., 2006], що можна пояснити збільшенням потреб у споживанні тканинами глюкози за умов даного захворювання, і, відповідно, збільшенням мотивації голоду у тварин з ЦД, що викликає високу пошукову активність в структурі їждобувної поведінки [Munshi et al, 2006].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У старих щурів з експериментальним ЦД показники орієнтовно - дослідної діяльності змінюються за рахунок зниження показників тестів стійки та нірки, тенденції до зниження тестів "внутрішні квадрати", а також за рахунок тенденції до підвищення тестів "периферійні квадрати" та болюси. Зважаючи на наявність зазначених свідчень, можна з високою вірогідністю припустити значну роль змін нейрохімічних властивостей нейронів в реалізації поведінкових реакцій та їх порушень.

Вважається доцільним подальше спостереження змін поведінкових реакцій у взаємозв'язку зі змінами умовно-рефлекторної діяльності старих щурів за умов експериментального ЦД.

Список літератури

Андреева О.Г. Физиологична регуляція гомеостазу глюкози / О. Г. Андреева, Є. М. Марцинік, Б. М. Маньковський // Одеський медичний журнал. - 2004. - Вип. 86, № 6. - С. 100 - 103.
Базян А. С. Молекулярно-хімічні

основы эмоциональных состояний и подкрепления / А. С. Базян, Г. А. Григорьян // Успехи физиологических наук. - 2006. - Т. 37, № 1. - С. 68 - 83.

Двойственная (джокерная) функция глюкозы: изучение связи с возрас-

том и нарушениями углеводного обмена / Д. А. Васильев, Т. Е. Порошина, И. Г. Коваленко [и др.] // Успехи геронтологии. - 2008. - Т. 21, № 2. - С. 204 - 211.

Емельянов В. В. Возрастные особенности влияния метаболитических факто-

ров на процесс старения организма у больных сахарным диабетом / В. В. Емельянов, В. Н. Мещанинов, П. А. Сарапульцев // Госпитальный вестник. - 2005. - № 4. - С. 5 - 9.

Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В.]. - К. : Вища школа, 1983. - 383 с.

Роль вільнорадикальних процесів у механізмах пластичності мозку, зу-

мовленої пренатальним стресом / О. В. Ткачук, В. Ф. Мислицький, С. С. Ткачук [та ін.] // Медична хімія. - 2006. - Т. 8, № 3. - С. 89 - 91.

Ahmed N. Neurochemical correlates of alloxan diabetes: glucose and related brain metabolism in the rat / N. Ahmed, N. Zahra // Neurochem. res. - 2011. - Vol. 36, № 3. - P. 494 - 505.

Cerebral function in diabetes mellitus / G. J. Biessels, A. C. Kappelle, B. Bravenboer [et al.] // Diabetologia. -

1994. - Vol. 37, № 7. - P. 643 - 650.

Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes / E. O. Alvarez, J. Beauquis, Y. Revsin [et al.] // Behavioural brain research. - 2009. - Vol. 198, Iss. 1. - P. 224 - 230.

Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults / M. Munshi, L. Grande, M. Hayes [et al.] // Diabetes care. - 2006. - Vol. 29, № 8. - P. 1794 - 1799.

Гуз В.А.

ИЗУЧЕНО ОРИЕНТИРОВОЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СТАРЫХ КРЫС МЕТОДОМ "ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ" ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Резюме. Рассмотрено состояние ориентировочно-исследовательской деятельности крыс в геронтогенезе в условиях экспериментального сахарного диабета. Анализ показателей локомоторной и ориентировочно-исследовательской деятельности показал значительные и достоверные изменения. Уменьшение количества пересеченных квадратов, количество стоек и обследованных норок.

Ключевые слова: аллоксан, моделирование СД, крысы, поведение, "открытое поле".

Guz V.A.

THE TENTATIVELY-RESEARCH ACTIVITY STUDYING, IN THE THE OLD RATS WITH DIABETES MELLITUS BY "OPEN FIELD" METHOD

Summary. The state of tentatively-research activity rats in gerontogenesis in conditions of experimental diabetes mellitus is considered. Analysis of the locomotor and tentatively-research activity indexes shows expressed and exact changes. There is decrease of the quantity crossing squares, sets, and inspected minks.

Key words: alloxan, diabetes mellitus modeling, rats, "open field".

Стаття надійшла до редакції 02.04.2014 р.

Гуз Валерія Анатоліївна - к. мед. н., викладач кафедри патологічної фізіології Дніпропетровської медичної академії; +38 067 630-95-74; guz-valeriia.med@rambler.ru

© Деген А.С., Kamiшний О.М.

УДК: 612.017:616.34-018-092]:616.379-008.64-092.9-085.225

Деген А.С., Kamiшний О.М.

Запорізький державний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, (просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗПОДІЛУ NOD-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В КАЛТ ЩУРІВ ПРИ ЕЦД ТА ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПЕНТОКСИФІЛІНУ

Резюме. В експерименті досліджувався вплив експериментального цукрового діабету на інтенсивність експресії внутрішньоклітинного рецептора вродженого імунітету NOD2 імунними клітинами клубової кишки. Для визначення NOD2⁺-клітин було застосовано метод непрямої імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл NOD2 щура. Встановлено, що розвиток діабету супроводжувався збільшенням кількості NOD2⁺-клітин у кишківнику на 37% - 45% на 14 день, але на 4 тиждень перебігу захворювання їх чисельність поверталась до контрольних показників. Індукція діабету призводила до зростання концентрації NOD2 на 7 - 28% в макрофагах та дендритних клітинах і зменшення на 8 - 12% в лімфоцитах. Введення діабетичним тваринам пентоксифіліну зменшувало сумарну щільність популяції NOD2⁺-клітин на 14-й день розвитку ЕЦД на 29% (ВПСОВ) 42% (ІЛВ), але на 4-му тижні ці показники відновлювались до контрольних у ВПСОВ і перевищували їх на 29% у ІЛВ. При цьому концентрація NOD2 також зменшувалась на 2-й тиждень розвитку діабету на 8 - 15% у NOD2⁺-макрофагів і NOD2⁺-дендритних клітин.

Ключові слова: діабет, NOD-подібні рецептори, кишково-асоційована лімфоїдна тканина.

Вступ

Зміна експресії паттерн - розпізнавальних рецепторів (PPR) вродженої імунної відповіді структурами кишково-асоційованої лімфоїдної тканини (КАЛТ) може відігравати критичну роль в старті та розвитку ЦД 1 типу [Pino et al., 2010; Zhong et al., 2013]. Одним з класів PPR

є родина NOD-подібних рецепторів (NLR), що об'єднує близько 22 внутрішньоклітинних білків. NLR локалізовані в цитоплазмі та експресуються в декількох типах клітин від макрофагів, ДК, лімфоцитів до епітеліоцитів [Biswas et al., 2012; Rubino et al., 2012]. Представ-

ник даної родини білок NOD2 складається з 1040 амінокислотних залишків і є цитоплазматичним сенсором структурних компонентів бактеріального пептидоглікану (PGN) мураміддипептидів (muramyl dipeptide MDP - *N*-acetylmuramyl-l-alanyl-d-isoglutamine), які присутні в PGN практично у всіх грам-позитивних та грам-негативних бактерій [Correa et al., 2012]. Сигналізація через NOD2 призводить до активації NF- κ B, який, імпортуючись до ядра клітини, індукує транскрипцію генів прозапальних цитокінів та хемокінів (TNF α , IL-1b, IL-18, IL-12, IL6, CXCL8), монооксиду азоту, костимулюючих молекул (CD40, CD80 і CD86), молекул адгезії й індукції розвитку запального процесу [Philpott et al., 2014]. NOD2 є молекулярним фактором, який визначає взаємовідносини макроорганізму та бактеріальних коменсалів його кишечника, важливим регулятором розвитку КАЛТ [Petnicki-Oswieja et al., 2009; Strober, Watanabe, 2011]. Не дивлячись на здатність еубіотичної флори через невідомі механізми посилювати експресію NOD2, який, в свою чергу, активує продукцію b-дефенсина-2, криптинів (cryptdins) 1-6 та інших АМП, які сприяють ерадикації патогенної флори кишечника, його гіперекспресія є потужним тригером розвитку аутозапальних процесів. Тому, метою нашої роботи було вивчення особливостей експресії NOD2-рецепторів в КАЛТ при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті (ЕЦД) та після введення пентоксифіліну.

Матеріали та методи

Дана робота є фрагментом НДР "Роль порушень взаємовідносин лімфоїдного та епітеліального компартментів імунної системи слизових оболонок в розвитку експериментальної патології", державний реєстраційний номер 0112U005642.

Дослідження проведені на 80 самцях щурів лінії Wistar. Тварини отримані з розплідника Об'єднання ветеринарної медицини ПП "Біомодельсервіс" (Київ). Досліджувані тварини були розділені на 5 експериментальних груп: контрольні щури, яким одноразово внутрішньочеревно вводили 0,5 мл 0,1 М цитратного буферу (рН = 4,5) (група 1); щури з 14 -денним ЕЦД (група 2); щури з 28 - денним ЕЦД (група 3); щури з 14 - денним (група 4) та з 28 - денним ЕЦД (група 5), яким в/ш щоденно протягом відповідно 2 і 4 тижнів вводили пентоксифілін в дозі 9 мг/кг починаючи з 1 дня індукції діабету. Стрептозотозин (STZ) (SIGMA Chemical, США) вводили щурам внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг, розчиненої в 0,5 мл 0,1 М цитратного буферу (рН 4,5) перед самим моментом введення. Час, що минув з дня введення препарату, в подальшому викладі матеріалу інтерпретувався як тривалість перебігу діабету. Визначення концентрації глюкози в крові, яку брали з хвостової вени, проводили глюкозооксидазним методом із застосуванням приладу "BIONIME Rightest™ GM 110" (Швейцарія) через 12 годин і на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14 і 28 добу після ін'єкції STZ. Вимірювання рівня глікемії здійснювали через 6 годин з

моменту останнього прийому їжі. На 3 добу після введення стрептозотозину для подальших досліджень відбирали тварин з рівнем глікемії натще > 8,0 ммоль/л.

Структуру популяції NOD2-клітин вивчали на підставі аналізу серійних гістологічних зрізів й даних їх морфометричних і денситометричних характеристик. Для проведення даного дослідження на ротаційному мікротомі MICROM HR-360 (Microm, Німеччина) робили 5-мікронні серійні зрізи клубової кишки, які потім депарафінували в ксилолі, проводили регідрацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), відмивали у 0,1 М фосфатному буфері (рН =7,4) і фарбували з первинними кролячими моноклональними антитілами (МКАТ) NOD2-рецепторів щура (Santa Cruz Biotechnology, США) протягом 18 годин у вологій камері при T=4°C. Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері, зрізи інкубували 60 хвилин (T=37°C) з вторинними антитілами до повної молекули IgG кролика (Santa Cruz Biotechnology, США), кон'югованими з FITC. Після інкубації зрізи промивали 0,1 М фосфатним буфером і укладали в суміш гліцерину і фосфатного буфера (9:1) для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Оброблені гістологічні зрізи вивчали з допомогою комп'ютерної програми ImageJ (NIH, США). Зображення, що отримується на мікроскопі PrimoStar (ZEISS, Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм (FITC) за допомогою високочутливої камери AxioCam 5c (ZEISS, Німеччина) і пакета програм для отримання, архівування та підготовки зображень до публікації AxioVision 4.7.2 (ZEISS, Німеччина) негайно вводилося в комп'ютер. При цьому в автоматичному режимі визначалися області зі статистично значущою флюоресценцією, характерною для клітин, які експресують NOD2. Обчислювалися морфометричні і денситометричні характеристики імунопозитивних клітин. При фарбуванні МКАТ досліджували NOD2-клітини, розташовані у власній пластинці слизової оболонки ворсинок (ВПСОВ) і в субепітеліальній зоні ізольованих лімфоїдних вузликів (ЛВ), які є, відповідно, ефекторними та індуктивними зонами імунної відповіді в КАЛТ.

Всі отримані експериментальні дані обробляли на персональному комп'ютері пакетом прикладних і статистичних програм EXCEL з пакету MS Office 2010 (Microsoft Corp., США), STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Для виявлення достовірності різниць результатів досліджень в дослідних і контрольних групах тварин визначали коефіцієнт Стьюдента (t), після чого визначали можливість різниці вибірок (p) і довірчий інтервал середньої. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати. Обговорення

Розвиток діабету (2 тижня) супроводжувався збільшенням сумарної щільності NOD2⁺-клітин у

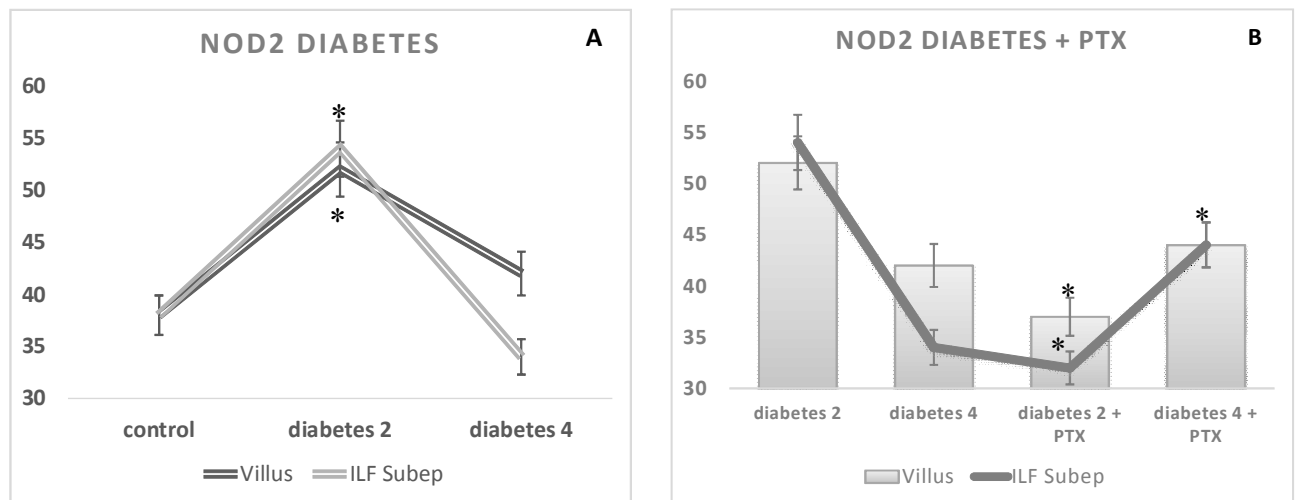


Рис. 1. Сумарна щільність (на 1 мм²) NOD2⁺-клітин у ВПСОВ (villus) та субепітеліальній зоні ІЛВ (ILF Subep) при розвитку діабету (2 і 4 тижні) і введенні пентоксифіліну (PTX) діабетичним тваринам.
Примітка. * - $p < 0,05$.

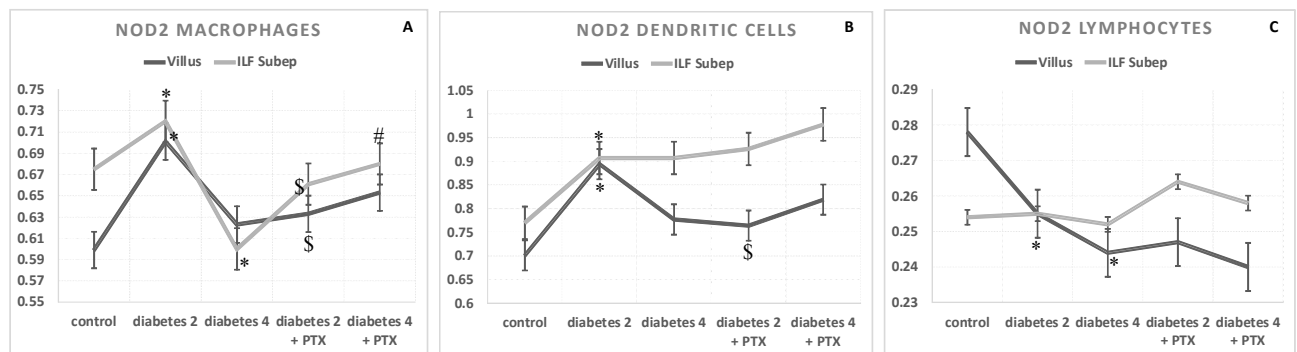


Рис. 2. Концентрація білка NOD2 (ОіФ) в імунопозитивних клітинах. * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю.
Примітки: \$ - $p < 0,05$ до діабету 2, # - $p < 0,05$ до діабету 4.

ВПСОВ на 37% ($p < 0,05$), а в ІЛВ на 45% ($p < 0,05$), але до 4 тижня ці показники повертались до контрольних (рис. 1 А). Дане зростання загальної кількості NOD2⁺-клітин було обумовлено збільшенням щільності популяції (ЩП) у ВПСОВ NOD2⁺ дендритних клітин (в 2,3 рази, $p < 0,05$) та NOD2⁺ лімфоцитів (на 35%, $p < 0,05$), у ІЛВ ЩП NOD2⁺-макрофагів на 32% ($p < 0,05$), NOD2⁺-дендритних клітин на 67% ($p < 0,05$) і NOD2⁺-лімфоцитів на 36% ($p < 0,05$). Вимірювання інтенсивності флуоресценції NOD2⁺-клітин, що відображає концентрацію внутрішньоклітинних рецепторів NOD2 в імунопозитивних клітинах, показало достовірне збільшення даного параметру при розвитку діабету в NOD2⁺-макрофагах та NOD2⁺ дендритних клітинах у ВПСОВ на 17%, ($p < 0,05$) та на 28% ($p < 0,05$) відповідно, в ІЛВ на 7% ($p < 0,05$) та на 18% ($p < 0,05$) відповідно на 2 тижні ЕЦД, але в NOD2⁺ лімфоцитах ВПСОВ цей показник зменшувався на 8% ($p < 0,05$) на 14 день та на 12% ($p < 0,05$) на 28 день розвитку патології (рис. 2 А-С).

Введення діабетичним тваринам пентоксифіліну супроводжувалось достовірним зменшенням сумарної щільності популяції NOD2⁺-клітин у ВПСОВ на 14 день розвитку ЕЦД на 29% ($p < 0,05$) і в ІЛВ на 42% ($p < 0,05$),

але до 4 тижня ці показники відновлювались до контрольних у ВПСОВ і перевищували їх на 29% ($p < 0,05$) у ІЛВ (рис. 1В). При цьому концентрація NOD2 зменшувалась на 2-й тиждень розвитку патології у ВПСОВ у NOD2⁺-макрофагів (на 10%, $p < 0,05$) і NOD2⁺-дендритних клітин (на 15%, $p < 0,05$) та у ІЛВ у NOD2⁺-макрофагів (на 8%, $p < 0,05$) в порівнянні з діабетичними тваринами (див. рис. 2 А-С).

Здатність лімфоцитів безпосередньо експресувати NLR була показана в цілому ряді робіт. Так, Petterson та ін. за допомогою імуногістохімічного методу, методу RT-PCR та проточної цитометрії показали експресію цілого ряду представників NLRs - NOD1, NOD2, NALP1, NALP3, NAIP, IPAF, рівні їх мРНК та білку в CD3⁺ Т-лімфоцитах людини, а також виявили невідповідність концентрації їх мРНК та експресії рецепторів на рівні білку [Petterson et al., 2011]. NOD2 забезпечує зв'язок між вродженими та адаптивними компонентами КАЛТ, регулюючи диференціювання субпопуляцій Т-хелперів, а за його відсутності відмічається більш високий рівень CD4⁺ Т-клітин, М-клітин в ФАЕ та збільшені рівні Th1- (INF γ , TNF α та IL-12) і Th2-цитокінів (IL-4, IL-5), що пов'язано з збільшеною міжклітинною проникністю та бактеріаль-

ною транслокацією [Magalhaes et al., 2008; Salek-Ardakani, Croft, 2009]. Парадоксально, але NOD2, будучи внутрішньоклітинним сенсором, більшою мірою регулює диференціювання Th2-клітин, які, на відміну від Th1, беруть участь в елімінації перш за все позаклітинних патогенів [Magalhaes et al., 2008]. Активация NOD2 також збільшує TLR-залежну індукцію IL-17 та IL-23, що сприяє диференціюванню Th17-клітин [Stetson, Medzhitov, 2007]. Було показано, що MDP індукує продукцію IL-17 CD4⁺ Т-клітинами пам'яті людини, але не наївними лімфоцитами. Ліганд NOD2, мураміддипептид (MDP), активує NF-κB в FOXP3⁺ Т-клітинах, такі Treg захищені від Fas-опосередкованого апоптозу, а певні варіанти NOD2 пов'язані з дефіцитом FOXP3⁺ Treg клітин у власній пластинці слизової оболонки кишечника [Rahman et al., 2010]. Принаймні 4 факти підтверджують роль NOD2 в регуляції апоптозу Treg: 1) морфологічні підтвердження захисту від Fas-опосередкованого апоптозу Treg, попередньо інкубованих з MDP, 2) зниження активації каспази-3 в клітинах, що підпадали під дію FasL і попередньо інкубованих з MDP, 3) інгібування NF-κB відміння пригнічуючи апоптоз ефекти MDP та 4) MDP стимулює NF-κB-залежну транскрипцію антиапоптотичних генів в Т-лімфоцитах [Rahman et al., 2010]. Між тим, внутрішня експресія NOD2 Т-клітинами не потрібна для відповіді CD8⁺ Т-лімфоцитів на антиген [Lin et al., 2013]. Інтригуючи дані були отримані Shaw M. et al. (2009), які встановили, що NOD2 необхідний для гомеостатичної проліферації Т-клітин навіть без MDP [Shaw et al., 2010]. Так, за відсутності будь-якого NOD2 ліганду, NOD2 дефіцитні CD4⁺ TCR-трансгенні Т-клітини, яким *in vitro* введений антиген, виробляють менше IL-2 та демонструють порушення диференціювання в Th1 або Th2-клітини.

Було запропоновано цілий ряд моделей, які пояснюють роль зміни експресії NOD2 в розвитку запальних захворювань кишечника: мутації NOD2 призводять до його гіперфункції та звичайна стимуляція MDP макрофагів NOD22939iC мутантних мишей збільшує акти-

вацію NF-κB і продукцію IL-1β [Biswas et al., 2013]; NOD2 є негативним регулятором TLR2-сигналіну (макрофаги селезінки NOD2-дефіцитних мишей продукують збільшені рівні IL-12 у відповідь на TLR2 стимуляцію за допомогою активації NF-κB) [Strober et al., 2011]; мутація NOD2 призводить до порушення функції клітин Панета та продукції АМР; мутація NOD2 призводить до пригнічення продукції супресорного цитокіну IL-10; зміна рівня NOD2-опосередкованої аутофагії [Cooney et al., 2010]. Крім того, в дендритних клітинах та моноцитах агоністи NOD1 та NOD2 можуть діяти синергічно з агоністами TLRs, індукуючи продукцію прозапальних медіаторів та дозрівання клітин. Так синергізм між NOD1 або NOD2 з TLR4 та TLR3 призводить до посиленої продукції TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10 та прискореного дозрівання дендритних клітин (підвищуючи на їх поверхні експресію CD40, CD80, CD86) [Netea et al., 2005].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток діабету збільшував кількість NOD2⁺-клітин у кишківнику на 37 - 45% на 14 день, але до 4 тижня перебігу їх чисельність поверталась до контрольних показників. Індукція діабету призводила до зростання концентрації NOD2 на 7 - 28% в макрофагах та дендритних клітинах і зменшення на 8 - 12% в лімфоцитах.

2. Введення діабетичним тваринам пентоксифіліну зменшувало сумарну щільність популяції NOD2⁺-клітин на 14 день розвитку ЕЦД на 29% (ВПСОВ) 42% (ІЛВ), але до 4 тижня ці показники відновлювались до контрольних у ВПСОВ і перевищували їх на 29% у ІЛВ. При цьому концентрація NOD2 також зменшувалась на 2 тиждень розвитку діабету на 8 - 15% у NOD2⁺-макрофагів і NOD2⁺-дендритних клітин.

Значний інтерес представляє подальше вивчення компонентів вродженого та адаптивного компартментів імунної системи КАЛТ при експериментальному цукровому діабеті.

Список літератури

- Biswas A. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity / A. Biswas, T. Petnicki-Ocwieja, K. S. Kobayashi // *J. Mol. Med. (Berl)*. - 2012. - Vol. 90 (1). - P. 15-24.
- Biswas A. Regulation of intestinal microbiota by the NLR protein family / Biswas A., Kobayashi K. S. // *Int Immunol*. - 2013. - Vol. 25 (4). - P. 207-214.
- Cell Intrinsic NOD2 Is Dispensable for CD8 T Cell Immunity / Y. Lin, M. Wortzman, S. Girardin [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8 (2). - P. 560-574.
- Correa R. G. Roles of NOD1 (NLR1) and NOD2 (NLR2) in innate immunity and inflammatory diseases / R. G. Correa, S. Milutinovic, J. C. Reed // *Biosci Rep*. - 2012. - Vol. 32 (6). - P. 597-608.
- Muramyl dipeptide responsive pathways in Crohn's disease: from NOD2 and beyond / M. Salem, J. B. Seidelin, G. Rogler [et al.] // *Cell Mol. Life Sci*. - 2013. - Vol. 70 (18). - P. 3391-3404.
- NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease / D. Philpott, M. Sorbara, S. Robertson [et al.] // *Nat Rev Immunol*. - 2014. - Vol. 14 (1). - P. 9-23.
- Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine / T. Petnicki-Ocwieja, T. Hrnčir, Y. Liu [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. - 2009. - Vol. 106, № 37. - P. 15813-15818.
- NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation / R. Cooney, J. Baker, O. Brain [et al.] // *Nat Med*. - 2010. - Vol. 16 (1). - P. 90-97.
- Nod2-dependent Th2 polarization of antigen-specific immunity / J. Magalhaes, J. Fritz, L. Bourhis [et al.] // *J. Immunol*. - 2008. - Vol. 181 (11). - P. 7925-7935.
- Nod-like receptors in the control of intestinal inflammation / S. Rubino, T. Selvanantham, S. E. Girardin [et al.] // *Curr Opin Immunol*. - 2012. - Vol. 24 (4). - P. 398-404.
- Nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors and retinoic acid inducible gene-like receptors in human tonsillar T lymphocytes / T. Petterson, A. Månsson, K. Riesbeck [et al.] //

- Immunology. 2011. - Vol. 133 (1). - P. 84-93.
- Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release / M. Netea, G. Ferwerda, D. de Jong, T. Jansen [et al.] // J. Immunol. - 2005. - Vol. 174. - P. 6518 - 6523.
- Pino S. The Role of Innate Immune Pathways in Type 1 Diabetes Pathogenesis / Pino S., Kruger A., Bortell R. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. - 2010. - Vol. 17 (2). - P. 126 - 130.
- Salek-Ardakani S. T cells need Nod too? / S. Salek-Ardakani, M. Croft // Nat. Immunol. - 2009. - Vol. 10 (12). - P. 1231 - 1233.
- Stetson D. T helper 17 cells get the NOD / D. Stetson, R. Medzhitov // Immunity. - 2007. - Vol. 27 (4). - P. 660 - 669.
- Strober W. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease / W. Strober, T. Watanabe // Mucosal Immunol. - 2011. - Vol. 4 (5). - P. 484 - 495.
- T cell-intrinsic role of Nod2 in promoting type 1 immunity to *Toxoplasma gondii* / M. Shaw, T. Reimer, C. Sanchez-Valdeperas [et al.] // Nat. Immunol. - 2009. - Vol. 10 (12). - P. 1267 - 1274.
- The pathogen recognition receptor NOD2 regulates human FOXP3⁺ T cell survival / M. Rahman, E. Midtling, P. Svingen [et al.] // J. Immunol. - 2010. - Vol. 184 (12). - P. 7247 - 7256.
- Zhong Y. Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases / Y. Zhong, A. Kinio, M. Saleh // Front Immunol. - 2013. - Vol. 16. № 4. - P. 333 - 338.

Деген А.С., Камышный А.М.

ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ NOD ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В КАЛТ КРЫС ПРИ ЭСД И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

Резюме. В эксперименте изучалось влияние экспериментального сахарного диабета на интенсивность экспрессии внутриклеточного рецептора врожденного иммунитета NOD2 иммунными клетками подвздошной кишки. Для определения NOD2⁺-клеток был использован метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к NOD2 крыс. Установлено, что развитие диабета сопровождалось увеличением количества NOD2⁺-клеток в кишечнике на 37% - 45% на 14 день, но к 4 неделе заболевания их количество возвращалось к контрольным показателям. Индукция диабета приводила к увеличению концентрации NOD2 на 7 - 28% в макрофагах и дендритных клетках и уменьшению на 8 - 12% в лимфоцитах. Введение диабетическим животным пентоксифиллина приводило к уменьшению суммарной плотности популяции NOD2⁺-клеток на 14-й день развития ЭСД на 29% (СПСОВ) 42% (ИЛФ), но на 4-ой неделе эти показатели восстанавливались до контрольных в СПСОВ и превышали их на 29% в ИЛФ. При этом концентрация NOD2 также снижалась на 2-й неделе развития диабета на 8-15% у NOD2⁺-макрофагов и NOD2⁺-дендритных клеток.

Ключевые слова: диабет, NOD-подобные рецепторы, кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань.

Degen A.S., Kamyshny A.M.

DISTRIBUTION CHARACTERISTICS OF NOD-LIKE RECEPTORS OF INNATE IMMUNITY IN GALT OF RATS AT AN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND PENTOXIFILLINE ADMINISTRATION

Summary. It was study the peculiarities of NOD2 receptors in gut associated lymphoid tissues (GULT) of rats with experimental STZ-induced diabetes mellitus and pentoxifilline (PTX) administration. Structure of population of NOD2⁺-cells has been studied by the analysis of serial histological sections using the method of indirect immunofluorescence with monoclonal antibodies to NOD2 of rat. It has been established that diabetes development was accompanied with 37% - 45% ($p < 0,05$) increase in quantity of NOD2-cells on the 14th day, but by the 4th week of disease their number returned to the benchmarks. Induction of diabetes leads to increased in concentrations of NOD2 on 7 - 28% in macrophages and dendritic cells and a decrease on 8 12% in lymphocytes. PTX administration of diabetic animal reduces the quantity of NOD2⁺-cells on 29% ($p < 0,05$) in mucous membrane of villus 42% in subepithelial zone of ILF by the 14th day of experimental diabetes mellitus. But by the 4th week of disease their number returned to the benchmarks in mucous membrane of villus and in subepithelial zone of ILF it increase on 29%. The concentration of NOD2 also decreased in 2nd week of diabetes on 8 - 15% in NOD2⁺-macrophages and NOD2⁺-dendritic cells.

Key words: diabetes, NOD2-like receptors, gut-associated lymphoid tissue.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2014 р.

Деген Анна Сергіївна - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 067 935-45-83

Камышный Александр Михайлович - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 061 234-26-31

© Добровольська Р.А., Гошовська Ю.В., Шиманська Т.В., Сагач В.Ф.

УДК: 612.17

Добровольська Р.А., Гошовська Ю.В., Шиманська Т.В., Сагач В.Ф.

Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАНУ, відділ фізіології кровообігу (вул. акад. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024)

ВПЛИВ РІЗНИХ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ L-ЦИСТЕЇНУ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІОКАРДА ДО ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Резюме. В експериментах на ізольованому за Лангендорфом серці шурів показано, що блокада перетворення L-цистеїну в H₂S за допомогою пропаргілгліцину призводила до запобігання постішемічних порушень функції серця і неефективного використання кисню міокардом внаслідок зменшення проникності мітохондріальних мембран. Кардіопротекторний ефект був зумовлений формуванням із L-цистеїну глутатіону, оскільки введення блокатора його синтезу DL-бутіонін-S,R-

сульфоксиміну повністю нівелювало захисний ефект пропаргілгліцину + L-цистеїну.

Ключові слова: L-цистеїн, сірководень, ішемія-реперфузія, серце, глутатіон, пропаргілгліцин, бутіонінсульфоксимін.

Вступ

Дослідження останніх років показали, що сірководень (H_2S), відомий як третя газоподібна сигнальна молекула наряду з NO та CO, відіграє важливу роль в регуляції функціонування серцево-судинної системи. Він спричинює ендотелій-залежне розслаблення судин [Yang et al., 2008], попереджує запалення [Li et al., 2007], стимулює ангиогенез [Köhn et al., 2012; Polhemus et al., 2013] тощо. Кардіопротекторний ефект в умовах ішемічного пошкодження міокарду спостерігали при застосуванні широкого діапазону доз екзогенних донорів H_2S [Johansen et al., 2006; Bliksoen et al., 2008, Shymanska et al., 2013], однак про ендогенний сірководень відомо мало. В організмі H_2S утворюється із L-цистеїну [Wang et al. 2002] ферментами цистатіонін- β -синтазою (CBS), цистатіонін- γ -ліазою (CSE), що представлені в цитоплазмі, та 3-меркаптопіруват сульфуртрансферазою (3MST) - мітохондріальним ферментом. Відомо, що введення L-цистеїну в умовах ішемічного пошкодження серця зменшує зону інфаркту міокарда та стимулює систему антиоксидантного захисту [Eisey et al., 2010, Xue et al., 2011], однак перетворення L-цистеїну на сірководень - не єдиний шлях метаболізму цієї амінокислоти і достеменно не відомо, за рахунок якого саме механізму здійснюється захисний ефект. Метою нашої роботи стало вивчення впливу L-цистеїну на ішемічне порушення функції серця в умовах інгібування синтезу сірководню.

Матеріали та методи

Експерименти проводили на дорослих самцях щурів лінії Wistar, що утримувались на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця, з дотриманням вимог Європейської конвенції з роботи з тваринами (Страсбург, 1986). Тварин було розділено на експериментальні групи: 1) контрольну; 2) попередник синтезу сірководню L-цистеїн ("Sigma" USA, 121 мг/кг в/о, 30 хв); 3) незворотній інгібітор CSE пропаргілгліцин (ПАГ, "Sigma", USA, 11.3 мг/кг в/о, 30 хв); 4) послідовне введення ПАГ+L-цистеїн (10 хв + 30 хв, в/о); 5) застосування блокатору утворення глутатіону DL-бутіонін-S,R-сульфоксиміну ("БСО, Sigma" USA, 22,2 мг/кг в/о) за схемою ПАГ+БСО+L-цистеїн (1 хв+ 10 хв + 30 хв, в/о). Перфузію коронарних судин здійснювали за методом Лангендорфа в умовах постійного тиску з подальшим відтворенням моделі ішемії-реперфузії (20/40 хв). Досліджували пост-ішемічне відновлення наступних показників кардіодинаміки: тиску, що розвивав лівий шлуночок серця (Рлш), його першої похідної (dP/dt_{min} , dP/dt_{max}), частоти серцевих скорочень (ЧСС), коронарного потоку (КП), парціального тиску кисню в притікаючому та відтікаючому від серця розчині (pO_2). Розраховували кисневу вартість роботи серця (КВ) як співвідношення між споживан-

ням кисню (за Neely) та роботою серця (Рлш x ЧСС). Для оцінки ступеня проникності мітохондріальних мембран і виявлення мітохондріального фактора, який зумовлює характерний пік екстинкції при довжині хвилі 245-250 нм і може бути маркером відкриття мітохондріальних пор в умовах *in situ* та *in vivo* за допомогою спектрофотометра ($\lambda = 230-260$ нм) реєстрували оптичну густину розчину, що відтікав від серця до ішемії і за 1 хв. реперфузії [Сагач та ін., 2003]. Статистичний аналіз даних проводили з використанням критерію Манна-Уїтні.

Результати. Обговорення

Введення L-цистеїну зменшувало ступінь ішемічного порушення функції міокарда порівняно з результатами контрольної серії (рис. 1). Величина КП та Рлш до 40-ої хвилини реперфузії відновлювались на 60% порівняно з доішемічним періодом. Максимальний позитивний ефект L-цистеїну спостерігали на 10-й хвилині реперфузії. Киснева вартість роботи серця, як показник ефективності утилізації кисню міокардом, в цей період знизилась лише на 20%, що підтверджує позитивний вплив попереднього введення L-цистеїну на відновлення функції серця при ішемії-реперфузії.

Застосування ПАГ перед моделюванням ішемії супроводжувалося зниженням кінцево-діастолічного тиску, а Рлш мав стійку тенденцію до зростання протягом всього періоду реперфузії. Однак, інші показники цієї дослідної серії статистично не відрізнялись від таких в контрольній. Таким чином, як L-цистеїн, так і ПАГ мали невеликий позитивний вплив на реперфузійне відновлення функції серця.

На відміну від цього, попереднє послідовне введення ПАГ+L-цистеїн спричиняло потужний кардіопротекторний ефект, що проявлявся у відсутності ішемічної контрактури. Спостерігали значне запобігання реперфузійних змін усіх досліджуваних показників функціонального стану міокарда (рис. 1). До кінця реперфузійного періоду Рлш дорівнював $92 \pm 5,3\%$ порівняно з $30 \pm 9,4\%$, в контрольній серії ($p < 0,05$), а швидкість зростання dP/dt_{max} і зниження dP/dt_{min} тиску у лівому шлуночку становила відповідно 104% та 93 %, порівняно з 43% та 39% в контрольній групі ($p < 0,05$). Робота серця відновлювалася до 98% на 40-й хв. реперфузії. КВ роботи серця цих тварин не зазнавала значних змін в постішемічний період, тоді як в контрольній групі її підвищення становило 240% вже на 10-й хв. реперфузії. Це свідчить про більш ефективну утилізацію кисню міокардом дослідних щурів порівняно з контрольною групою. Сумісна дія ПАГ+L-цистеїну запобігала утворенню мітохондріальних пор, що підтверджується зниженням вивільнення мітохондріального фактора (рис. 1).

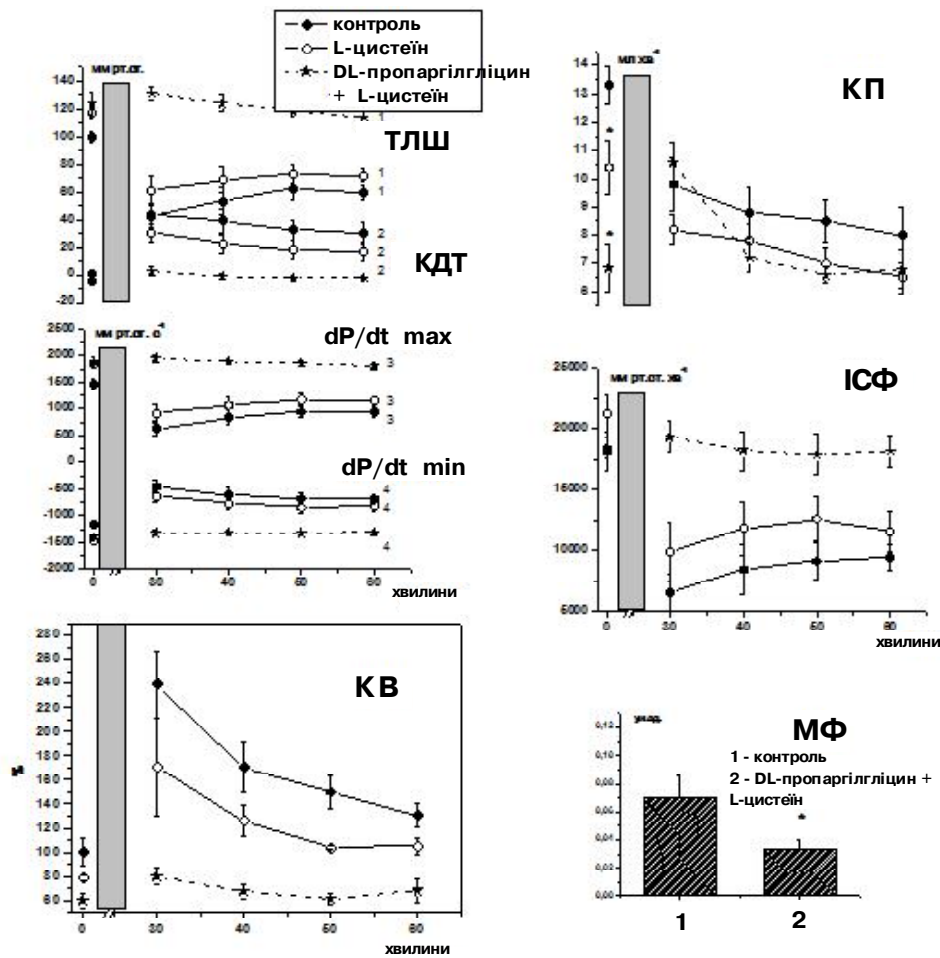


Рис. 1. Кардіопротекторний ефект попередника синтезу сірководню на фоні блокади одного з ферментів його синтезу цистатіонін γ -ліази.

Варто зазначити, що спостережуваний кардіопротекторний ефект значною мірою був зумовлений де novo формуванням глутатіону, оскільки введення блокатора його синтезу БСО повністю нівелювало захисний ефект ПАГ + L-цистеїну, наближаючи значення усіх показників кардіодинаміки до таких у контрольній серії (рис. 2).

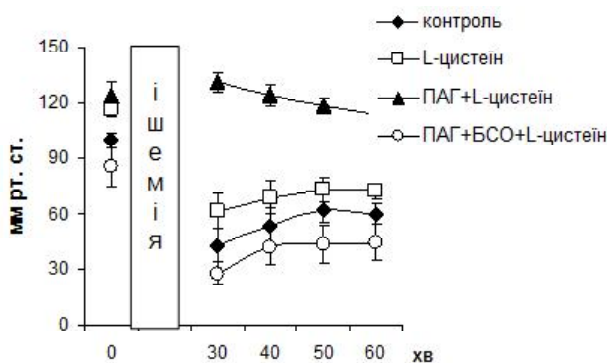


Рис. 2. Зміни тиску у лівому шлуночку за дії L-цистеїну на фоні блокади глутатіону та сірководню.

За нашими даними блокада перетворення L-цистеїну в H_2S за допомогою ПАГ призвела до запобігання постішемічних порушень функції серця і неефективного використання кисню міокардом. Застосування комбінації цих сполук до ішемії-реперфузії призводило до зменшення проникності мембран мітохондрій, що дозволило більш ефективно використовувати кисень дихальним ланцюгом із збереженням енергопродуруючої функції мітохондрій і підвищенням стійкості міокарда до викликаного ішемією окисного стресу.

Відомо, що цілісність мембран мітохондрій забезпечується ефективною роботою системи антиоксидантного захисту - ферментами супероксид дисмутази, каталази і глутатіону. Повідомляється, що H_2S підвищує активність супероксиддисмутази в

серцях щурів за умов травматичного геморагічного шоку [Chai et al., 2011]. Вживання кардіоміоцитів після ішемії збільшувалось у присутності екзогенного сірководню внаслідок підвищення активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази [Sun et al., 2012].

За нашими даними спрямування L-цистеїну на синтез глутатіону внаслідок блокування ПАГом його перетворення у H_2S супроводжувалося збільшенням резистентності міокарда до ішемічного впливу, що підтверджувалося високим ступенем відновлення функції серця після ішемії. Ми припускаємо, що позитивний вплив комбінації ПАГ + L-цистеїн при ішемії може бути пов'язаний також з активацією NO- або H_2S -синтезу через 3-меркаптопириват сульфуртрансферазу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Реперфузійні порушення функції серця істотно зменшувалися при введенні L-цистеїну на фоні блокади цистатіонін- γ -ліази. Одним зі шляхів цього позитивного впливу було запобігання утворенню мітохондріальних пор.

2. Введення блокатора синтезу глутатіону нівелювало захисний ефект комбінації сполук ПАГ + L-цистеїн.

Результати дослідження свідчать, що ендogenousний

H₂S модулює стійкість міокарда до ішемії-реперфузії, а система ферментів, що бере участь у синтезі H₂S, може бути терапевтичною мішенню в боротьбі з реперфузійними пошкодженнями серця.

Список літератури

- Sagach V. Ф. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори / В. Ф. Сагач, Т. В. Шиманська, С. М. Надточій // Фізіол. журн. - 2003. - № 4. - С. 6 - 12.
- Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative / L. Li, G. Rossoni, A. Sparatore [et al.] / Free Radic. Biol. Med. - 2007. - № 5. - P. 706 - 19.
- Bliksoen M. Effects of hydrogen sulphide on ischaemia-reperfusion injury and ischaemic preconditioning in the isolated, perfused rat heart / M. Bliksoen, M. L. Kaljusto, J. Vaage, K. O. Stenslokken // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2008. - № 34. - P. 344 - 9.
- Effect of Hydrogen Sulfide on Reactions of Isolated Rat Heart under Volume Load and Ischemia-Reperfusion / T. Shimanskaya, Y. Goshovska, O. Semenikhina [et al.] // Int. J. Phys. Pathophys. - 2013. - № 3. - P. 1 - 12.
- Elsej D. J. L-cysteine stimulates hydrogen sulfide synthesis in myocardium associated with attenuation of ischemia-reperfusion injury / D. J. Elsej, R. C. Fowkes, G. F. Baxter // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 2010. - № 1. - P. 53 - 59.
- Exogenous hydrogen sulfide protects against traumatic hemorrhagic shock via attenuation of oxidative stress / W. Chai, Y. Wang, J. Y. Lin [et al.] // J. Surg. Res. - 2011. - №1. - P. 210 - 219.
- H₂S as a physiologic vasorelaxant : Hypertension in mice with deletion of cystathionine γ -lyase / G. Yang, L. Wu, B. Jiang [et al.] // Science. - 2008. - Vol. 322. - P. 587 - 590.
- Hydrogen sulfide attenuates cardiac dysfunction after heart failure via induction of angiogenesis / D. J. Polhemus, K. Kondo, S. Bhushan [et al.] // Circ. Heart Fail. - 2013. - № 5. - P. 1077 - 86.
- Hydrogen sulfide decreases the levels of ROS by inhibiting mitochondrial complex IV and increasing SOD activities in cardiomyocytes under ischemia/reperfusion / W.-H. Sun, F. Liu, Y. Chen [et al.] // Biochem. and Biophys. Res. Commun. - 2012. - № 2. - P. 164 - 169.
- Hydrogen sulfide: potent regulator of vascular tone and stimulator of angiogenesis / C. Köhn, G. Dubrovskaya, Y. Huang [et al.] // Int. J. Biomed. Sci. - 2012. - Vol. 8, №2. - P. 81 - 6.
- Johansen D. Exogenous hydrogen sulfide (H₂S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury - evidence for a role of K-ATP-channels / D. Johansen, K. Ytrehus, G. F. Baxter // Basic Res. Cardiol. - 2006. - № 101. - P. 53 - 60.
- Wang R. Two's company, three's a crowd: can h₂s be the third endogenous gaseous transmitter? / R. Wang // FASEB J. - 2002. - Vol. 16. - P. 1792 - 1798.
- Xue M. Effect of S-allyl-L-cysteine on isolate heart subject to ischemia/reperfusion / M. Xue, J. Cui, W. Xia [et al.] // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. - 2011. - № 1. - P. 13 - 17.

Добровольская Р.А., Гошовская Ю.В., Шиманская Т.В., Сагач В.Ф.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА L-ЦИСТЕИНА НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИОКАРДА К ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ

Резюме. В эксперименте на изолированных по методу Лангендорфа сердцах крыс показано, что блокада превращения L-цистеина в H₂S с помощью пропаргилглицина - ингибитора цистатионин- γ -лиазы, приводила к предотвращению постинфарктных нарушений функции сердца и неэффективного использования кислорода миокардом, что сопровождалось уменьшением проницаемости митохондриальных мембран. Кардиопротекторный эффект был обусловлен синтезом из L-цистеина глутатиона, поскольку введение блокатора его синтеза DL-бутионин-S,R-сульфоксимины полностью нивелировало защитный эффект пропаргилглицина+ L-цистеина.

Ключевые слова: L-цистеин, сероводород, ишемия-реперфузия, сердце, глутатион, пропаргилглицин, бутионинсульфоксимин.

Dobrovolska R.A., Goshovska Y.V., Shymanska T.V., Sagach V. F.

EFFECT OF DIFFERENT PATHWAYS OF L-CYSTEINE ON MYOCARDIAL RESISTANCE TO ISCHEMIA-REPERFUSION

Summary. In the experiments on isolated by Langendorff rat's hearts have been shown that blockade of L-cysteine conversion to H₂S using DL-propargylglycine - an inhibitor of cystathionine- γ -lyase resulted in the prevention of post-ischemic cardiac dysfunction which was accompanied by a decrease in mitochondrial membrane permeability. The cardioprotective effect was due to the synthesis of glutathione from L-cysteine, since its synthesis blocker DL-buthionine-S,R-sulfoximine completely diminished the protective effect propargylglycine + L-cysteine.

Key words: L-cysteine, hydrogen sulfide, ischemia-reperfusion, heart, glutathione, DL-propargyl glycine, DL-buthionine-(S,R)-sulfoximine.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2014 р.

Добровольська Раїса Андріївна - аспірант відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАНУ; +38 044 256-24-85; raysik@yandex.ru

Гошовська Юлія Володимирівна - к. біол. н., науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАНУ; +38 044 256-24-85; raysik@yandex.ru

Шиманська Тетяна Віталіївна - к. біол. н., ст. науковий співробітник відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАНУ; +38 044 256-24-85

Сагач Вадим Федорович - член-кор НАНУ, зав. відділом фізіології кровообігу Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАНУ; +38 044 256-24-85

© Жеребятъев О.С., Камишний О.М., Камишна В.А.

УДК: 616.341-002:[577.112:577.122]

Жеребятъев О.С., Камишний О.М., Камишна В.А.

Запорізький державний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

ЕКСПРЕСІЯ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ FOXP3 ТА ROR γ T ПРИ ГОСТРОМУ ІЛЕЇТІ У ЩУРІВ

Резюме. В експерименті досліджувався вплив гострого ілеїту на інтенсивність експресії транскрипційних факторів Foxp3 та ROR γ T лімфоцитами тонкої кишки. Для визначення Foxp3⁺ та ROR γ T⁺-клітин було застосовано метод непрямой імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл. Встановлено, що розвиток ілеїту супроводжувався зменшенням кількості імуноопозитивних лімфоцитів і впливав на концентрацію транскрипційних факторів у лімфоцитах.

Ключові слова: експериментальний ілеїт, запальні захворювання кишківника, Th17, регуляторні T-клітини.

Вступ

Запальні захворювання кишківника (ЗЗК) складаються з двох різних, але близькоспоріднених нозологій: виразкового коліту та хвороби Крона. Виразковий коліт залучає товсту кишку на рівні слизової оболонки, в той час хвороба Крона характеризується трансмуральним запаленням, і може вражати будь-який сегмент шлунково-кишкового тракту від ротової порожнини до товстої кишки, особливо клубову і ободову кишки [Baumgart, Carding, 2007].

Ми зосередили увагу на T-клітинах які можуть відігравати певну роль у патофізіології запалення кишківника, а саме T-регуляторних лімфоцитах (Treg) і T-хелперах 17 типу (Th17). CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T-клітини, які включають 5-10% CD4⁺ T-клітин, мають потужний регуляторний потенціал і можуть відігравати важливу роль в ряді аутоімунних та інфекційних захворювань, включаючи хворобу Крона. Treg здатні істотно обмежувати надмірні запальні/аутоімунні реакції [Izcue et al., 2006]. Фактор транскрипції Foxp3, також відомий як Forkhead box protein P3, Scurfin, керує фенотипічним перетворенням наївних T-клітин в Treg та є більш специфічним маркером T регуляторних клітин, ніж більшість маркерів клітинної поверхні. На противагу цьому, Th17 є новою і важливою субпопуляцією T-хелперів, які можуть мати відношення до пошкодження тканин при захворюваннях, які як раніше вважалося, залежать від Th1 - енцефаломієліт, ЗЗК, ревматоїдний артрит і алергічна гіперчутливість дихальних шляхів [Weaver et al., 2007]. Основним регулятором диференціювання Th17 є транскрипційний фактор ROR γ T. Тому, мета дослідження - вивчити особливості експресії транскрипційних факторів Foxp3 та ROR γ T клітинами кишково-асоційованої лімфоїдної тканини (КАЛТ) у щурів з гострим експериментальним ілеїтом.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 20 самцях щурів лінії Wistar. Тварини отримані з розплідника Об'єднання ветеринарної медицини ПП "Біомодельсервіс" (Київ). Експериментальну частину роботи виконували відповідно до національних "Загальних етичних принципів досліджень на тваринах" (Україна, 2001) і положень "Євро-

пейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). Тварини були розподілені на дві групи по 10 щурів. Перша група - контрольні тварини, друга група - тварини з експериментальною патологією-гострим індометацин-індукованим ілеїтом (ГІ). ГІ індукували одноразовим підшкірним введенням 0,15% розчину індометацину (Sigma, США) в дозі 15 мг/кг [Nandi, 2010]. На 5 добу після введення індометацину тварин виводили з експерименту декапітуванням під наркозом. Вилучали ділянки клубової кишки і на 20 годин занурювали в фіксатор Буена.

Структуру популяції Foxp3⁺ та ROR γ T⁺-клітин вивчали на підставі аналізу серійних гістологічних зрізів і даних їх морфометричних та денситометричних характеристик. Для проведення даного дослідження на ротаційному мікротомі MICROM HR-360 (Microm, Німеччина) робили 5-мікронні серійні зрізи клубової кишки, які потім депарафінували в ксилолі, проводили регідрацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), відмивали у 0,1M фосфатному буфері (pH=7,4) і фарбували гематоксиліном-еозинном. Для дослідження структури популяції імуноопозитивних лімфоцитів зрізи інкубували з первинними кролячими моноклональними антитілами (МКАТ) до ROR γ T щура або первинними мишачими МКАТ до Foxp3 (Santa Cruz Biotechnology, США) протягом 18 годин у вологій камері при T=4°C. Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 M фосфатному буфері, зрізи інкубували 60 хвилин (T=37°C) з вторинними антитілами до повної молекули IgG кролика або миші, кон'югованими з FITC. Після інкубації всі зрізи промивали 0,1 M фосфатним буфером і розміщували в суміші гліцерину і фосфатного буфера (1:9) для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Оброблені гістологічні зрізи вивчали за допомогою комп'ютерної програми Image J (NIH, США). Зображення, що отримується на мікроскопі Primo Star (ZEISS, Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм (FITC) за допомогою високочутливої камери Axio Cam 5c (ZEISS, Німеччина) і пакета програм для отримання, архівування та підготовки зображень до публікації Axio Vision 4.7.2 (ZEISS, Німеччина) негайно вводили в комп'ютер. При

цьому в автоматичному режимі визначалися області зі статистично значущою флюоресценцією, характерною для лімфоїдних клітин експресуючих транскрипційних факторів. Обчислювалися морфометричні і денситометричні характеристики імунопозитивних клітин. Концентрацію транскрипційного фактора визначали враховуючи інтенсивність флюоресценції ідентифікованих імунопозитивних клітин і неспецифічну флюоресценцію препарату (так званий "фон"). На підставі цих показників обраховувалася коректована клітинна флюоресценція (в умовних одиницях інтенсивності флюоресценції UO_{Φ}): Integrated Density (інтегрована щільність) - (площа виділених клітин * середню флюоресценцію фона). При фарбуванні МКАТ досліджували Foxp3⁺ та RORγt⁺-лімфоцити, розташовані у власній пластинці слизової оболонки ворсинок (ВПСОВ) і в ізольованих лімфоїдних вузликах (ІЛВ) клубової кишки які є, відповідно, ефекторними та індуктивними зонами імунної відповіді в КАЛТ.

Результати. Обговорення

Розвиток ГІ у тварин супроводжувався макроскопічними змінами в тонкому кишківнику, а саме наявністю вираженого набряку, гіперемії, множинних ерозій і виразок. При гістологічному дослідженні тканин забарвлених гематоксиліном-еозином ми спостерігали ознаки запалення з пошкодженням епітеліального бар'єру, дефектами ворсинок і сильною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки нейтрофілами, макрофагами і лімфоцитами.

Аналіз серійних зрізів клубової кишки щурів лінії Wistar показав, що розвиток ГІ супроводжується односпрямованим зменшенням у досліджуваних зонах клубової кишки сумарної щільності популяції Foxp3⁺ лімфоцитів (у ВПСОВ на 32%; в ІЛВ на 29%, $p < 0,05$) (рис. 1А), зменшенням RORγt⁺ лімфоцитів (у ВПСОВ на 18%; в ІЛВ на 14%, $p < 0,05$) (рис. 1В).

Вивчення інтенсивності флюоресценції імунопозитивних клітин у ВПСОВ, яке відображає концентрацію транскрипційного фактора в лімфоцитах показало, що розвиток ГІ супроводжується достовірним зменшенням концентрації Foxp3 в лімфобластах (на 20%, $p < 0,05$), а також зменшенням концентрації RORγt в лімфобластах (на 5%, $p < 0,05$) у порівнянні з контролем. В ІЛВ клубової кишки ГІ викликав зниження концентрація Foxp3 в лімфобластах (на 99%, $p < 0,05$) а також зменшенням концентрації RORγt в лімфобластах (на 5%,

$p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

Згідно з сучасними уявленнями щодо функцій Th17 і Treg лімфоцитів, під час розвитку ЗЗК відбувається зміщення балансу цих клітин в бік збільшення Th17 (прозапальна субпопуляція) і зменшення Treg (протизапальна і імуносупресивна субпопуляція). Відомо, що Treg здатні зменшувати прояви коліта, індукованого перенесенням наївних Т-клітин в організм RAG2^{-/-} мишей-реципієнтів. За цих умов, Treg клітини мігрують в запалений кишківник і секретують протизапальний IL-10 [Uhlrig et al., 2006].

Th17 пов'язані з численними аутоімунними захворюваннями і ЗЗК. У тварин дефіцитних по ядерному рецептору RORγt послаблюється експериментально-індуковані аутоімунні захворювання. Переміщення диференційованих Th17 в організм мишей з лімфопенією призводить до розвитку коліту. Ці дані доводять, що Th17 клітини відіграють центральну роль в патогенезі ЗЗК [Huber et al., 2012]. Fujino et al. [2003] показали, що експресія IL-17 (основний цитокін що секретується Th17) у слизовій оболонці кишківнику і в сироватці збільшувалась у пацієнтів з ЗЗК. Цілком імовірно, що ця зміна може бути пов'язана з зміненими імунними і запальними реакціями у слизовій оболонці кишківнику [Fujino et al., 2003]. Eastaff-Leung et al. [2010] показали, що зменшення кількості Treg і збільшення Th17-клітин спостерігається у периферійній крові пацієнтів з ЗЗК. Dambacher et al. [2009] засвідчили, що пацієнти з хворобою Крона мають підвищений рівень IL-17A в слизовій оболонці кишківника, власна пластинка містить підвищену кількість Th17 клітин, а фактор транскрипції RORγt експресований на більш високих рівнях.

Отримані нами дані дещо не збігаються з результатами інших дослідників. Зокрема, виявлене нами зниження кількості Th17 можна пояснити тим, що різноманітні субпопуляції Th є досить пластичними і на ранніх стадіях розвитку можуть диференціюватися в інші клітини. Яскравим підтвердженням цього є виявлення подвійних позитивних Foxp3⁺RORγt⁺ Т-лімфоцитів, які можуть надалі диференціюватися як в регуляторні кліти-

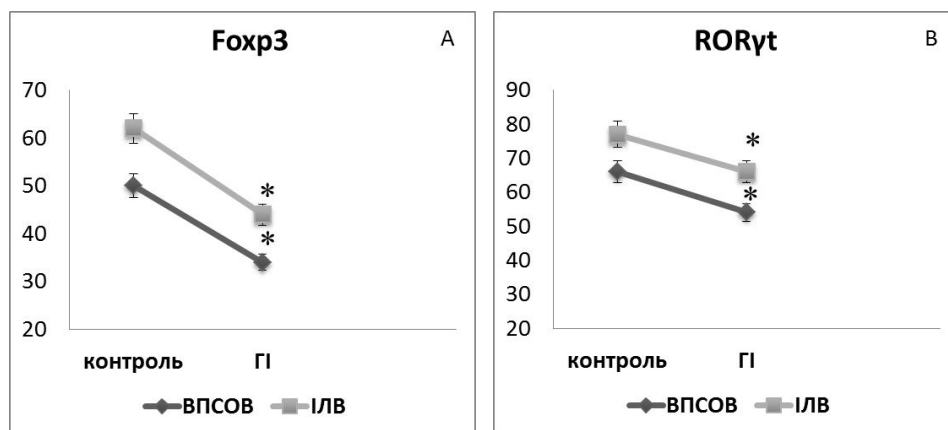


Рис. 1. Сумарна щільність (на 1мм²) Foxp3⁺ (А) та RORγt⁺ клітин (В) у ВПСОВ та ІЛВ клубової кишки при розвитку гострого (ГІ) ілеїту у експериментальних тварин.

Примітка. * - $p < 0,05$.

ни, що перешкоджають розвитку аутоімунних захворювань, так і в прозапальні Th17-клітини. Тому, експресія лімфоцитами транскрипційних факторів Foxp3 або ROR γ t ще не є свідченням їхнього термінального диференціювання й зовсім не факт, що ROR γ t⁺ клітина врешті-решт поповнить пул Th17-клітин, а не Treg [Tartar, 2010]. Ueno et al. [2013] показали, що кількість циркулюючих подвійних IL-17 і Foxp3 експресуючих CD4⁺ T-клітин збільшується у пацієнтів з ЗЗК. Коекспресія ROR γ t і Foxp3 в цих клітинах передбачає перетворення з Treg Th17 клітин. Це пов'язано зі зниженням супресорної функції Foxp3 CD4⁺ T-лімфоцитів [Ueno et al., 2013]. Крім того, Ayyoub et al. [2009] повідомив що Tregs секретують IL-17 *ex vivo* і конститутивно експресують ROR γ t. IL-17-секретуючі Treg поділяють деякі фенотипічні і функціональні особливості зі звичайними клітинами Th17, експресуючи високі рівні хемокинових рецепторів CCR4 і CCR6 і низькі рівні CXCR3. Однак, на відміну від звичайних Th17, вони експресують низькі рівні CD161 і в основному не секретують IL-22 і TNF- α *ex vivo*. Секреція IL-17 і конститутивна експресія ROR γ t людськими клітинами пам'яті Treg припускає, що, на додаток до їх відомих супресорних функцій ці клітини, ймовірно, грають додаткові, поки що не описані, прозапальні функції [Ayyoub et al., 2009].

Цитокини, що виробляються Th17, стимулюють формування щільних контактів між епітеліоцитами кишківника, забезпечуючи тим самим стійкість до бактеріальної транслокації через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту в кров. Th17 клітини також впливають на клітинні компоненти імунної системи шляхом залучення нейтрофілів до місця запалення, стимулюючи вироблення антимікробних пептидів з епітеліаль-

них клітин, збільшення виробництва матриксних металопротеїназ з фібробластів, підвищення продукції IgA. Таким чином, виявлене зниження кількості Th17 мабуть може пояснити запалення кишківника опосередковане посиленою бактеріальною транслокацією через нещільні контакти між епітеліальними клітинами [Blaschitz, Raffatellu, 2010]. Також, нещодавні дослідження McGeachy et al. [2007] виявили потенційну гетерогенність в популяціях клітин Th17, продемонструвавши, що деякі з них можуть навіть секретувати IL-10, фактор, що інгібує запалення кишківника. Таким чином, цілком можливо, що функція Th17 клітин може відрізнятися залежно від інших факторів, які можуть бути присутніми в локальному середовищі. У нормальному кишківнику, основною функцією клітин Th17 може бути вартова, яка сприяє підтримці епітеліальної бар'єрної функції, тоді як в ділянках хронічного запалення кишківника, високі рівні IL-17 та IL-23 можуть підтримувати прогресію патології [McGeachy et al., 2007].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток ілеїту односпрямовано зменшує у КАЛТ кількість Foxp3⁺ та ROR⁺ лімфоцитів.

2. В умовах гострого ілеїту спостерігається зменшення концентрації Foxp3 та ROR γ t переважно в лімфобластах та малих лімфоцитах обох морфофункціональних зонах кишківника.

Опираючись на проведені нами дослідження, вважаємо доцільним і перспективним вивчення експресії транскрипційних факторів Foxp3 та ROR у щурів з експериментальним ілеїтом, скорегованим фармакологічними засобами.

Список літератури

- Ayyoub M. Human memory FOXP3⁺ Tregs secrete IL-17 *ex vivo* and constitutively express the T(H)17 lineage-specific transcription factor ROR γ t / M. Ayyoub, F. Deknuydt, I. Raimbaud [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2009. - Vol. 106. - P. 8635 - 8640.
- Baumgart D. C. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology / D. C. Baumgart, S. R. Carding // Lancet. - 2007. - Vol. 369. - P. 1627 - 1640.
- Blaschitz C. Th17 cytokines and the gut mucosal barrier / C. Blaschitz, M. Raffatellu // J. Clin. Immunol. - 2010. - Vol. 30. - P. 196 - 203.
- Characterization of Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ and IL-10-secreting CD4⁺CD25⁺ T cells during cure of colitis / H. H. Uhlig, J. Coombes, C. Mottet [et al.] // J. Immunol. - 2006. - Vol. 177. - P. 5852 - 5860.
- Foxp3⁺ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease / N. Eastaff-Leung, N. Mabarrack, A. Barbour [et al.] // J. Clin. Immunol. - 2010. - Vol. 1. - P. 80 - 89.
- Foxp3⁺ROR γ t⁺ T helper intermediates display suppressive function against autoimmune diabetes / D. Tartar, A. Van Morlan, X. Wan [et al.] // J. Immunol. - 2010. - Vol. 7. - P. 3377 - 3385.
- Huber S. Life, death, and miracles: Th17 cells in the intestine / S. Huber, N. Gagliani, R. A. Flavell // Eur. J. Immunol. - 2012. - Vol. 9. - P. 2238 - 2245.
- IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages / C. T. Weaver, R. D. Hatton, P. R. Mangan [et al.] // Annu. Rev. Immunol. - 2007. - Vol. 25. - P. 821 - 852.
- Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease / S. Fujino, A. Andoh, S. Bamba [et al.] // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 65 - 70.
- Increased prevalence of circulating novel IL-17 secreting Foxp3 expressing CD4⁺ T cells and defective suppressive function of circulating Foxp3⁺ regulatory cells support plasticity between Th17 and regulatory T cells in inflammatory bowel disease patients / A. Ueno, H. Jijon, R. Chan [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. - 2013. - Vol. 12. - P. 2522 - 2534.
- Izcue A. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation / A. Izcue, J. L. Coombes, F. Powrie // Immunol. Rev. - 2006. - Vol. 212. - P. 256 - 271.
- TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology / M. J. McGeachy, K. S. Bak-Jensen, Y. Chen [et al.] // Nat. Immunol. - 2007. - Vol. 8. - P. 1390 - 1397.
- The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation / J. Dambacher, F. Beigel, K. Zitzmann [et al.] // Gut. - 2009. - Vol. 58. - P. 1207 - 1217.
- TNF-alpha modulates iNOS expression in an experimental rat model of indomethacin-induced jejunoileitis / J. Nandi, B. Saud, J. Zinkievich [et al.] // Mol. Cell. Biochem. - 2010. - Vol. 336. - P. 17 - 24.

Жеребятъев А.С., Камышный А.М., Камышная В.А.

ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ FOXP3 И ROR γ T ПРИ ОСТРОМ ИЛЕИТЕ У КРЫС

Резюме. В эксперименте изучалось влияние острого илеита на интенсивность экспрессии транскрипционных факторов Foxp3 и ROR γ t лимфоцитами тонкого кишечника. Для определения Foxp3⁺ и ROR γ t⁺-клеток был применен метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Установлено, что развитие илеита сопровождалось уменьшением количества иммунопозитивных лимфоцитов и влияло на концентрацию транскрипционных факторов в лимфоцитах.

Ключевые слова: экспериментальный илеит, воспалительные заболевания кишечника, Th17, регуляторные T-клетки.

Zherebiatiev A.S., Kamyshnyi A.M., Kamyshnaia V.A.

THE EXPRESSION OF THE TRANSCRIPTION FACTORS FOXP3 AND ROR γ T IN RATS WITH ACUTE ILEITIS

Summary. We studied the effect of acute ileitis on expression intensity of the transcription factor Forkhead box p3 (Foxp3) and the transcription factor retinoic acid-related orphan receptor- γ t (ROR- γ t), with lymphocytes of small intestine. The Foxp3⁺ and ROR γ t⁺-cells were determined using an indirect immunofluorescence technique with using a monoclonal antibody. We established that development of ileitis was accompanied with the decrease of amount of the immunopositive lymphocytes and it influenced concentration of the transcription factors in lymphocytes.

Key words: experimental ileitis, inflammatory bowel disease, Th17, regulatory T cells.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2014 р.

Жеребятъев Александр Сергійович - ст. лаборант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 096 795-99-37; Gerya2009@yandex.ru

Камышный Александр Михайлович - д. мед. н., доцент, зав. кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 066 926-63-08; alexkamyshny@yandex.ru

Камышна Вікторія Анатоліївна - к. мед.н., ст. викладач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; +38 066 926-63-08; alexkamyshny@yandex.ru

© Корсак А.В., Чайковський Ю.Б., Чухрай С.М., Ритікова Н.В., Маринський Г.С., Чернець О.В., Лопаткіна К.Г., Васильченко В.А., Сидоренко Д.Ф., Буряк Ю.З., Сердюк В.К.

УДК: (616-091+591.8):616-001:616-72

Корсак А.В., Чайковський Ю.Б., Чухрай С.М., Ритікова Н.В., Маринський Г.С. *, Чернець О.В. *, Лопаткіна К.Г. *, Васильченко В.А. *, Сидоренко Д.Ф. *, Буряк Ю.З. *, Сердюк В.К. *

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра гістології та ембріології (бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601), *Інститут електрозварювання імені Є.О. Патона (вул. Горького, 66, м. Київ, Україна, 01601)

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРООТОЧЕННЯ НЕЙРОЦИТІВ РУХОВОГО ЦЕНТРУ ТРАВМОВАНОГО СІДНИЧОГО НЕРВУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ВИСОКОЧАСТОТНОЇ-ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Резюме. Розроблена нова експериментальна модель з'єднання тканин в ділянці травми периферійного нерва методом електрозварювання. Був застосований електронномікроскопічний та імуногістохімічний метод дослідження, які дозволили вивчити картину змін мікрооточення нейронів рухового сегментарного центру травмованого сідничого нерва та мікрооточення нейронів рухового центру травмованого сідничого нерва за умов впливу високочастотної - зварювальної технології (ВЧ - зварювальної) на 1-му та 6-му тижнях після пошкодження. На 6-му тижні після пошкодження нерва у його руховому сегментарному центрі відбувається активація мікрооточення, яка виражена менше у тварин, оперованих за новою методикою, що свідчить про позитивний вплив ВЧ-зварювальної технології на регенерацію.

Ключові слова: мікрооточення, руховий центр, периферійний нерв.

Вступ

Стан та взаємовідношення клітинних популяцій сегментарних центрів впливає на перебіг відновних процесів в периферійних нервах при їх патології, у тому числі і при травматичному пошкодженні [Чельшев и др., 2000] Тому актуальним є аналіз змін мікрооточення нейроцитів в руховому сегментарному центрі при використанні нових методик оперативного втручання на травмованих нервових стовбурах [Aldskogius et al., 1998]. На сучасному рівні широко під час хірургічного лікування застосовується високочастотні електрозварювальні технології, але вплив їх на нервову тканину до

цього часу не визначено [Dagtekin et al., 2011]. Нами було розроблено нову методику оперативного лікування травматичного ушкодження периферійного нерва за умов застосування вищевказаної технології.

Для більш глибокого аналізу результатів динаміки змін мікрооточення нейроцитів рухового сегментарного центру за умов впливу ВЧ-електрозварювального приладу доцільно наряду з класичними гістологічними методами використовувати електронну мікроскопію та імуногістохімію, що може дозволити удосконалити операції на нервових стовбурах та підвищити ефективність

лікування пацієнтів відповідного профілю.

Метою нашого дослідження було вивчення змін мікрооточення нейроцитів рухового сегментарного центру під час процесу регенерації травмованого сідничного нерва за умов впливу ВЧ - електрозварювальної технології.

Матеріали та методи

Вивчення процесів регенерації ушкодженого периферійного нерва за умов впливу високочастотного електрорухового інструменту проводили на білих щурах - самцях, вагою 150 - 200 г. Експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: I група - щури, яким була відтворена стандартна травма периферійного нерва з відновленням його цілісності за допомогою епіневральних швів; II група - щури, яким була відтворена стандартна травма периферійного нерва з відновленням його цілісності за умов впливу високочастотної-електрозварювальної технології (ВЧ - технології); III група - псевдооперовані щури (контроль).

Усі оперативні втручання проводили з дотриманням правил асептики та антисептики. Використовували тіопенталовий наркоз.

Тваринам I групи була відтворена стандартна модель травми периферійного нерва загальноприйнятим способом з наступним відновленням його цілісності за допомогою епіневральних швів атравматичною голкою, ниткою ПДС 7/0. Тваринам II групи була відтворена стандартна модель травми периферійного нерва загальноприйнятим способом, після чого з метою герметичності епіневрію в місці прилягання центрального та периферійного відрізків травмованого нерва по колу проводили з'єднання ушкодженого епіневрію в режимі зварювання живих тканин за допомогою спеціально розробленого робочого біполярного інструменту для ВЧ - електрозварювального приладу у вигляді пінцета. З цієї метою використовувався прилад ЕКВЗ - 300 "ПАТОН-МЕД", який дозволяє проводити зварювання м'яких тканин організму струмом високої частоти. Тваринам III групи було відтворено доступ до сідничного нерва, проведена його мобілізація, маніпуляції не проводились, після чого здійснено пошаровий шов рани.

Матеріалом для дослідження були сегментарні центри сідничного нерва, а саме передні роги попереково-крижового відділу спинного мозку через 1,6 тижні після операції. Перед забором матеріалу тваринам застосовувався ефірний наркоз. Електронномікроскопічне дослідження виконували за загальноприйнятою методикою.

Було використано, також, імуногістохімічний метод з використанням моноклональних антитіл, за допомогою яких ідентифікували клітини макроглії (олігодендроцити та астроцити) (S-100, LabVision). Серед морфологічних показників оцінювалась експресія S-100 шляхом кількісного та якісного аналізу. Кількісну оцінку експресії маркера проводили шляхом визначення оптич-

ної щільності за допомогою системи аналізу зображення з використанням програми ImageJ ver. 1.45 (National Institutes of Health, USA).

Достовірність відмінності результатів оцінювали за допомогою непараметричного U критерію Манна-Уїтні ("Statistica 10.0").

Результати. Обговорення

При електронно-мікроскопічному дослідженні рухового сегментарного центру сідничного нерва, що розташований в передніх рогах попереково-крижового відділу спинного мозку у псевдооперованих тварин (контроль) тіла нейронів не мають тісного зв'язку з клітинами макроглії. Кількість клітин олігодендроцити та астроцити помірна, відрости їх не розгалужені, поодинокі, не мають контакту з сусідніми клітинами макроглії.

За даними імуногістохімічного аналізу препаратів контрольної групи псевдооперованих тварин в руховому сегментарному центрі периферійного нерва спостерігається помірний рівень експресії S-100. Кальцій - зв'язуючий білок S-100 експресується двома видами клітин нейроглії, а саме олігодендроцитами та астроцитами одночасно. Олігодендроцити, які є найчисельнішими клітинами нейроглії у нормі, в цій групі тварин експресують S-100 на достатньому рівні, у зв'язку з цим, інтенсивність кольору препаратів контролю помірна.

При електронномікроскопічному дослідженні рухового сегментарного центру сідничного нерва за умов стандартної травми нервового стовбура та епіневрального шва (I група) у термін 1 тиждень після операції встановлено значні чіткі реактивні зміни більшості перикаріонів та клітин нейроглії спинного мозку, які яскраво помітні на тлі практично незмінених.

У переважної кількості нейронів, цієї групи тварин, які зазнали реактивних змін відмічено наявність значного центрального хроматолізу та зменшення розміру тіла клітини, що пов'язано з ушкодженням аксона. Олігодендроцити, що розташовані навколо змінених нейронів, теж виглядають виснаженими, або поєднують ознаки активації та виснаження. Клітини нейроглії утворюють більш тісний зв'язок з перикаріонами, що мають ознаки значного хроматолізу у вигляді глибоких інвагінацій та контактів у вигляді щілин. Такі олігодендроцити реалізують компенсаторно-приспосувальну реакцію, що проявляється наявністю ознак активації та виснаження у вигляді розширення залишків цистерн ендоплазматичної сітки, присутності вільних рибосом та розширенням апарата Гольджі, збільшенням мітохондрій та вкороченням їх крист. Інші клітини макроглії мають або ознаки подразнення, або виснаження.

У тварин Iї експериментальної групи, за даними імуногістохімії в ділянці рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерва на 1 тиждень післяопераційного періоду знижена кількість імунопозитивних клітин нейроглії та інтенсивність кольору менш насичена у порівнянні з контролем.

При електронномікроскопічному дослідженні рухового сегментарного центра сідничного нерва за умов стандартної травми нервового стовбура та застосування ВЧ - електрозварювальної технології у термін 1 тиждень після операції спостерігаються помірні реактивні зміни перикаріонів та клітин нейроглії спинного мозку.

Олігодендроцити, що розташовані навколо нейронів, з помірно вираженим хроматолізом, також мають менш виражені ознаки виснаження, та активації на відміну від 1 групи тварин в цей термін. Цитоплазма таких клітин нейроглії просвітлена, кількість органел зменшена, але структурна організація останніх практично не пошкоджена, зв'язок з перикаріонами менш тісний.

У тварин 2 експериментальної групи, за даними імуногістохімії в ділянці рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерву на 1 тиждень післяопераційного періоду, також знижена кількість імунопозитивних клітин нейроглії та інтенсивність кольору менш насичена у порівнянні з контролем, але менш виражена ніж у 1 групи, що може бути пов'язано із меншою кількістю нейронів з ознаками значного хроматолізу, які потребують підтримки клітин нейроглії.

При електронномікроскопічному дослідженні рухового сегментарного центра сідничного нерва за умов стандартної травми нервового стовбура та епіневрального шва (1 група) у термін 6 тижнів після операції спостерігаються зміни багатьох перикаріонів та клітин нейроглії спинного мозку, які пов'язані з їх яскраво вираженою активацією, але присутні, також, у меншому ступені, тіла нейронів з ознаками виснаження.

У нейронах, з ознаками активації відмічено наявність відновлення хроматофільної субстанції та збільшення розміру тіла клітини, що пов'язано з проростанням аксонів скрізь ділянку травми. Кількість клітин олігодендроцитів у цей період значно підвищена, вони зберігають тісний зв'язок з нейронами. Поверхня притиснення відростків олігодендроцитів до нейронів залишається звислою, утворює багато глибоких інвагінацій та контактів у вигляді щілин. Вільні відростки олігодендроцитів розгалужуються та прямують до сусідніх клітин нейроглії. У цитоплазмі таких клітин виявляються, як і у нейронів, ознаки активації у вигляді наявності розвинутої гранулярної ендоплазматичної сітки, кількість цистерн якої підвищена, а між цистернами розташовані вільні рибосоми. Мітохондрії збільшені у розмірах, система крист розвинена. Біля ділянок контакту та іноді вільно лежать електроннопрозорі пухирці.

У тварин 1 експериментальної групи, за даними імуногістохімії в ділянці рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерву на 6 тижні післяопераційного періоду підвищена кількість імунопозитивних клітин нейроглії та інтенсивність кольору більш насичена у порівнянні з контролем.

При електронномікроскопічному дослідженні рухового сегментарного центра сідничного нерва за умов стандартної травми нервового стовбура та застосуван-

ня ВЧ - електрозварювальної технології (2 група) у термін 6 тижнів після операції також спостерігаються зміни перикаріонів та клітин нейроглії спинного мозку, які пов'язані з їх активацією, але виражені вони значно менше ніж у тварин 1 групи в цей термін, що пов'язано з проростанням аксонів скрізь ділянку травми без значних перешкод. У таких нейронах теж відмічено наявність відновлення хроматофільної субстанції та збільшення розміру тіла клітини, але структурна перебудова їх помірна.

Кількість клітин олігодендроцитів у цей період підвищена як і у тварин 1 групи, але вони не мають вираженого тісного зв'язку з нейронами. Поверхня притиснення відростків олігодендроцитів до нейронів значно менше ніж у 1 групи тварин, інвагінації виражені слабше, контакти у вигляді щілин мінімальні. Вільні відростки олігодендроцитів розгалужуються менше та теж прямують до сусідніх клітин нейроглії. У цитоплазмі таких клітин виявляються ознаки активації у вигляді наявності розвинутої гранулярної ендоплазматичної сітки та вільних рибосом, збільшених мітохондрій з вираженими кристами.

У тварин 2 експериментальної групи, за даними імуногістохімії в ділянці рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерву на 6 тижні післяопераційного періоду підвищена кількість імунопозитивних клітин нейроглії та інтенсивність кольору більш насичена у порівнянні з контролем, та менш виражена, ніж у тварин 1 групи в цей термін, що теж можна пояснити наявністю менших перешкод для проростання аксонів через ділянку травми в цій групі тварин.

За даними морфометричного аналізу препаратів рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерву обох експериментальних груп тварин S-100 експресується в олігодендроцитах та астроцитах з різним ступенем інтенсивності; інтенсивність експресії залежить від терміну післяопераційного періоду. В обох експериментальних групах тварин 1 тиждень післяопераційного періоду характеризується зниженням рівня S-100 в ділянці рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерву на 12,35% ($p < 0,05$) у 2 групі тварин та на 6,61% ($p < 0,05$) у 1 групі відповідно, у порівнянні з контролем. У тварин обох експериментальних груп 6 тижнів характеризувався вираженою позитивною динамікою рівня експресії S-100 в ділянці рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерву, де зафіксовано підвищення показників на 18,24% ($p < 0,05$) у 2 групі тварин та на 30,86% ($p < 0,05$) у 1 групі відповідно, у порівнянні з контролем; крім того, ми спостерігали ріст показника на 6 тижні післяопераційного періоду на 34,90% ($p < 0,05$) у 2 групі тварин та 33,39% ($p < 0,05$) у 1 групі тварин відповідно у порівнянні з 1 тижнем післяопераційного періоду.

Виявлено достовірну різницю показників інтенсивності реакції між 2 та 1 експериментальними групами тварин у терміні 1 та 6 тижнів післяопераційного пе-

ріоду.

У динаміці експерименту у всіх термінах післяопераційного періоду рівень експресії S-100 в ділянці рухового сегментарного центру травмованого периферійного нерву достовірно менше у тварин 2 групи у порівнянні з тваринами 1 групи, що складає у термін 1 тиждень 6,15% ($p < 0,05$), а у термін 6 тижнів 9,65% ($p < 0,05$) відповідно.

Виявлена нами позитивна динаміка інтенсивності експресії S-100 у зв'язку з підвищенням терміну післяопераційного періоду в обох експериментальних групах тварин та наявність достовірної різниці показників інтенсивності реакції між 2 та 1 експериментальними групами у всіх термінах післяопераційного періоду свідчить, що наявна реакція мікрооточення нейронів рухового сегментарного центру (олігодендроцитів та астроцитів) на пошкодження периферійного нерва, яка менш виражена у тварин 2 експериментальної групи. Нами встановлено, що реакція мікрооточення нейрона на пошкодження периферійного нерва в обох експериментальних групах полягає в збільшенні кількості

клітин нейроглії (олігодендроцитів та астроцитів) та активізації їх комунікацій з тілами ушкоджених нейронів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Зниження інтенсивності експресії S-100 у тварин 2 групи у порівнянні з 1 у всіх термінах післяопераційного періоду вказує на більш високу здатність до виживання нейронів 2 групи;

2. мікрооточення нейроцитів рухового центру травмованого сідничного нерву за умов впливу високочастотної -електрозварювальної технології реагує збільшенням кількості клітин нейроглії та активізацією їх комунікацій;

3. менш виражені зміни кількості та структурної побудови мікрооточення нейронів рухового центру травмованого сідничного нерву за умов впливу високочастотної-електрозварювальної технології в порівнянні з використанням епіневрального шва свідчить, що застосування нової методики сприяє прискоренню відновлення травмованого периферійного нерва.

Список літератури

- Стимуляция регенерации периферического нерва лекарственными средствами / Ю. А. Чельшев, Р. Х. Хафизова, И. С. Рагинов, [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000. Т. 63, № 4. С. 17-19.
- Aldskogius H. Central neuron - glial and glial - glial interactions following axon injury / H. Aldskogius, E. N. Kozlova / Progress in Neurobiology. 1998. Vol. 55. P. 1-26.
- Comparison of effects of different electrocautery applications to peripheral nerves: an experimental study / A. Dagtekin, U. Comelekoglu, O. Bagdatoglu [et al.] // Acta Neurochir. 2011. Vol. 153. - 2031-2039.

Корсак А.В., Чайковский Ю.Б., Чухрай С.Н., Рытикова Н.В., Маринский Г.С., Чернец А.В., Лопаткина К.Г., Васильченко В.А., Сидоренко Д.Ф., Буряк Ю.З., Сердюк В.К.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРООКРУЖЕНИЯ НЕЙРОЦИТОВ ДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА ТРАВМИРОВАННОГО СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОСВАРОЧНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Резюме. Разработана новая экспериментальная модель соединения тканей в области травмы периферического нерва методом электросварки. Был использован электронномикроскопический и иммуногистохимический метод исследования, которые позволили изучить картину изменений микроокружения нейронов двигательного центра травмированного седалищного нерва и микроокружения нейронов двигательного центра травмированного седалищного нерва в условиях применения высокочастотной сварочной технологии. На 6-й неделе после повреждения нерва в его двигательном сегментарном центре происходит активация микроокружения, которая меньше выражена у животных, которые оперированы по новой методике, что свидетельствует о позитивном влиянии ВЧ-электросварочной технологии на регенерацию.

Ключевые слова: микроокружение, двигательный центр, периферический нерв.

Korsak A.V., Chaikovskiy Y.B., Chukhrai S.N., Rytikova N.V., Marinskiy G.S., Chernets A.V., Lopatkina K.G., Vasilchenko V.A., Sidorenko D.F., Buriak Y.Z., Serdjuk V.K.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF NEUROCYTES MICROENVIRONMENT AT SPINAL MOTORIUM CENTER IN CASE OF SCIATIC NERVE TRANSECTION WITH HIGH-FREQUENCY ELECTROSURGICAL TECHNOLOGY APPLICATION

Summary. A new experimental model for electrosurgical tissue connection in peripheral nerve injury site was designed. In current study electron microscopy and immunohistochemical investigation method was used. Neuroglial morphological picture was studied in conditions of sciatic nerve transection and transection with stumps connection by high-frequency electrosurgical instrument application. We observed cells activation from neurocyte microenvironment in proper segmental motorium center at 6 weeks after sciatic nerve injury in both experimental groups. Thus, motorium center neurocyte microenvironment cells are remaining less activated in groups with electrosurgical application that indicates to positive influence on regeneration.

Key words: microenvironment, spinal motorium center, peripheral nerve.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2014 р.

Корсак Аліна Вадимівна - к. мед. н., асистент кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; +38 066 454-53-38; Alina.korsak@mail.ru

Чайковський Юрій Богданович - д. мед. н., професор, член кореспондент АМН України, завідувач кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; +38 098 438-49-23; yusaiko@i.ua

Чухрай Світлана Миколаївна - к. мед. н., асистент кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; +38 096 686-48-45

Ритікова Наталія Володимирівна - к. мед. н., доцент кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; +38 066 788-85-38

Маринський Георгій Сергійович - д. тех. н., провідний науковий співробітник Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України

Чернець Олександр Владиславович - к. тех. н., зав. лабораторії зварювання біологічних тканин Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України; +38 050 502-72-47

Лопаткіна Катерина Гордіївна - провідний інженер-технолог Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України; +38 095 143-68-81

Васильченко Валерій Андрійович - провідний інженер-технолог Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України; +38 067 797-51-24

Сидоренко Дмитро Федорович - провідний інженер-технолог Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України

Буряк Юрій Захарович - провідний інженер-технолог Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України

Сердюк Віктор Костянтинович - провідний інженер-технолог Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України

© Лінник О.О., Древицька Т.І., Чорний С.А., Досенко В.Є., Маньковська І.М.

УДК: 576.311.347+591.04

Лінник О.О.¹, Древицька Т.І.¹, Чорний С.А.², Досенко В.Є.¹, Маньковська І.М.¹

¹ Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України (вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024), ² Інститут молекулярної біології та генетики НАН України (вул. Заболотного, 146, м. Київ, Україна, 03680)

ВПЛИВ ДОКСОРУБІЦИНУ НА КУЛЬТУРУ ІЗОЛЬОВАНИХ НЕОНАТАЛЬНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ЩУРІВ

Резюме. В статті представлені дослідження впливу антрациклінового антибіотику доксорубіцину на клітинні та молекулярно-генетичні зміни в культурі неонатальних кардіоміоцитів щурів. Вибір цієї речовини пов'язаний з появою нових даних, щодо можливості антрациклінових антибіотиків пригнічувати зв'язок транскрипційного фактору HIF з регуляторними послідовностями в геномі і, таким чином, пригнічувати експресію генів-мішеней HIF. Крім того, показано, що речовини цього класу використовують для моделювання оксидативного стресу та кардіоміопатії *in vivo*. У роботі продемонстровано дозу залежність рівня клітинної загибелі та концентрації доксорубіцину, а також вплив змодельованого оксидативного стресу на рівень експресії генів, що кодують 1 α -субодиницю транскрипційного фактору HIF, а також його генів-мішеней TERT та PDK-1.

Ключові слова: кардіоміоцити, мітохондрії, доксорубіцин, оксидативний стрес, HIF.

Вступ

Загальновідомою є здатність протипухлинних препаратів пошкоджувати майже всі органи і тканини організму. Найчастіше при лікуванні онкологічних захворювань використовуються антрациклінові антибіотики, зокрема, доксорубіцин, який є особливо кардіотоксичним та має здатність до потенціювання і кумуляції [Zhang et al, 1996]. Це стало причиною використання доксорубіцинової моделі для відтворення оксидативного стресу *in vitro* та кардіоміопатії *in vivo* та дало можливість дослідження глибоких генетично-молекулярних механізмів впливу антрациклінових антибіотиків на мітохондріальний апарат клітин серця. Відомо, що інтеркалюючи між парами нуклеотидів, ці цитостатики порушують процеси реплікації і транскрипції нуклеїнових кислот, впливають на експресію генів та фосфорилування білків [Filyak&Stoika, 2005]. Ушкодження нуклеїнових кислот можуть спричинити також вільні радикали, що утворюються під впливом антрациклінів [Коваленко та ін., 2002]. Останніми роками інтенсивно вивчаються реакції інтенсифікації ПОЛ як найімовірніший механізм кардіотоксичної дії антрациклінів. Вільні радикали, що утворюються при застосуванні цих цитостатиків, негативно впливають на серцевий м'яз і особливо на функцію та структуру мембран кардіоміоцитів [Minnoti et al, 1996]. Особливу увагу викликають окиснювальні пошкодження мітохондрій при розвитку антрациклінових кардіоміо-

патій, що підтверджуються в багатьох дослідженнях [Montaigne et al., 2013]. Інкубація культури клітин кардіоміоцитів з доксорубіцином призводила до швидкого селективного зниження експресії кардіальних м'язово-специфічних генів, яке визначали методом Нозерн-блоттингу, що передує іншим змінам, характерним для антрациклінової кардіоміопатії [Ito et al., 1990].

Крім того, нещодавно стало відомо про можливості антрациклінових антибіотиків блокувати роботу транскрипційного фактору HIF і пригнічувати експресію HIF-залежних генів. Транскрипційний комплекс HIF (hypoxia inducible factor) - фактор, що індукується гіпоксією, вважається відповідальним за розвиток компенсаторних реакцій на нестачу кисню та мобілізацію клітинної відповіді на нього, в тому числі на підвищення продукції вільних радикалів кисню у мітохондріях [Semenza, 2011; Mankovskaya et al., 2006]. Також, нещодавно було показано, що HIF-1 грає критичну роль в регуляції продукції ROS у мітохондріях завдяки різним механізмам: прямим - регуляція біогенезу та аутофагії мітохондрій [Morten et al., 2013], перебудова патерну експресії субодиниць цитохром С оксидази [Fukuda et al., 2007], а також опосередкованим - регуляція експресії PDK-1 (кіназа піруватдегідрогенази), яка фосфорилує та інактивує піруватдегідрогеназу [Kirito et al., 2009]. Зокрема, при гіпоксично-індукованій аутофагії саме HIF-1

регулює експресію протеїна Vnр3, потенціального індуктора мітофагії [Gustafsson, 2011]. При дослідженні регуляції мітохондріального метаболізму за допомогою HIF-1 показано, що при гіпоксії та, відповідно, при збільшенні утворення ROS мітохондріями, підвищується експресія HIF-1 α та його генів-мішеней. Так, Lee із співавт. [2009] вважають, що доксорубіцин має здатність інгібувати HIF-1 опосередковані відповіді через блокування його зв'язку з ДНК шляхом пригнічення здатності гетеродимера зв'язуватись з чутливим до гіпоксії консенсусним -RCGTG-елементом регуляторних ділянок [Rapisarda & Melillo, 2012; Tanaka et al., 2012]. Отже, з одного боку, HIF-1 спричиняє розвиток клітинної адаптації до гіпоксії шляхом активного зниження споживання кисню в мітохондріях через дію PDK-1, що за гіпоксичних умов стимулює гліколітичні процеси у клітині та запускає процес аутофагії через BNIP3. З іншого боку, HIF-1 впливає на експресію miR-210, що здатна знижувати вираженість апоптозу та регулювати експресію субодиниці COX-4, пов'язану з активністю цитохром с-оксидази, продукцією АТФ, швидкістю споживання кисню та утворенням ROS у мітохондріях, тобто HIF-1 регулює гомеостатичну відповідь, яка оптимізує функцію мітохондріального дихання при зниженні PO₂ та підвищенні генерації ROS у клітинах. Інший ген-мішень HIF, теломераза (TERT), окрім загально відомих властивостей щодо подовження теломер у клітинах, що здатні до поділу, згідно сучасних даних, виконує ще і так звані неканонічні функції у клітинах, що не діляться (кардіоміоцити, нейрони) [Cataldi, 2009]. Так, Mattiussi зі співавторами [2011] показали, що теломераза сприяє підвищенню життєздатності як пухлинних, так і стовбурових клітин завдяки зниженню рівня продукції активних форм кисню, та діє як транскрипційний кофактор в Wnt- β -катеніновому шляху. Але, незважаючи на велику кількість досліджень, треба підкреслити, що при експериментальному відтворенні оксидативного стресу за допомогою доксорубіцину, молекулярно-генетичні механізми змін у мітохондріях залишаються мало дослідженими. Залишається також необхідність пошуку шляхів впливу на рівень експресії HIF та його можливих генів-мішеней для знаходження ефективних методів протекції міокарду на молекулярно-генетичному рівні при використанні антрациклінів.

Метою нашої роботи було дослідити клітинні і генетично-молекулярні ефекти дії доксорубіцину на ізольовані неонатальні кардіоміоцити.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено на ізольованих кардіоміоцитах дводенних неонатальних щурах лінії Вістар. Виділення і культивування неонатальних кардіоміоцитів здійснювалось відповідно до модифікованої методики [Surova et al., 2009]. цервікальної дислокації щури знерухомлювалися, після чого через передній поздовжній розріз грудної клітини виймалося серце та відокремлювалися шлуночки з подальшим їх відмиванням (бу-

ферний розчин: HEPES - 20, KCl - 5,4, NaCl - 116,4, глюкоза - 5,5, Na₂HPO₄ - 0,4 та K₂HPO₄ - 0,4 ммоль/л) та подрібненням. Ферментативне розщеплення проводилось у середовищі виділення, яке на основі вищезазначеного буферу містило колагеназу II типу (1,75 мг) та панкреатин (3 мг) на 5 мл розчину. Ресуспендувались клітини у живильному середовищі культивування такого складу: середовище Ігла в модифікації Дюльбекко (DMEM), середовище 199 (співвідношення DMEM/199 - 4 : 1), теляча сироватка - 8%, Na₂CO₃ - 4,2 ммоль/л, HEPES - 15 ммоль/л та антибіотики (стрептоміцин - 100 мкг/мл, гентаміцин - 0,05 мг/мл, пеніцилін - 100 ОД/мл). Підрахунок виділених клітин проводили з використанням світлової мікроскопії після фарбування 0,2% розчином трипанового синього. Культивування проводили протягом 1 доби у живильному середовищі вищезазначеного складу при 37°C у газовому середовищі, яке містило 5% CO₂ та 95% атмосферного повітря. Після 24 годин інкубації в культуру додавали відповідну дозу доксорубіцину гідрохлориду (SigmaAldrich). Для кількісної оцінки життєздатності кардіоміоцитів та функціональної спроможності мітохондрій використовували МТТ-тест (MTT Protocol, Wallertand Provost Lab), котрий базується на здатності живих клітин перетворювати блідо-жовтий водорозчинний 3-(4,5-диметилтіазолін-2)-5 дифенілтетразолійбромід (MTT) в блакитні кристали формаза (MTT-ф), нерозчинні у воді. Кількість утвореного формаза визначається колориметричним методом після його розчинення в органічних розчинниках. Клітини саджали на 96-лункові планшети (20 тисяч клітин на лунку) та інкубували з доксорубіцином гідрохлоридом (SigmaAldrich) в різних дозах для визначення рівня токсичності - 0,1; 0,5 та 1 мкМ в середовищі DMEM+199 24 години. Через добу в кожен лунку додавали по 20 мкл стокового розчину МТТ (5 мг МТТ (SigmaAldrich) на 1 мл PBS) та інкубували 4 години. Результат оцінювали шляхом вимірювання на спектрофотометрі оптичної щільності лізату в лунках, отриманого за допомогою додавання в кожен лунку по 200 мкл DMSO, на довжині хвилі 570 нм. Крім того, для підрахунку кількості живих, некротичних та апоптотичних клітин використовували методи забарвлення біс-бензімідом (Hoechst 33342) та пропідіум йодидом в концентрації 8,75 мкмоль/л та флюоресцентної мікроскопії (NikonEclipse E200, фільтр D/PI, довжина хвилі збудження 330-380 та 510-560 нм для Hoechst та пропідіум йодиду відповідно).

Клітини з чашок знімали за допомогою 0,2% розчину натрієвої солі етилендіамінотетрауксусної кислоти (pH=8.1), який містив 0,15% трипсину протягом 15 хвилин. Виділення тотальної РНК з культури неонатальних кардіоміоцитів проводили з використанням набору "Trizol RNA Prep 100" ("Isogen", Росія), який містить Trizol reagent (містить денатуруючий агент гуанідинтіоціонат і фенол) та ExtraGene E (суспензія суміші іонообмінників). Оцінку експресії мРНК генів проводили з використан-

ням напівкількісної зворотної транскрипції, використовуючи набори для синтезу кДНК, що містять зворотну транскриптазу "RevertAid H Minus M-MuLV RT" ("Fermentas", Литва). Транскрипційна суміш містила 5 мкл тотальної РНК (500 нг - 1 мкг/мкл), 1 мкл праймерів "RandomHexamer" (0,5 мкг/мкл), 20 од інгібітора рибонуклеаз, 20 мМ суміші дезоксирибонуклеотидів та 200 од зворотної транскриптази. ПЛР проводили в термоциклері "AppliedBiosystems 2700" ("PerkinElmer", США) за індивідуальними програмами для кожного гена. Для визначення експресії генів використовували метод ПЛР у реальному часі на термоциклері "7500 FastReal-Time PCR System". Для генів TERT та PDK-1 ПЛР-ампліфікацію проводили у 10 мкл SYBR Green PCR Master Mix, що містив 30 нМ кожного праймеру: PDK-1 sense 5'-CAG GGT GTG ACT GAA TAC AAG G-3', antisense 5'-GAG ATG CGA CTC ATG TAG AAC C-3', TERT sense 5'-GAT TCC CCT TCT CCT TCA CAA G-3' antisense 5'-TGAGCTCCACTGTGTGTCTC-3'. Об'єм доводили до 20 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації починалася з попередньої активації AmpliTaqGold® ДНК-полімерази протягом 10 хв. при 95°C та складалася з 50 циклів: денатурація - 95°C (15 с), приєднання праймерів та елонгація - 64°C (1 хв). Для контролю специфічності проводили стадію дисоціації - послідовне підвищення температури від 64 до 99°C із реєстрацією зниження інтенсивності флуоресценції комплексів двохланцюгових ДНК з SYBR®Green. Для визначення змін експресії гена HIF-1 α використовували систему TaqMan Gene Expression Assay. Експресію стандартизували відносно експресії гена GAPDH (набір TaqMan®Assay Reagents Rat GAPDH). Початкова денатурація при 95°C протягом 20 с, ампліфікація складалася з 65 наступних циклів: денатурація при 95°C 3 с, приєднання праймерів та елонгація - 60°C 30 с. Аналіз отриманих результатів експресії генів проводили за допомогою програмного забезпечення 7500 FastReal-time PCR Software. Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних таблиць "Microsoft® Excel 2013", а також програми Origin. Вірогідність відмінностей середніх величин ($p < 0,05$) визначали за t критерієм Стюдента.

Результати. Обговорення

Як відомо, МТТ-тест характеризує інтенсивність окисно-відновних процесів в клітинах культури і опосередковано характеризує активність біомаси. За його результатами можна зробити висновок про рівень цитотоксичності різних доз доксорубіцину (Sigma) та життєздатність кардіоміоцитів. При інкубації з доксорубіцином в дозах 0,1; 0,5 та 1,0 мкМ кількість живих клітин відносно до контролю зменшилась на $10,9 \pm 9,99\%$; $23,6 \pm 8,76\%$ та $31,5 \pm 9,86\%$ відповідно (рис. 1). Це підтвердило літературні дані щодо кардіотоксичності антрациклінів та дало можливість вибрати дозу доксорубіцину 0,5 мкМ як оптимальну для подальших досліджень.

У подальшому використовували методи флуоресцентного забарвлення та мікроскопії для визначення,

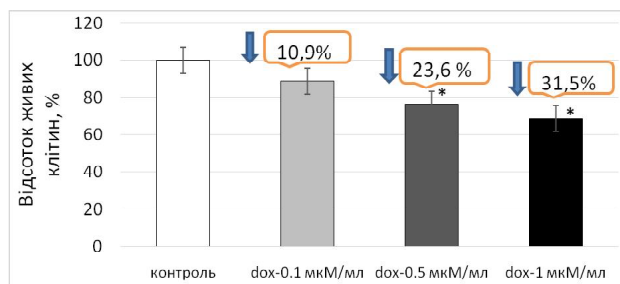


Рис. 1. Відсоток живих клітин при використанні різних доз доксорубіцину за даними МТТ-тесту.

Примітка. * - достовірні відмінності порівняно з контролем ($p < 0,05$).

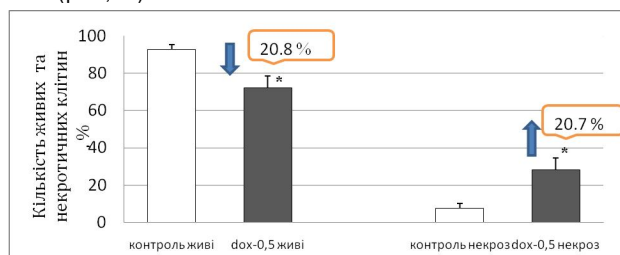


Рис. 2. Кількість живих та некротичних клітин при використанні 0,5 мкМ доксорубіцину за даними флуоресцентної мікроскопії.

Примітка. * - достовірні відмінності порівняно з контролем ($p < 0,05$).

оцінки стану та підрахунку кількості живих, некротичних та апоптотичних клітин при використанні доксорубіцину в дозі 0,5 мкМ. Після інкубації з доксорубіцином кількість живих клітин знизилась на $20,8 \pm 4,3\%$ порівняно з контролем, відповідно кількість кардіоміоцитів, що загинули шляхом некрозу, збільшилась на $20,7 \pm 4,2\%$ (рис. 2). При цьому зустрічалися лише поодинокі апоптотичні клітини, відсоток яких на графіках не відображений.

Для оцінки змін експресії ряду генів використовували метод ПЛР у реальному часі. Встановлено, що при використанні доксорубіцину в дозі 0,5 мкМ відбуваються суттєві зміни експресії мРНК TERT та PDK-1.

Так, рівень експресії мРНК HIF-1 α становив $3,6 \pm 0,7$ у.о. у контролі і $2,9 \pm 0,8$ ум.од. при використанні доксорубіцину в зазначеній концентрації, таким чином він дещо зменшувався, проте ці дані не мали вірогідного характеру (рис. 3А). В той же час, рівні експресії генів-мішеней HIF TERT та PDK-1 достовірно ($p < 0,05$) зменшувалися у 4,9 та 4 рази відповідно порівняно з контролем (рис. 3Б, В).

Таким чином, дані МТТ-тесту відображають дозозалежне збільшення рівня некротичної загибелі кардіоміоцитів. Коефіцієнт кореляції між кількістю живих клітин та дозою доксорубіцину, що додавалася в культуру, дорівнює - 0,95. Для подальших досліджень ми використовували середню дозу - 0,5 мкМ, вона вже викликала зміни, характерні для оксидативного пошкодження, але ще не призводила до суттєвої загибелі кардіоміоцитів.

Отримані нами дані дозволяють припустити, що по-

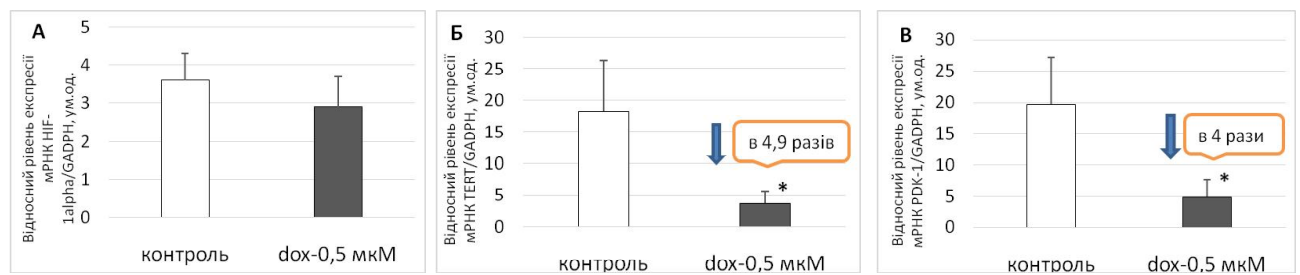


Рис. 3. Зміни експресії мРНК HIF-1 α (А), TERT (Б) та PDK-1 (В) при використанні 0,5 мкМ доксорубіцину за даними ПЛР у реальному часі.

Примітка. * - достовірні відмінності порівняно з контролем ($p < 0,05$).

гіршення життєздатності неонатальних кардіоміоцитів при використанні доксорубіцину пов'язане із зменшенням експресії як гену теломерази, так і гену PDK-1. Таке припущення базується на ряді експериментальних даних, в яких підтверджується цитопротекторні властивості як теломерази, так і PDK-1. В нашій лабораторії раніше було показано, що теломераза експресується в культурі неонатальних кардіоміоцитів і що рівень її експресії при оксидативному стресі та моделюванні аноксії-реоксигенації змінювався [Кедлян, 2013]. У свою чергу, Li зі співавторами [2013] отримали дані про те, що теломераза має нейропротекторну дію за умов кисневої та глюкозної депривації, механізми якої наразі залишаються невідомими. Однак припускають, що це пов'язано зі зниженням співвідношення Bcl-2/Bax, підсиленням продукції ROS та зниженням мітохондріального потенціалу (Ψ_m).

PDK-1 є одним із генів-мішеней HIF, який призводить до зменшення надходження пірувату в мітохондрії, тим самим протидіє зниженню ефективності електронного транспорту за гіпоксичних умов, що в іншому випадку могло б підвищити продукцію ROS [Kirito, 2009]. Так, в своїх дослідженнях Hur [2013] припускає, що PDK-1 може бути мішенню для протипухлинної терапії, оскільки вона збільшує виживання пухлинних клітин в умовах кисневої депривації, завдяки активації гліколізу.

Таким чином, наші дані певною мірою пояснюють механізми збільшення некротичної загибелі клітин при інкубації з доксорубіцином у культурі неонатальних кардіоміоцитів.

Список літератури

- Коваленко В. Н. Повреждение сердца цитостатиками / Коваленко В. Н., Калинин Н. В., Ватутин Н. Т. - Донецк : Изд-во УкрНТЭК, 2002. - 350 с.
- Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells / K. Lee, D. Qian, S. Rey [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. U S A. - 2009. - Vol. 106, №7. - P. 2353 - 8.
- Anthracycline Inhibits Recruitment of Hypoxia-inducible Transcription Factors and Suppresses Tumor Cell Migration and Cardiac Angiogenic Response in the Host / T. Tanaka, J. Yamaguchi, K. Shoji [et al.] // J. Biol. Chem. - 2012. - Vol. 287, № 42. - P. 34866 - 34882.
- Doxorubicin induced apoptosis is in spontaneously hypertensive rats, differential effects in heart, kidney and intestine and inhibition by ICR 1'187 / J. Zhang, J. R. Clark, E. H. Herman [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. - 1996. - Vol. 28. - P. 1931 - 1943.
- Doxorubicin selectively inhibition muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro / H. Ito, S. C. Milller, M. E. Billingham [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1990. - Vol. 87. - P. 4275 - 4279.
- Effect of a low dose of proteasome inhibitor on cell death and gene expression in neonatal rat cardiomyocyte cultures exposed to anoxia-reoxygenation / O. Surova, V. Nagibin, L. Tumanovskaya [et al.] // Exp. Clin. Cardiol. - 2009. - Vol. 14, № 2. - P. 57 - 61.
- Expression of pyruvate dehydrogenase kinase-1 in gastric cancer as a potential therapeutic target / H. Hur, Y. Xuan, Y. Kim [et al.] // Int. J. Oncol. - 2013 - Vol. 42, № 1 - P. 44 - 54.
- Expression of TERT mRNA and TERC changes during anoxia-reoxygenation and myocardial infarction / В. П. Кедлян, Т. І. Древицька, В. Л. Гур'янова [та ін.] // Physiology: from molecules to the body. - 2013. - P. 24 - 25.

- Expression of transcriptional factor HIF subunits in rat tissues under acute and intermittent hypoxia / I. Mankovskaya, T. Drevitskaya, V. Dosenko [et al.] // Hypoxia Med. J. Proceedings of the sixth international conference "Hypoxia in Medicine". - 2006. - Milan, Italy. 1-2: 35.
- Filyak O. S. Comparative study of ps3 expression in human carcinoma cell lines A549 and MCP7 under anticancer drug treatment / O. S. Filyak, R. S. Stoika // Укр. біох. журн. - 2005. - Т. 77, № 2. - P. 136 - 140.
- Gustafsson A. B. Bnip3 as a dual regulator of mitochondrial turnover and cell death in the myocardium / A. B. Gustafsson // *Pediatr. Cardiol.* - 2011. - Vol. 32, № 3. - P. 267 - 74.
- HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells / R. Fukuda, H. Zhang, J. W. Kim [et al.] // *Cell.* - 2007. - Vol. 129. - P. 111 - 122.
- Human telomerase represses ROS-dependent cellular responses to Tumor Necrosis Factor- α without affecting NF- κ B activation / M. Mattiussi, G. Tilman, S. Lenglez [et al.] // *Cell. Signal.* - 2012. - Vol. 24, № 3 - P. 708 - 717.
- Kirito K. HIF-1 prevents the overproduction of mitochondrial ROS after cytokine stimulation through induction of PDK-1 / K. Kirito, Y. Hu, N. Komatsu // *Cell. Cycle.* - 2009. - Vol. 8, № 17. - P. 2844 - 9.
- Mitochondrial Dysfunction as an Arrhythmogenic Substrate A Translational Proof-of-Concept Study in Patients With Metabolic Syndrome in Whom Post-Operative Atrial Fibrillation Develops / D. Montaigne, X. Marechal, P. Lefebvre [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. - Vol. 62(16). - P. 1466 - 1473.
- Morten K. J. Differential regulation of HIF-mediated pathways increases mitochondrial metabolism and ATP production in hypoxic osteoclasts / K. J. Morten, L. Badder, H. J. Knowles // *J. Pathol.* - 2013. - Vol. 229, № 5. - P. 755 - 764.
- p53 and telomerase control rat myocardial tissue response to hypoxia and ageing / A. Cataldi, S. Zara, M. Rapino [et al.] // *Eur. J. Histochem.* - 2009. - Vol. 53, № 4. - P. 209 - 216.
- Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin Pharmacologic and molecular reappraisal of anthracycline cardiotoxicity / G. Minnoti, C. Mancuso, A. Frustac [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 98. - P. 650 - 661.
- Rapisarda A. Overcoming disappointing results with antiangiogenic therapy by targeting hypoxia / A. Rapisarda, G. Melillo // *Nature Reviews Clinical. Oncology.* - 2012. - Vol. 9. - P. 378 - 390.
- Semenza G. Hypoxia-inducible factor 1: regulator of mitochondrial metabolism and mediator of ischemic preconditioning / G. Semenza // *Vascular Program.* - 2011. - Vol. 1813, № 7. - P. 1263-8.
- The neuroprotective role and mechanisms of TERT in neurons with oxygen-glucose deprivation / J. Li, Y. Qu, D. Chen [et al.] // *Neuroscience.* - 2013 - Vol. 252 - P. 346 - 58.

Линник О.А., Древицька Т.И., Черный С.А., Досенко В.Е., Маньковская И.Н.

ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА КУЛЬТУРУ ИЗОЛИРОВАННЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС

Резюме. В статье представлены исследования влияния антрациклинового антибиотика доксорубин на клеточные и молекулярно-генетические изменения в культуре неонатальных кардиомиоцитов крыс. Выбор этого вещества связан с появлением новых данных о возможности антрациклиновых антибиотиков подавлять связь транскрипционного фактора HIF с регуляторными последовательностями в геноме и, таким образом, подавлять экспрессию генов-мишеней HIF. Кроме того, показано, что вещества этого класса используют для моделирования оксидативного стресса и кардиомиопатии *in vivo*. В работе продемонстрирована дозо зависимость уровня клеточной гибели и концентрации доксорубин, а также влияние смоделированного оксидативного стресса на уровень экспрессии генов, кодирующих 1 α -субъединицу транскрипционного фактора HIF и его генов-мишеней TERT и PDK-1.

Ключевые слова: кардиомиоциты, митохондрии, доксорубин, оксидативный стресс, HIF.

Linnik O.A., Drevytska T.I., Chorny S.A., Dosenko V.Y., Mankovska I.N.

THE DOXORUBICIN EFFECT ON CULTURE OF THE ISOLATED NEONATAL CARDIAC HYSTIOCYTES RAT

Summary. This paper presents research on the impact of the anthracycline antibiotic doxorubicin on cellular, molecular and genetic changes in the culture of neonatal cardiac hystiocytes rats. The choice of this substance is associated with the emergence of new data on the possibility of anthracycline antibiotics inhibit transcription factor HIF connection with regulatory sequences in the genome and thus inhibit the expression of HIF target genes. Furthermore, we showed that this class of substances is used for the simulation of oxidative stress and cardiomyopathy *in vivo*. The paper demonstrates dose dependency between cell death and doxorubicin concentration and impact of modeled oxidative stress on the expression of genes encoding transcription factor HIF-1 α -subunit, as well as its target genes TERT and PDK-1.

Key words: cardiac hystiocytes, mitochondria, doxorubicin, oxidative stress, HIF-1.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Линник Оксана Олександрівна - аспірант Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України; +38 093 815-50-98; newmulo@gmail.com

Древицька Тетяна Ігорівна - к. біол. н., Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, ст. наук. співроб.; drevt@ukr.net

Черний Сергій Анатолійович - к. біол. н., наук. спів роб. Інституту молекулярної біології та генетики НАН України

Досенко Віктор Євгенович - д. мед. н., професор, провідний наук. співроб. Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України

Маньковська Ірина Микитівна - д. мед. н., професор, зав. відділом Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України; +38 044 256-24-91; mankovsk@biph.kiev.ua

© Михайличенко В.Ю., Естрін С.І.

УДК: 616.127-005.8-089.844-092.4/.9

Михайличенко В.Ю., Естрін С.І.

ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України" (пр. Ленінський, 47, м. Донецьк, Україна, 83045)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ ВИДІВ КЛІТИННОЇ КАРДІОМІОПЛАСТИКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Резюме. Дослідження присвячено вирішенню актуальної наукової проблеми - обґрунтуванню ефективності ізогенної клітинної кардіоміопластики при інфаркті міокарда в експерименті на підставі комплексних функціонально - морфологічних досліджень. В експерименті було проведено порівняльний аналіз ефективності застосування ембріональних, мезенхімальних та комутованих мезенхімальних стовбурових клітин, а також введення Г - КСФ. На підставі інструментального, лабораторного й морфологічного дослідження пріоритетним визначено використання внутрішньовенної трансплантації МСК ізогенних донорів. Лікувальний ефект досягнуто за рахунок стимуляції неоваскулогенезу, паракринного ефекту, зниження ПОЛ, зменшення площі рубця, підвищення ФВ й формування стійкості до стрес - навантаження в експерименті, поліпшення скорочувальної здатності серця при гострому ІМ. Одержані результати експериментальних досліджень дозволили обґрунтувати доцільність застосування аутологічної трансплантації МСК у клінічній практиці у хворих на рефрактерну стенокардію.
Ключові слова: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, клітинна кардіоміопластика, ремоделювання серця, ангіогенез.

Вступ

Сучасний розвиток біотехнології, молекулярної і клітинної біології дозволив, поряд із хімічними способами корекції метаболізму в ушкоджених клітинах, перейти до використання біологічних способів, при яких засобом відновлення функції ушкоджених органів при багатьох захворюваннях стають донорські клітини [Мойбенко, 2008].

В останнє десятиліття велика увага приділяється вже не окремим дослідженням в галузі генної і клітинної терапії захворювань, а новому напрямку, мета якого полягає у використанні природних механізмів відновлення тканин і органів - регенеративній медицині. Найважливіше завдання, що складає цей напрямок, - розробка методів відновлення кровопостачання ушкодженої тканин, без якого повноцінна регенерація неможлива [Михайличенко, 2013].

На сьогоднішній день технології дослідження стовбурових клітин (СК) вийшли на якісно новий рівень не тільки експериментальних моделей, але й варіантів їхнього клінічного застосування. Технології переносів генів, нокаутування, клонування, індукції плюрипотентності відкривають широкі можливості перед експериментальною і клінічною медициною, але вимагають уважного підходу й чіткого усвідомлення можливих ризиків [Бутенко та ін., 2011].

Багато з характеристик МСК, у тому числі здатність до диференціювання в різні клітинні типи *in vitro* та *in vivo*, роблять їх досить привабливими з погляду можливого використання для клітинної терапії цілої низки набутих або спадкоємних захворювань. Як при системному, так і при локальному введенні МСК мають здатність до хоумінгу й тривалого існування в різних органах і тканинах реципієнта [Куртова, 2006].

Кількість клінічних досліджень, що офіційно оголошуються в різних країнах миру, неухильно збільшуєть-

ся, так само як і число звітів, що свідчать про ефективність клітинної терапії при різних патологічних станах. Набагато рідше на сторінках наукових і медичних видань можна зустріти повідомлення про ускладнення або побічні ефекти застосування клітинних технологій, що вказує на необхідність подальших досліджень у цій галузі [Бокерія и др., 2006; Гринь, Михайличенко, 2014].

Таким чином, у цей час метод клітинної трансплантації розглядається більшістю дослідників як перспективний. Очевидно, у доступному для огляду майбутньому метод почне застосовуватися в клінічній практиці для поліпшення прогнозу у хворих із серцевою недостатністю (СН) різного ґенезу (ішемічна хвороба серця (ІХС), дилатаційна й ішемічна кардіоміопатія та ін.). Однак для цього в експерименті повинні бути отримані переконливі докази позитивної дії трансплантованих клітин на ушкоджений міокард і виявлені переваги дії якого-небудь певного типу клітин (наприклад, МСК) на відновлення скорочувальної функції ушкодженого міокарда. Відсутність таких даних в експерименті дозволила сформулювати мету нашого дослідження,

Мета - провести порівняльний аналіз різних методів клітинної кардіоміопластики у щурів при експериментальному інфаркті міокарда (ІМ).

Матеріали та методи

Для нашої роботи була необхідна модель із чіткою локалізацією та, за можливістю, рівною площею ураження міокарда. Модель електродеструкції міокарда не підійшла з низки причин: безпосередня дія струму спричиняла порушення ритму серця, що найчастіше призводить до летального результату; при однакових параметрах дії струму одержували абсолютні різні за глибиною і площею ділянки ушкодження; у вогнище коагуляції попадали капіляри приграничної зони. Такі ж про-

блеми низка дослідників одержали й при кріоушкодженні міокарда. Методика технічно складна, тому що треба швидко й точно нанести кріоудар, що практично неможливо. Використовуючи цей метод дослідник не може гарантувати, що кріошрам призведе до ішемії, при цьому значні ушкодження міокарда можуть спричинити патологічні побічні ефекти, які не пов'язані з ІМ. Тому необхідним умовам експерименту відповідала модель ІМ шляхом лігірування коронарної артерії.

Метод лігірування полягає в перев'язці лівої передньої низхідної артерії (LAD). LAD лігірують за допомогою одного стібка, спричиняючи ішемію, яку можна побачити практично відразу. При закритті LAD не надходить кровотік у залежну ділянку, у той час як на навколишні тканини міокарда це майже не впливає. Означена хірургічна процедура імітує патобіологічні й патологічні аспекти, що відбуваються в інфаркт-пов'язаному міокарді у людини.

Експериментальне дослідження виконувалося на тваринах інбредної лінії Вістар-Кайото. Це було пов'язане з тим, що виконувалась аlogenна трансплантація клітин, а інбредні тварини характеризуються високим ступенем гомозиготності за більшістю генів, що деякою мірою нівелювало відторгнення клітинного трансплантата й наближало до умов ауто трансплантації, як найбільш перспективного методу в клінічній практиці. Крім того, моделювання ІМ виконувалося на самках, а використовували культуру мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) самців, щоб у подальшому за Y-хромосою верифікувати трансплантовані клітини в організмі реципієнта.

Експериментальні тварини (загальною кількістю 202) утримувалися у звичайних умовах віварію ДУ "ІНВХ ім. В.К. Гусака НАМН України". Дослідження на тваринах та клінічна частина виконувалися при дотриманні міжнародних правил біоетики, запропонованих міжнародними організаціями й асоціаціями, протокол експериментального і клінічного дослідження був схвалений локальним етичним комітетом (протокол № 2 від 06.04.2012р.) і відповідає Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації 2010р. перегляду.

Експериментальне дослідження виконувалося на 122 самках - щурах і 20 самцях. Самці використовувалися нами як донори кісткового мозку трубчастих кісток, з якого у подальшому одержували клітинний трансплантат і 2 самки - щура з вагітністю до 5 доби - задля одержання ембріонів. Слід зазначити, що групу контролю склали 20 самок, на яких до моделювання ІМ і досліджували всі основні нормальні фізіологічні показники. В дослідження ввійшли 100 тварин, які були розподілені на 5 груп (по 20 щурів у кожній відповідно): 1 група контрольна - тварини, на яких була виконана модель ІМ. Ці тварини не одержували якого-небудь лікування; 2 група - тварини, яким на тлі ІМ виконували трансплантацію ембріональної культури клітин; 3 група - на

тлі ІМ виконували трансплантацію МСК; 4 група - на тлі ІМ виконували трансплантацію комітованих МСК; 5 група - на тлі ІМ виконували ін'єкцію Г-КСФ. Необхідно відзначити, що клітинну кардіоміопластику здійснювали через 1 добу після моделювання ІМ.

Надалі, за даними біохімічних досліджень, ми вивчали динаміку маркерів ушкодження міокарда, лактатного обміну, ПОЛ, вазодилаторів і вазоконстрикторів, ендотеліального фактора росту судин. За допомогою інструментальних методів дослідження вивчали скорочувальну функцію серця як за допомогою інвазивних методик, так і за допомогою УЗД. Проводили ЕКГ моніторингу щурів у спокої і при проведенні стрес-навантажень. При виведенні тварин з експерименту проводили макрометричну й мікроскопічну оцінку серцець.

Один з головних ресурсів клітин для лікування серцево - судинних захворювань - ембріональні стовбурові клітини (ЕСК), які можуть бути направлені диференційовано в клітини-попередники кардіоміоцитів і в зрілі кардіоміоцити. Однак поки ще не з'ясовано, який саме тип клітин або стадія їх диференціювання найкраще підходять для використання в терапевтичних цілях. Розв'язання цього питання ускладнюється відсутністю методів, що дозволяють оцінити безліч параметрів, що впливають на ефективність клітинної трансплантації.

Тому, у першу чергу експериментальному дослідженню підлягала культура ЕСК, які ми одержували з 5 ембріонів щурів. У другу чергу ми використовували культуру МСК, отриманих з кісткового мозку трубчастих кісток щурів-самців. Третя культура була представлена комітованими МСК (комітацію ми спричиняли застосуванням 5-азациtidіна). Отже, схема клітинної терапії виглядала таким чином: забір клітин у самців, виділення клітин, їхнє культивування, експансія (збільшення біомаси й/або спрямоване диференціювання) і трансплантація в організм реципієнта. Четверта група була представлена Г-КСФ, що є біологічним стимулятором вироблення власних СК кістковим мозком тварини.

Результати. Обговорення

Перед тим, як ми вводили трансплантат МСК, ми повинні були з'ясувати, які саме клітини одержані в результаті культивування. Першим етапом було визначення життєздатності отриманої клітинної суспензії, що досягалося шляхом застосування 0,5% розчину трипанового синього, та за 5 хвилин суспензію ретельно піпетризували, заповнювали камеру Горяєва та підраховували кількість забарвлених і незабарвлених клітин. При ушкодженні цитоплазми, тобто мертвій клітині, барвник проникав усередину. Потім ми повинні були довести, що клітини здатні ділитися й не перебувають у стані гібернації, задля чого ми використовували забарвлення РСН, специфічним барвником для клітини, що ділиться. Наступним питанням була ідентифікація МСК. За даними Jiang Y. et al. [2002] для ідентифікації щурячих МСК достатньо, щоб виконувалися наступні

вимоги: негативно - CD 45, CD 34, c-kit (CD117) і позитивно - CD 90, SSEA-1, Thy-1. При підтвердженні того, що в нас культура саме МСК, ми приступали до масштабування культури, тобто збільшення числа клітин. Потім у кількості 1млн. клітин на одну тварину виконували трансплантацію тією чи іншою методикою. При комітуванні клітинної культури МСК 5-азацитидином ми повинні були переконатися, що одержуємо культуру диференціювання у кардіоміоцитарному напрямку, тому при довгому культивуванні ми одержали клітини, які спонтанно скорочуються, що підтверджувало правильність виконання методики.

У різний термін експерименту ми проводили динамічне УЗД серця щурів, при якому виявляли: наявність систолічного стовщення ураженого сегмента міокарда при ІМ у систолу або стоншення, або взагалі відсутність. У термін від 1 місяця відзначається стоншення ураженого сегмента міокарда. Стоншений сегмент має підвищену ехогенність у порівнянні з прилягаючими сегментами внаслідок великої кількості сполучної тканини. Візуалізується порушення рухливості стінки: гіпокінезія, акінезія або дискінезія, тобто рух ураженого сегмента у систолу всередину частково знижений, відсутній або парадоксально спрямований назовні. Сегменти стінки протилежної ураженій при гострому ІМ, як правило, компенсаторно гіперкінетичні. У низки тварин з ІМ візуалізувалась аневризма лівого шлуночка (ЛШ), у вигляді випинання "мовчазної" стінки. Також відбувається значне пригнічення функції лівого шлуночка у вигляді зменшення серцевого викиду, ударного й хвильового об'єму (ХО). Причому є позитивний кореляційний зв'язок між ударним обсягом і фракція скорочення (ФС) ЛШ. За даними УЗД визначалася дилатація порожнин серця, що полягає у збільшенні кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного внутрішніх діаметрів ЛШ, що свідчило про патофізіологічні зрушення, наявні при постінфарктному ремоделюванні серця. За даними УЗД найбільш близькою до нормальних показників була група тварин із внутрішньовенним введенням культури МСК.

При проведенні макроморфометричного дослідження ми одержали наступні дані: за місяць після застосування різних способів кардіоміопластики, маса серця (HW) у групі тварин із трансплантованими МСК не відрізняється від норми й не існує відмінності у групах тварин із внутрішньовенним введенням ЕСК і підшкірним Г-КСФ. При вивченні маси ЛШ (LW), спостерігається збереження даного показника в групі із трансплантованими МСК, найбільш близький показник до норми є в групі із трансплантованими комітованими МСК, а в групах із трансплантацією ЕСК, введенням Г-КСФ і у тварин з ІМ без якого-небудь лікування відмінності в LW немає. Цікавим є той факт, що при вивченні інтегрального показника відносини LW до маси тіла (BW) тварини, ми бачимо подібну картину, у групі із трансплантацією МСК і нормою. Найбільш близьким

показником до норми є група із трансплантацією комітованих МСК, причому в групах ІМ без лікування, трансплантацією ЕСК і підшкірним введенням Г-КСФ відмінності не було ($p > 0,05$). Цікавим є також той факт, що при вивченні інтегрального показника відносини HW до BW тварин відмінності між групами не було. Це можна пояснити тим, що зменшення LW відбувається за рахунок заміни нормального міокарда рубцевою тканиною і його розтягуванням, що призводить до зниження насосної функції серця. Далі процес ремоделювання призводить до мітральної регургітації крові й збільшення обсягу лівого передсердя, а це, у свою чергу, до збільшення тиску в малому колі кровообігу. Даний патофізіологічний процес супроводжується гіпертрофією правих відділів серця, за рахунок чого HW/BW залишається незмінним (табл. 1).

Таким чином, дані макроморфометрії підтвердили результати УЗД (табл. 2), що при інфарктному ремоделюванні відбувається дилатація порожнин серця, причому спочатку лівих відділів, а потім правих, що призводило до декомпенсації серцевої недостатності й смерті тварин.

Якщо гіпертрофія ЛШ пов'язана зі збільшенням механічного навантаження на збережений міокард, то гіпертрофія правого шлуночка обумовлена легеневою гіпертензією, характерною для серцевої недостатності. Встановлено, що при ІМ, крім інших систем, відбувається активація системи ендотелін-1 (ЕТ-1). Причому, джерелом ЕТ-1 є легенева судинна система, в якій виявлене збільшення експресії ферменту і активація ЕТ-перетворюючого ензиму.

З перших годин моделювання ІМ проводились ЕКГ моніторування, що демонструвало всі ознаки ІМ у патофізіологічному розвитку: за 30 хвилин після перев'язки лівої коронарної артерії реєструвалась елевація сегмента ST-крива Парді, що свідчило про ушкодження міокарда при найгострішій стадії ІМ.

Протягом перших 2 годин формувався патологічний зубець Q, що свідчило про наявність некрозу міокарда при гострій стадії ІМ. Через 10 - 14 днів формувався негативний зубець T, а збережена елевація сегмента ST свідчила про формування гострої аневризми. Через 1 місяць після моделювання гострого ІМ на ЕКГ реєструвалося збільшення амплітуди негативного зубця T і "розширення" зубця Q, що відповідає стадії рубцювання. Слід зазначити, що за добу після моделювання ІМ, у щурів спостерігалася брадикардія, формування зубця Q і зберігалася елевація сегмента ST, що свідчило про наявність некрозу при розповсюдженому трансмуральному ІМ. Надалі при ЕКГ моніторуванні відзначалися різні порушення ритму у вигляді: шлуночкових монотопних екстрасистолій, шлуночкових і надшлуночкових екстрасистолій з наступним розвитком АВ-блокад типу Мобіц 1.

Цікавим є факт про аритмогенність культури ЕСК. У літературі зустрічаються абсолютно протилежні думки,

Таблиця 1. Морфометричні показники серця щура.

Показник	Група					
	Контроль	1	2	3	4	5
BW (г)	302,4±13,2	301,5±12,8	299±15,9	300±14,2	303,9±14,6	303,2±12,4
HW (г)	1,064±0,025	1,029±0,012	1,039±0,015	1,054±0,02	1,045±0,02	1,039±0,013
LW (г)	0,62±0,05	0,48±0,018	0,49±0,017	0,6±0,05	0,56±0,024	0,49±0,019
HW/BW (г/г)	0,354±0,019	0,345±0,021	0,354±0,02	0,355±0,02	0,354±0,019	0,349±0,018
LW/BW (г/г)	0,2±0,02	0,16±0,01	0,16±0,01	0,2±0,02	0,18±0,01	0,16±0,01

Таблиця 2. Ультразвукові показники функціонування серця у щурів.

Показник	Група					
	Контроль	1	2	3	4	5
LVIDd, mm	6,16±0,12	7,19±0,16	6,68±0,18	6,18±0,11	6,29±0,15	6,79±0,16
LVIDs, mm	2,82±0,18	3,82±0,11	3,53±0,14	2,85±0,14	2,91±0,12	3,51±0,14
FS, %	45,3±1,7	26,8±0,8	27,7±0,6	45,0±0,9	43,7±0,11	28,8±0,8
EF, %	76,9±2,5	55,3±3,4	56,4±4,6	75,8±3,2	71,9±2,7	56,7±4,1
SV, ml	0,25±0,08	0,13±0,03	0,14±0,04	0,24±0,07	0,23±0,03	0,14±0,03

Примітки: статистична вірогідність показників наведена у тексті. LVIDd - end-diastolic left ventricular internal dimensions (кінцевий діастолічний внутрішній діаметр лівого шлуночка); LVIDs - end-systolic left ventricular internal dimensions (кінцевий систолічний внутрішній діаметр лівого шлуночка); FS - fractional shortening (ФС - фракція скорочення); EF - ejection fraction (ФВ - фракція викиду); SV - stroke volume (УО - ударний обсяг).

хоча більшість авторів дотримується точки зору щодо аритмогенності культури. У наших дослідженнях у щурів із трансплантацією ЕСК у низки тварин ми одержали пароксизм нестійкої шлуночкової тахікардії, поєднання шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, пароксизм надшлуночкової екстрасистолії, що не спостерігалось в групах із трансплантацією інших культур. У групі із введенням Г-КСФ майже у всіх тварин відзначався пароксизм фібриляцій передсердь. При вивченні хронотропної функції серця у спокої та при застосуванні стрес-навантаження ізопропілнорадреналіном, ми продемонстрували, що найбільш швидке відновлення реакції серця на стрес, що виявлялося в нормалізації як хронотропної відповіді на введення ізопропілнорадреналіну, так і часу стабілізації, було у групі із трансплантацією МСК.

При морфологічному дослідженні ми досліджували 4 найбільш популярних варіанти клітинної кардіоміопластики, а саме: трансплантація ЕСК, МСК, комітованих МСК, а також введення Г-КСФ. Найгірші результати ми одержали при трансплантації ЕСК і введення Г-КСФ. Несподіваним результатом від ЕСК був очевидно через відсутність цілеспрямованої дії клітин, тобто відсутність або слабку виразність роумінг - ефекту. Незважаючи на те, що в порівнянні із МСК, вони менш диференційовані, проте ми не одержали від їхнього застосування позитивного результату. У порівнянні з моделлю ІМ, площа інфаркту трохи зменшилася, так само незначно було менше питомого обсягу сполучної тканини, хоча була вищою кількість судин, що не відбилося на відсотку збережених м'язових волокон. Застосування Г-КСФ привело до зменшення зони інфаркту й питомого об-

сягу сполучнотканинного компонента рубця, що формується, значно збільшилася середня кількість судин, що привело до незначного збільшення відсотка збережених м'язових волокон. Значний позитивний ефект трансплантації клітин був від МСК і комітованих МСК. В обох випадках відзначалося значне зменшення обсягу інфарктованої ділянки міокарда, питомого обсягу сполучнотканинного компонента, значно збільшилась середня кількість судин і відсоток збережених міоцитів, по перерахованих параметрах немає достовірної відмінності між двома видами. Однак середня кількість судин на 100 000 мкм² продемонструвала значну перевагу трансплантації МСК - 68,2 проти 49,35 (p<0,01). Це можливо пов'язане із переддиференціюванням МСК у кардіоміоцитарному напрямку, що менш ефективно стимулює неоангіогенез, у порівнянні з некомітованими МСК (табл. 3, рис. 1).

Виходячи з викладеного вище, стає очевидним, що застосування МСК при гострому ІМ є перспективним напрямком сучасної медицини. МСК кісткового мозку виступають у ролі індукторів процесів регенерації при ремоделюванні ушкодженого міокарда, забезпечуючи репаративний морфогенез і підвищення адаптаційних резервів збереженого міокарда. Роль МСК полягає не тільки в стимуляції ангіогенезу, тому що в групі із введенням Г-КСФ останній був також присутній, однак значних морфологічних змін у порівнянні із групою ІМ без лікування не було. Таким чином, підвищенню ефективності репаративного морфогенезу міокарда сприяє продукція МСК неспецифічних і тканиннотспецифічних регуляторних пептидів, дія яких спрямована на оптимізацію функціонування збереженого життєздатного міо-

Таблиця 3. Морфометричний аналіз результатів трансплантації МСК.

Середнє по групах	ІМ	Трансплантація МСК
Питомий обсяг ділянки інфаркту від вихідної тканини, %	65,83	24,02***
SD	8,21	1,04
Питомий обсяг сполучної тканини, включаючи судини, %	33,78	17,73**
SD	1,72	5,69
Питомий обсяг судин, %	6,32	9,42*
SD	0,16	3,33
Питома кількість судин на 100000 мкм ²	10,21	68,20***
SD	1,26	4,64
% збережених м'язових волокон (від вихідного)	15,90	45,04**
SD	0,28	9,81

Примітки: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

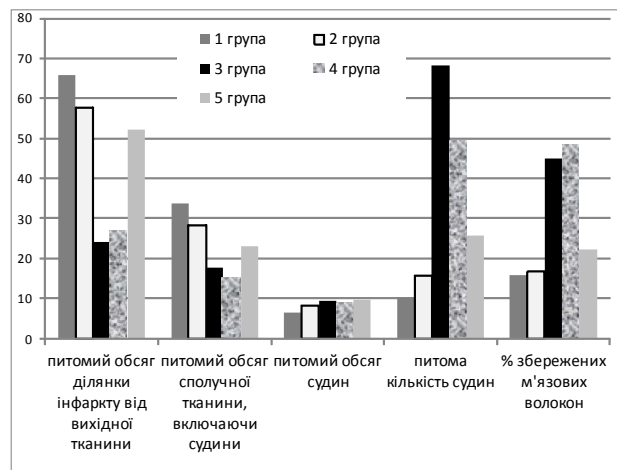


Рис. 1. Зведена таблиця морфометричних показників в 1 частині дослідження.

карда й на зменшення обсягів вторинного ураження міокарда. Прекультивовані естромальні фракції МСК кісткового мозку для індукування репаративної регенерації міокарда вимагають матеріальних і часових витрат, а також з огляду на незначну відмінність постресплантаційного ефекту в порівнянні із трансплантацією МСК, доцільність комітації є сумнівною.

При утворенні великого ІМ, відбувається руйнування мембран кардіоміоцитів й активація ПОЛ, що позначається у підвищенні ТБК-активних продуктів. Ми досліджували первинні й вторинні продукти ПОЛ у цитоплазмі та мітохондрії кардіоміоцитів і продемонстрували високу інтенсифікацію кардіоміоцитарного ПОЛ в групі з ІМ і мінімально виражену в групі із трансплантацією МСК. Таким чином, трансплантація МСК значно знижує концентрацію ТБК-активних продуктів. При вивченні антиоксидантної системи, ми бачимо, що при ІМ значно підвищується гаптоглобін, хоча в групі із трансплантацією МСК це менш виражено, можливо, через змен-

шення альтерації міокарда, спричиненої ішемією. Проте значне підвищення церулоплазміну в групі ІМ+трансплантація МСК свідчить про стимуляцію трансплантованими МСК факторів природної антиоксидантної системи.

Нами була вивчена зміна концентрації АСТ, МВ-КК і лактатдегідрогеназа (ЛДГ) і ми одержали наступні дані. При великому ІМ відбувається підвищення МВ-КК і АСТ, але за чутливістю щодо розмірів КК-МВ є більше прогностичним, ніж АСТ, що просто підтверджує наявність ІМ. Кардіоміопластика МСК надає позитивний метаболічний ефект у вигляді підвищення активності ЛДГ і аденосиндезаміназа (АДА) при ІМ, що побічно свідчить про підвищення рівня енергостворюючих фосфатів у клітині.

Далі ми вивчили концентрацію вазодилататора - оксиду азоту й вазоконстриктора - ЕТ-1, а також рівень ендотеліального фактора росту судин. Установили, що в термін від 1 години до 7 днів йде значне збільшення концентрації оксиду азоту в сироватці крові тварин з ІМ у порівнянні з нормою. Причому підвищений вміст оксиду азоту спостерігається до 6 місяців. Така ж тенденція спостерігається й при вивченні вмісту VEGF. Цікавим є факт, що його концентрація в сироватці крові значно підвищилася у тварин із трансплантацією МСК у порівнянні з 1 до 7 доби й залишається підвищеною до кінця дослідження. Протилежна картина спостерігається при вивченні вмісту антагоніста попередніх біологічно активних речовин - ЕТ-1. Концентрація останнього зростає до 6 годин після моделювання ІМ з наступною трансплантацією МСК, потім поступово знижується і нормалізується до 1 місяця. При ІМ без лікування спостерігається його значний підвищений вміст до кінця 1 доби після ІМ і значно вищий до кінця дослідження. Таким чином, ми бачимо, що трансплантація МСК спонукує до підвищеного вироблення ендотеліального фактора росту судин, що, у свою чергу, зумовлює значну стимуляцію ангиогенезу. Це підтверджено морфометричними дослідженнями у вигляді збільшення кількості молодих судин на одиницю площі міокарда, зменшення площі інфаркту й збереження м'язових волокон. Паралельно із цим відбувається тривале й інтенсивне вироблення оксиду азоту, пригнічення утворення ЕТ-1, що, у свою чергу, спричиняє вазодилатацію та призводить до поліпшення кровопостачання міокарда.

До того ж, існують експериментальні роботи, присвячені вивченню зв'язку ендотеліальної дисфункції з розвитком шлуночкових аритмій. Насамперед, розглядається гіпотеза про аритмогенний ефект ЕТ-1, що має виразні вазоконстрикторні властивості. Можливо, аритмогенна дія ЕТ-1 заснована на подовженні або збільшенні дисперсії монофазної частини потенціалу дії, подовженні інтервалу QT, розвитку ранніх постдеполяризацій, ацидозу й посиленні клітинного ушкодження.

Трансплантація МСК при експериментальному ІМ у щурів зумовлює зменшення зони ІМ у 3 рази, при цьому сполучнотканинний компонент зони інфаркту змен-

шився у 1,9 разів, за рахунок збільшення кількості судин у 6 разів і збереження м'язових волокон у 2,6 разів більше, ніж у тварин з ІМ без лікування.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Незважаючи на великий арсенал клітинних культур і цитокінів, питання про безпеку й ефективність застосування всіх видів клітинної кардіоміопластики залишається відкритим. У наших дослідженнях ми продемонстрували основні патофізіологічні механізми розвитку інфаркту міокарда у щурів, зміни як у скорочувальній і хронотропній функціях, так і порушення в системі ПОЛ, ангиогенезу. Трансплантація культури ЕСК при ІМ у щурів призвела до низки негативних реакцій у вигляді життєнебезпечних аритмій, відсутності чітких критеріїв ефективності у вигляді поліпшення скорочувальної і хронотропної функції серця, а також утворення кістково-хрящових структур у серці реципієнта після пересаджування. Наші дані збігаються з результатами

світової літератури, що дозволяє рекомендувати утриматися застосування даного виду клітинної кардіоміопластики в клініці.

2. Застосування Г-КСФ, на що багато дослідників сподівалися, не дало у нашому експерименті очікуваних результатів. Незважаючи на те, що застосування Г-КСФ у клініці є елементарним (проста ін'єкція), і повинно було б привести до поліпшення морфофункціонального стану серця після інфаркту за рахунок стимуляції власного пула СК організму, воно не спричинило позитивних зрушень у досліджуваних показниках на тлі ІМ.

3. Комітовані МСК і МСК виявилися найефективнішими в нашому експерименті, але, на жаль, перші багато в чому програють простим МСК і необхідно ще враховувати більш коштовне їхнє виготовлення.

Перспектива подальшого вивчення клітинної кардіоміопластики заключається в можливості застосування даної методики регенерації міокарду у клінічній практиці з вивченням оптимальних способів введення клітинного матеріалу.

Михайличенко В.Ю., Естрин С.И.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КЛЕТОЧНОЙ КАРДИОМИОПЛАСТИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Резюме. Исследование посвящено решению актуальной научной проблемы - обоснованию эффективности изогенной клеточной кардиомиопластики при инфаркте миокарда в эксперименте. В эксперименте был проведен сравнительный анализ применения эмбриональных, мезенхимальных и комитированных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), а также введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Было показано, что по эффективности наиболее перспективным является применение МСК. На основании инструментального, лабораторного и морфологического исследования приоритетным было доказано использование внутривенной трансплантации МСК изогенных доноров. Лечебный эффект достигнут за счет стимуляции неоваскулогенеза, паракринного эффекта, снижение ПОЛ, уменьшение площади рубца, повышение ФВ и формирование устойчивости до стресс-нагрузочных проб в эксперименте, улучшение сократительной способности сердца при остром ИМ. Полученные результаты экспериментальных исследований позволило обосновать целесообразность применения аутологичной трансплантации МСК в клинической практике у больных с рефрактерной стенокардией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, клеточная кардиомиопластика, ремоделирование сердца, ангиогенез.

Mikhailichenko V.Y., Estrin S.I.

THE COMPARATIVE ANALYSIS DIFFERENT TYPES OF CELLULAR KARDIOMIOPLASTIKA AT THE EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

Summary. The investigation is devoted to solving the urgent scientific problems - to a substantiation of efficiency of the isogenic cellular cardiomyoplasty with myocardial infarction in the experiment and the possibility of its application in clinical practice. In the experiment was carried out the comparative analysis of the application of the embryonic, mesenchymal and committed mesenchymal stem cells, and also the introduction of the granulocytic colony-stimulating factor. It was shown that the efficiency is the most promising application of mesenchymal stem cells. According to morphological researches it is shown that the best way of delivery of a cellular transplant is the intravenous way of introduction. Subsequently it was carried out a morphofunctional study of the most effective time of the introduction of transplant after the modeling of myocardial infarction. It is proved that the less time has passed from the modeling moment, the more effective the action of transplant on the remodeling of heart. The experimental results allowed substantiating use of autologous stem cells for transplantation in clinical practice in patients with refractory angina pectoris.

Key words: coronary artery disease, myocardial infarction, cellular cardiomyoplasty, remodeling of the heart, angiogenesis.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2014 р.

Михайліченко Вячеслав Юрійович - д. мед. н., с.н.с., вчений секретар ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України"; +38 050 981-18-00; pancreas1978@mail.ru

Естрін Сергій Ігорович - к. мед. н., с.н.с., лікар-кардіохірург відділу невідкладної і відновної кардіохірургії ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України"; +38 099 374-25-51; pancreas1978@mail.ru

© Муратова Т.М., Годован В.В., Полясний В.О.

УДК: 616.831.31-009.24

Муратова Т.М., Годован В.В., Полясний В.О.

Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної фармакології (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

ОПІАТНІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЕФЕКТІВ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ НА СПОНТАННУ ТА ВИКЛИКАНУ РУХОВУ АКТИВНІСТЬ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ

Резюме. У щурів лінії Вістар відтворювали кіндлінговий синдром шляхом в/очер. застосування коразолу в підпороговій дозі (25,0 мг/кг, в/очер.) протягом трьох тижнів. Через 24 год. з моменту його відтворення в тесті відкритого поля спостерігалась редукція досліджуваних показників рухової активності, яка блокувалась під впливом налоксону (10,0 мг/кг, в/очер). Леветирацетам (200,0 мг/кг, в/очер.) знижував число епізодів грумінгу у кіндлінгових щурів і цей ефект усувався на тлі використання налоксону. Позо-тонічні реакції у кіндлінгових щурів характеризувались превалюванням опіоїд-детермінованих проявів і під впливом леветирацетаму спостерігалось збільшення числа щурів з екзофтальмом (до 66,7%), високим тонусом хвоста та здатністю утримувати позу "місток" (до 86,7%). Вказані ефекти леветирацетаму блокувались налоксоном (10,0 мг/кг, в/очер.).

Ключові слова: хімічний кіндлінг, леветирацетам, поведінка щурів.

Вступ

Хімічний кіндлінг, як модель хронічної епілептичної активності, відрізняється зростаючими за інтенсивністю судомними проявами, що спостерігаються на протязі повторних введень підпорогових доз епілептогену, дозволяє відтворювати між нападами порушення поведінки [Годлевський, 2006; Шандра, 1999]. Протиепілептичні препарати здатні викликати впливи, які розвиваються в тому числі за рахунок модуляції активності ендогенної опіатергічної системи, активність якої є патогенетичним механізмом формування міжнападкових поведінкових порушень при хімічному кіндлінзі [Шандра, 1999]. До останнього часу не досліджено участі опіатергічних систем мозку у розвитку коригуючих впливів леветирацетаму (ЛВР) при епілептичному синдромі [Tomich, 2013]. Разом з тим, подібні дослідження є доцільними, так як препарат має протибольові властивості, а також є ефективним за умов виникнення абстинентних проявів [Meador, 2011].

Тому метою роботи було вивчення особливостей рухової активності щурів у відкритому полі, позо-тонічних реакцій у щурів з коразоловим кіндлінгом за умов використання ЛВР. Другим завданням було дослідження особливостей впливу ЛВР у відношенні до рухових реакцій експериментальних тварин за умов блокування опіатних рецепторів налоксоном.

Матеріали та методи

Дослідження виконані за умов гострого експерименту на 74 щурах лінії Вістар масою від 180 до 270г, у відповідності до вимог GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Результати досліджень було схвалено комісією ОНМедУ з біоетики проведення експериментальних досліджень.

Кіндлінг викликали за допомогою повторних однократних щодобових введень субконвульсивної дози коразолу (25,0 мг/кг, в/очер.) протягом трьох тижнів [Шандра, 1999]. У подальших дослідженнях спостерігали щурів,

у яких останні три ін'єкції коразолу викликали генералізовані судомні напади. Щурів спостерігали через 24 год. з моменту останнього застосування коразолу.

Щурів після 5-хв. адаптації висаджували в центрі "відкритого поля", після чого визначали показники поведінки протягом 2,0 хв. безперервного спостереження [Годлевський, 2006]. Дослідження позо-тонічних рухових реакцій здійснювали за методикою M. Myslobodsky et al. [1981].

ЛВР (UCB, Бельгія), вводили в/очер. в дозах 50,0 та 200,0 мг/кг за 30 хв. до спостереження поведінкових реакцій. Щурам групи контролю за аналогічних умов в/очер. застосовували розчин "Твін-80". Налоксон ("Dupont", США) вводили в дозі 1,0 і 10,0 мг/кг, в/очер. за 10 хв. до ЛВР. Щурам групи контролю за аналогічних умов в/очер. застосовували 0,9% розчин NaCl.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням методу one-way ANOVA та критерію Newman-Keuls.

Результати. Обговорення

У щурів зі сформованим кіндлінгом спостерігалось виразне зниження числа пересічених квадратів - центральних в 3,6 рази, загального числа - на 39,4% ($p < 0,05$) (табл. 1). Крім того, реєструвалось зниження числа стійок - без опори в 3,8 рази, стійок з опорою на стінку поля - в 4,3 рази ($p < 0,05$). Спостерігалась тенденція до зниження решти показників, яка, однак, не досягала ступеню достовірних відмінностей ($p > 0,05$).

Під впливом застосування ЛВР в дозі 50,0 мг/кг, в/очер. досліджувані показники не відрізнялись від таких в групі кіндлінгових щурів ($p > 0,05$) (табл. 1). Під впливом ЛВР, який застосовували в дозі 200,0 мг/кг, в/очер. спостерігалось зниження числа пересічених квадратів порівняно до показників в групі контролю - центральних на 45,0% ($p < 0,05$), та загального числа пересічених квадратів на 22,3% ($p > 0,05$). При цьому також реєстру-

Таблиця 1. Вплив леветірацетаму на рухову активність інтактних та кіндлінгових щурів у тесті відкритого поля (M+m).

№ п/п	Пересічені центральні квадрати	Загальне число пересічених квадратів	Сійки без опори	Сійки з опорою	Заглядання в отвори підлоги	Грумінг	Уринації	Дефекації
1	4,0+ 0,6	19,3+2,4	2,3+0,4	4,3+0,6	2,4+0,4	3,2+0,6	2,4+0,3	1,5+0,4
2	1,1+0,3*	11,7+1,7*	0,6+0,3*	1,0+0,3*	1,0+0,4	2,0+0,3	1,5+0,2	1,1+0,4
3	1,3+0,3*	12,5+1,5*	0,8+ 0,3*	1,3+0,5*	1,2+0,4	1,8+0,5	2,1+0,4	1,3+0,3
4	2,2+0,4*	15,0+1,4	1,2+0,3*	1,7+0,5*	1,5+0,4	1,1+0,3#	1,1+0,4	1,1+0,3
5	6,8+0,77#	27,2+2,0#*	5,2+0,6#	7,2+0,7#	3,7+0,6#	3,3+0,6	2,0+0,5	2,0+0,5
6	5,6+0,8#	25,3+2,2#	4,3+0,6#	3,3+0,4#	3,1+0,6#	2,8+0,5	2,7+0,4	2,3+0,7

Примітки: 1 - контроль (інтактні щури); 2 - 24 год. з моменту відтворення коразолового кіндлінгу; 3 і 4 - введення леветірацетаму (50,0 і 200,0 мг/кг, в/очер. відповідно); 5 - введення налоксону в дозі 10,0 мг/кг, в/очер.; 6 - застосування налоксону (10,0 мг/кг, в/очер.) і леветірацетаму (200,0 мг/кг, в/очер.); * - $p < 0,05$ - щодо показників у групі контролю; # - $p < 0,05$ - порівняно до показників у групі щурів з коразоловим кіндлінгом (метод ANOVA+ Newman-Keuls тест).

валось зниження числа вертикальних сійок без опори - на 47,8% ($p < 0,05$), в той час як число вертикальних сійок з опорою було зниженим в 2,5 рази ($p < 0,05$). Крім того, число епізодів грумінгу було нижчим від такого у щурів групи контролю в 2,9 рази ($p < 0,05$). При цьому число епізодів грумінгу було в 1,8 рази меншим порівняно до такого, яке реєструвалось у кіндлінгових щурів за відсутності лікування ($p < 0,05$).

Застосування налоксону в дозі 10,0 мг/кг, в/очер. супроводжувалось зростанням числа пересічених центральних квадратів порівняно до такого у кіндлінгових щурів - на 70,0%, загального числа пересічених квадратів - в 2,3 рази ($p < 0,05$). Також зростало число вертикальних сійок без опори - в 8,7 рази, число сійок з опорою - в 7,2 рази ($p < 0,05$). Збільшувалось число зазирань тварин в отвори підлоги - в 3,7 рази ($p < 0,05$) (табл. 1).

У групі щурів з використанням ЛВР (200,0 мг/кг, в/очер.) на тлі введення налоксону (10,0 мг/кг, в/очер.) досліджувані показники не відрізнялись від таких в групі контролю ($p > 0,05$). При цьому величина більшості показників, за винятком числа епізодів грумінгу, уринацій та дефекацій достовірно перевищувало показники, які реєструвались у кіндлінгових щурів за відсутності лікування ($p < 0,05$) (табл. 1).

Приймаючи до уваги відносно незначну виразність змін у щурів за умов застосування ЛВР в низькій дозі (50,0 мг/кг), динаміку позо - тонічних реакцій у щурів вивчали при введенні препарату у вищій із досліджуваних доз (200,0 мг/кг, в/очер.) (табл. 2).

У щурів із сформованим кіндлінгом, на відміну від інтактних щурів, у 20% тварин кінцівки були розташовані під тулубом, спостерігалась експлозивність (20,0%), рефлекс прийняття вертикальної пози та рогівковий рефлекс були порушеними у 28,0% щурів (табл. 2). Крім того, у 32,0% тварин спостерігався екзофтальм, а у 68,0% при піднятті за хвіст задні кінцівки були приведені, в той час як у 55,0% щурів групи контролю кінцівки були відведені. У 76,0% кіндлінгових щурів спостерігався гіпертонус хвоста, зменшувалось число тварин, які утримувались на верхівці стрижня та захоплювали передніми

кінцівками олівець (відповідно до 48,0% і 44,0%). Позу "місток" утримувало 72,0% кіндлінгових щурів.

Під впливом ЛВР спостерігалось зменшення числа щурів, у яких кінцівки були розташовані під тулубом - до 6,7%. В той же час рогівковий рефлекс і рефлекс прийняття вертикальної пози були порушеними у 13,3%, а експлозивність реєструвалась у 20,0% щурів (табл. 2). У більшій частині щурів спостерігався екзофтальм (66,7%), а також реєструвався високий тонус хвоста (86,7%). Позу "місток" утримувало 86,7% щурів, а захват передніми кінцівками та утримання на стрижні демонструвало відповідно 40,0% та 46,7% тварин. При цьому виразність больових реакцій у щурів зменшувалась на 27,2% порівняно до показників у кіндлінгових щурів без лікування ($p > 0,05$).

На тлі застосування налоксону (10,0 мг/кг, в/очер.) реєструвалось зменшення проявів симптому відведення кінцівок, що реєструвалось у 16,7% щурів (табл. 2). Крім того, у 8,3% щурів реєструвався екзофтальм, підвищувався показник виразності больових реакцій у відповідь на затискання хвоста корнцангом - в 2,45 рази порівняно до показника у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$). Високий тонус хвоста та здатність утримувати позу "місток" демонстрували відповідно 8,3% та 33,3% тварин. Введення ЛВР (200,0 мг/кг, в/очер.) на тлі застосування налоксону (10,0 мг/кг, в/очер.) не змінювало досліджувані показники позо-тонічних реакцій тварин порівняно до таких у групі контролю та порівняно до показників у групі кіндлінгових щурів, яким застосовували один тільки налоксон ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таким чином, отримані результати свідчать про блокування налоксоном впливу ЛВР на прояви кіндлінг - індукованих порушень рухової активності щурів, а саме, компонентів позо - тонічних реакцій. При цьому доза налоксону, яка була використана, є достатньо значною і в подібній дозі вплив препарату визначається блокуванням капта-опіатних рецепторів [Caldecott-Hazard, 1987].

Слід підкреслити, що активація ендогенної оплатної системи, як результат формування коразолового кіндлінга, визначалась у вигляді змін структури позо -

Таблиця 2. Вплив леветірацетаму і налоксону на позо-тонічні реакції у кіндлінгових щурів (за Myslobodsky M. et al., 1981).

	Число щурів	Досліджувані показники										
		Положення передніх кінцівок	Рефлекс повертання	Експлозивність	Очні симптоми	Роговий рефлекс порушений	Положення задніх кінцівок при піднятті за хвіст	Тонус хвоста	Больовий рефлекс (бали)	Поза "місток"	Утримання на стрижні	Захват передніми кінцівками
Контроль (інтактні щури з введенням розчину NaCl)	20	Розставлені, n= 4	0	0	0	0	Відведені, 11	Не змінений, 20	2,2+ 0,1	18	20	19
Кіндлінг	25	Під тулубом, n=5	7	5	Екзофтальм, 8	7	Приведені, 17	Підвищений, 19	1,1+ 0,2*	18	12	11
Леветірацетам (50,0 мг/кг, в/очер)	15	Під тулубом, n= 1	2	3	Екзофтальм, 10	2	Приведені, 7, відведені, 2	Підвищений, 13	0,8+0,2	13	6	7
Налоксон (10,0 мг/кг, в/очер)	12	Розставлені, 2, під тулубом, 2	0	2	Екзофтальм, 2	0	Відведені, 2	Підвищений, 1	2,7+ 0,2#	4	5	6
Налоксон (10,0 мг/кг) + леветірацетам (50,0 мг/кг)	12	Розставлені, 2, під тулубом, 3	1	1	Екзофтальм, 3	0	Приведені, 1	Підвищений, 1	2,3+ 0,2#	5	6	7

Примітка: * - $p < 0,05$ - порівняно до показників у групі контролю; # - $p < 0,05$ щодо показників у групі щурів з коразоловим кіндлінгом (метод ANOVA+ Newman-Keuls тест).

тонічних реакцій, серед яких переважали симптоми опіатергічної природи. Так, у щурів спостерігалось виразне підвищення порогу больової чутливості в тесті прищиплення хвоста корнцангом, розвиток екзофтальма, експлозивності, характерне приведення кінцівок, зміни тонуусу окремих груп м'язів. Вказані зміни блокувались під впливом налоксону, який застосовували в дозі 10,0 мг/кг, що свідчить про патогенетичну роль активації каппа-опіатних рецепторів у їх формуванні.

Отримані результати свідчать про те, що ЛВР не викликає суттєвого впливу на поведінку щурів в тесті відкритого поля, окремі прояви якого також можуть бути детермінованими високим тонусом ендogenous опіатної системи [Шандра, 1999]. Більше того, число епізодів грумінгу, які мали тенденцію до зниження у кіндлінгових щурів, досягало рівня достовірних відмінностей на тлі застосування ЛВР. У той же час, у відношенні до позо-тонічних поведінкових компонентів дія ЛВР носила чіткий блокуючий опіатергічні прояви характер. Подібні відмінності можуть бути обумовлені як участю

різних типів рецепторів опіатергічної системи у формуванні поведінкових реакцій, так і особливостями впливів ЛВР, який може забезпечувати ефекти в тому числі шляхом модуляції системи прозапальних цитокінів [Navarro, 2013].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Формування коразолового кіндлінгу пов'язане з активацією поведінкових реакцій, в основі розвитку яких є підвищення тонуусу ендogenous опіатергічної системи.

2. ЛВР в тесті позо - тонічних реакцій у кіндлінгових тварин викликає зниження виразності опіатергічних компонентів і цей ефект блокується застосуванням налоксону в дозі 10,0 мг/кг, в/очер.

У подальшому передбачається дослідження можливості корекції поведінкових порушень у пацієнтів, які страждають на епілепсію шляхом застосування ЛВР у поєднанні з модуляцією функціонального стану ендogenous опіатергічної системи.

Список літератури

- Годлевський Л. С. Нейроімунологічні механізми контролю збудливості головного мозку / Л. С. Годлевський, О. М. Ненова // Досягнення біології та медицини. - 2006. - № 1. - С. 75 - 92.
- Шандра А. А. Кіндлінг как модель епилептической активности / Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. - Одесса : Астропринт, 1999. - 276 с.
- Analgesic activity of piracetam: effect on cytokine production and oxidative stress / S. A. Navarro, K. G. Serafim, S. S. Mizokami [et al.] // Pharmacol. Biochem. Behav. - 2013. - Vol. 105. - P. 183 - 192.
- Caldecott-Hazard S. Limbic postictal events: anatomical substrate and opioid receptors involvement / S. Caldecott-Hazard, J. Engel // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. - 1987. - Vol. 11. - P. 389 - 418.
- Myslobodsky M. Convulsive-specific architecture of the postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. - 1981. - Vol. 27, № 5. - P. 559 - 568.
- Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam / K. J. Meador, A. Gevins, P. T. Leese [et al.] // Epilepsia. - 2011. - Vol. 52, № 2. - P. 264 - 272.
- Tomich M. A. Levetiracetam interacts synergistically with nonsteroidal analgesics and caffeine to produce antihyperalgesia in rats/ M. A. Tomich, A. M. Micov, R. M. Stepanovic-Petrovic // The Journal of Pain. - 2013. - Vol. 14, № 1. - P. 1371 - 1382.

Муратова Т.Н., Годован В.В., Полясний В.А.

ОПИАТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА НА СПОНТАННУЮ И ВЫЗВАННУЮ ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ У КИНДЛИНГОВЫХ КРЫС

Резюме. У крыс линии Вистар моделировали киндлинговый синдром с помощью в/бр. применения коразола в подпорого-

вой дозе (25,0 мг/кг, в/бр) на протяжении трех недель. Через 24 ч. с момента его создания в открытом поле наблюдалось снижение исследуемых показателей двигательной активности, которое блокировалось применением налоксона (10,0 мг/кг, в/бр). Леветирацетам (200,0 мг/кг, в/бр) снижал число эпизодов груминга у киндлинговых крыс и этот эффект устранялся на фоне применения налоксона. Позно-тонические реакции у киндлинговых крыс характеризовались превалированием опиоид-детерминированных проявлений и под влиянием леветирацетама наблюдалось увеличение числа крыс с экзофтальмом (до 66,7%), высоким тонусом хвоста и способностью. Удерживать позу "мостик" (до 86,7%). Эти эффекты леветирацетама блокировались налоксоном (10,0 мг/кг, в/бр).

Ключевые слова: химический киндлинг, леветирацетам, поведение крыс.

Muratova T.N., Godovan V.V., Polyasny V.A.

OPIATE MECHANISMS OF LEVETIRACTEAM ACTION UPON SPONTANEOUS AND INDUCED LOCOMOTOR ACTIVITY OF KINDLED RATS

Summary. The kindling syndrome have been induced in Wistar rats via subthreshold dosage of corazol (25,0 mg/kg, i.p.) administration during three weeks. In 24 h. from the moment of kindling induction the net reduction of locomotor activity was observed in open field test, which was blocked by naloxone (10,0 mg/kg, i.p.). Levetiracetam (200,0 mg/kg, i.p.) decreased the number of grooming episodes in kindled rats and this effect was abolished by naloxone. Postural and tonic behavioral reactions in kindled rats were characterized by the prevalence of opioid - determined manifestations and levetiracetam induced the increase of number of rats with exophthalm (up to 66,7%), the number of rats with high tail tonus and such one who were able to keep "bridge" position (up to 86,7%). Mentioned effects induced by levetiracetam were blocked by naloxone (10,0 mg/kg, i.p.).

Key words: chemical kindling, levetiracetam, rat's behavior.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Муратова Тетяна Миколаївна - к. мед. н., доцент кафедри нейрохірургії і неврології Одеського національного медичного університету; godlevsky@odmu.edu.ua

Годован Владлена Володимирівна - д. мед. н., професор кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету; +38 050 358-92-36; godovan@mail.ru

Полясний Вячеслав Олексійович - к. мед. н., доцент кафедри соціальної медицини, медичного права і менеджменту Одеського національного медичного університету

© Мельник А.В., Заїчко Н.В., Паламарчук І.В.

УДК: 546.221.1:599.323.4:611.13

Мельник А.В., Заїчко Н.В., Паламарчук І.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ОБМІНУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ТОНУС АОРТИ ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Резюме. Вивчено вплив модуляторів обміну гідроген сульфід (H₂S) - NaHS та пропаргілгліцину на стан аорти щурів трьох вікових груп - статевонезрілих (1 - 2 міс.), дорослих (6 - 8 міс.) та старих (24 - 26 міс.). Двотижневе введення пропаргілгліцину викликає зниження (на 40 - 60%) активності H₂S-синтезуючих ензимів та вмісту H₂S в аорті, в той час як введення NaHS підвищує ці показники. У старих та дорослих щурів під впливом пропаргілгліцину істотно підвищується вміст маркера ендотеліальної дисфункції sVCAM в сироватці крові. Пропаргілгліцин знижує чутливість аорти старих і, меншою мірою, дорослих щурів до вазодилатуючої дії H₂S (в концентрації 10⁻⁶-10⁻³М), а введення NaHS, навпаки, сприяє її підвищенню. Введення модуляторів обміну H₂S суттєво не впливає на функціональний стан аорти у статевонезрілих щурів.

Ключові слова: гідроген сульфід, пропаргілгліцин, аорта, вік.

Вступ

Одним із механізмів кардіоваскулярного старіння є пригнічення судинної продукції вазодилататорів (ацетилхоліну, нітроген монооксиду) та посилення продукції вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину) [Кульчицкий, 2005; Taddei et al., 2003]. В останні роки було встановлено, що важливу роль в регуляції судинного тонузу відіграє гідроген сульфід (H₂S) - метаболіт сірковмісних амінокислот, газотрансмітер, цитопротектор та антиоксидант [Kimura, 2011]. Доведено, що донори H₂S зменшують пошкодження органів (міокарду, мозку, нирок) при експериментальній ішемії-реперфузії, оксидативному стресі, запаленні, а інгібітори H₂S-синтезуючих ензимів, навпаки, проявляють адитивний

ефект [Lowicka, Beltowski, 2007; Kimura, 2011]. Раніше нами було показано, що в процесі старіння відбувається зниження активності H₂S-синтезуючих ензимів в аорті щурів [Ольховский та ін., 2011], однак, вікові особливості впливу модуляторів обміну H₂S на стан судин залишаються не визначеними. Метою роботи було встановлення впливу донору H₂S - натрій гідросульфід та інгібітору синтезу H₂S - пропаргілгліцину на біохімічні та функціональні показники стану аорти щурів різних вікових груп.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 90 білих нелінійних щурах-

самця (Rattus norvegicus) трьох вікових груп: статевонезрілі (1 - 2 міс., маса тіла 60 - 80 г), дорослі (6 - 8 міс., маса тіла 220 - 280 г), старі (24 - 26 міс., маса тіла 330 - 380 г). Тварини перебували в стандартних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували ad libitum. Дослідження проведено згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Щурів кожної вікової групи розподіляли на 3 підгрупи (n=10): 1 - контроль, 2 - введення пропаргілгліцину, 3 - введення NaHS. Щурам 2-х підгруп вводили необоротний інгібітор цистатіонін- γ -ліази D,L-пропаргілгліцин в дозі 50 мг/кг маси, щурам 3-х підгруп - донор H₂S - NaHS в дозі 3 мг/кг маси, щурам 1-х підгруп - 0,9% розчин NaCl щоденно 1 раз на добу інтраперіто-неально протягом 14 дб. Через 24 години після останнього введення речовин тварин знеживлювали методом цервікальної дислокації.

Вміст H₂S та активність H₂S-синтезуючих ензимів - цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3), тіосульфатдитіолсульфідтрансферази (ТСТ, КФ 2.8.1.5) в аорті визначали як описано раніше [Wilinski et al., 2011; Ольховський та ін., 2011]. Вміст адгезивної молекули судинних клітин-1 (sVCAM-1) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "sVCAM-1 ELISA KIT" (Diacclone, Франція) у відповідності до інструкції фірми - виробника.

Скоротливість ізольованих фрагментів аорти реєстрували за допомогою тензометричної установки, створеної в ДУ "Інститут фізіології АМН України ім. О.О. Богомольця", за загальноприйнятною методикою [Mel'nik et al., 2010].

Для оцінки H₂S-стимульованого розслаблення ізольовані фрагменти аорти, передскороченої фенілефріном (10-6М), перфузували розчинами, що містили одночасно фенілефрін (10-6М) та H₂S в різних концентраціях (10-2-10-6М), протягом 15 хв. кожний з наступною реєстрацією змін ізометричного напруження. Результати представляли у відсотках, які розраховували відносно показника ізометричного напруження фрагменту аорти, досягнутого при дії фенілефрину і прийнятого за 100%.

Результати. Обговорення

Встановлено, що з віком швидкість утворення H₂S в аорті щурів істотно зменшується. Активність H₂S-синтезуючих ензимів - ЦГЛ, ЦАТ та ТСТ в аорті старих щурів є меншою на 37,5; 27,6 та 44,7%, ніж у статевонезрілих тварин, та на 17,0; 16,8 та 18,5% меншою, ніж у дорослих щурів (табл. 1). Введення пропаргілгліцину викликало достовірне зниження активності ЦГЛ і не викликало суттєвих змін активності інших H₂S-синтезуючих ензимів в аорті щурів всіх вікових груп. При цьому, інгібуючий ефект пропаргілгліцину залежав від віку і виявився максимальним у старих щурів: активність ЦГЛ в підгрупах "пропаргілгліцин" у тварин віком 24 - 26 міс., 6 - 8 міс. та 1 - 2 міс. була на 61,2; 52,2 та 36,8% меншою, ніж у відповідного контролю. Введення NaHS суттєво не впливало на активність H₂S-синтезуючих ензимів в аорті щурів.

Вік - асоційоване зниження активності H₂S-синтезуючих ензимів супроводжувалося зменшенням вмісту H₂S в аорті та сироватці крові (табл. 2). Введення пропаргілгліцину викликало достовірне зниження, а NaHS

Таблиця 1. Вплив пропаргілгліцину та NaHS на активність H₂S-синтезуючих ензимів в аорті щурів різного віку (M \pm m, n=10).

Групи щурів	Умови дослідження	Активність ензимів, нмоль H ₂ S /хв.мг протеїну		
		ЦГЛ	ЦАТ	ТСТ
1 Статевонезрілі, 1-2 міс.	Контроль	0,921 \pm 0,055	0,642 \pm 0,030	2,84 \pm 0,16
	Пропаргілгліцин	0,582 \pm 0,035*	0,667 \pm 0,033	2,67 \pm 0,12
	NaHS	0,883 \pm 0,028	0,684 \pm 0,066	2,78 \pm 0,14
2 Дорослі, 6-8 міс.	Контроль	0,693 \pm 0,029#	0,559 \pm 0,044	1,89 \pm 0,08#
	Пропаргілгліцин	0,331 \pm 0,017*	0,546 \pm 0,037	1,94 \pm 0,09
	NaHS	0,675 \pm 0,019	0,603 \pm 0,035	2,35 \pm 0,15*
3 Старі, 24-26 міс.	Контроль	0,575 \pm 0,035#§	0,465 \pm 0,036#§	1,54 \pm 0,07#§
	Пропаргілгліцин	0,223 \pm 0,011*	0,452 \pm 0,025	1,43 \pm 0,04
	NaHS	0,469 \pm 0,033*	0,434 \pm 0,033	1,57 \pm 0,07

Примітки: * - p<0,05 щодо контролю у відповідній групі; # - p<0,05 щодо статевонезрілих щурів; § - p<0,05 щодо дорослих щурів.

Таблиця 2. Вплив пропаргілгліцину та NaHS на вміст H₂S в аорті та сироватці крові, вміст sVCAM-1 в сироватці крові у щурів різного віку (M \pm m, n=10).

Групи щурів	Умови дослідження	Вміст H ₂ S в аорті, мкг/г тканини	Вміст H ₂ S в сироватці крові, мкмоль/л	Вміст sVCAM-1 в сироватці крові, нг/мл
1 Статевонезрілі, 1-2 міс.	Контроль	4,30 \pm 0,12	86,1 \pm 2,41	456 \pm 30,8
	Пропаргілгліцин	2,69 \pm 0,09*	71,0 \pm 1,88*	484 \pm 21,0
	NaHS	5,10 \pm 0,21*	92,3 \pm 1,57*	403 \pm 13,0
2 Дорослі, 6-8 міс.	Контроль	3,77 \pm 0,13#	80,2 \pm 2,97	508 \pm 20,9
	Пропаргілгліцин	1,93 \pm 0,06*	60,3 \pm 2,85*	624 \pm 22,8*
	NaHS	4,72 \pm 0,10*	90,6 \pm 2,10*	419 \pm 27,8*
3 Старі, 24-26 міс.	Контроль	3,36 \pm 0,09#§	69,6 \pm 2,12#§	652 \pm 22,4#§
	Пропаргілгліцин	1,29 \pm 0,05*	46,2 \pm 1,69*	932 \pm 35,2*
	NaHS	5,21 \pm 0,13*	85,5 \pm 1,44*	463 \pm 25,3*

Примітки: * - p<0,05 щодо контролю у відповідній групі; # - p<0,05 щодо статевонезрілих щурів; § - p<0,05 щодо дорослих щурів.

- підвищення вмісту H_2S в аорті щурів всіх вікових груп і найбільший ефект реєструвався у старих тварин. Так, рівень H_2S в аорті щурів віком 24 - 26 міс., 6 - 8 міс. та 1 - 2 міс. у групах "пропаргілгліцин" був на 61,6; 48,8 та 37,4% меншим, а в групах "NaHS" - на 55,0; 25,1 та 18,6% вищим, ніж в контролі. Між вмістом H_2S в сироватці крові і активністю ЦГЛ виявлявся прямий кореляційний зв'язок, який посилювався з віком: $r=0,63$ ($p<0,05$); 0,49; 0,39 в групах старих, дорослих та статевонезрілих щурів.

Одним із маркерів ендотеліальної дисфункції є зростання вмісту розчинної молекули адгезії судинних клітин sVCAM-1 в сироватці крові, що зокрема спостерігається при атеросклерозі та ішемічній хворобі серця [Turhan et al., 2006; Chan et al., 2014]. Виявилось, вміст sVCAM-1 в сироватці крові старих щурів був достовірно вищим (на 28,3 та 42,9%), ніж у дорослих та статевонезрілих щурів і обернено корелював з вмістом H_2S в аорті ($r=-0,86$; $-0,50$; $-0,33$; $p<0,05$). Введення пропаргілгліцину поглиблювало, а NaHS, навпаки, зменшувало ознаки ендотеліальної дисфункції у старих та дорослих тварин. Вміст sVCAM-1 в сироватці крові щурів віком 24 - 26 міс та 6 - 8 міс. в групах "пропаргілгліцин" був на 42,9 та 22,8% вищим, а в групах "NaHS" - на 29,0 та 17,5% вищим, ніж в контролі. Модулятори обміну H_2S не викликали достовірних змін вмісту sVCAM-1 у щурів віком 1 - 2 міс.

Дослідження впливу H_2S на тонус аорти щурів засвідчило, що з віком реєструється зниження чутливості судин до вазорелаксуючої дії цього медіатора (рис. 1). Так, H_2S в діапазоні концентрацій 10^{-6} - $10^{-2}M$ у щурів віком 24 - 26 міс. викликав менш виразну вазорелаксацію, ніж у щурів віком 6 - 8 міс. та 1 - 2 міс. У старих щурів відмічалось зміщення кривої "доза - ефект" праворуч порівняно із дорослими та статевонезрілими щурами із максимальним ефектом 45,5; 57,0; 61,8% в концентрації $10^{-3}M$, відповідно. Середня ефективна концентрація (EC_{50}) H_2S , яка викликає розслаблення кільцевих фрагментів аорти на 50%, у старих щурів була достовірно вищою, ніж у дорослих та статевозрілих щурів і становила $119\pm 7,24$ мкМ проти $94,1\pm 4,00$ та $70,2\pm 6,12$ мкМ, відповідно.

Введення пропаргілгліцину викликало суттєве зниження чутливості аорти до дії H_2S у дорослих і особливо у старих щурів (рис. 2). Це підтверджується достовірним зростанням EC_{50} H_2S у старих щурів до $156\pm 8,12$ мкМ та дорослих щурів до $114\pm 5,12$ мкМ ($p<0,05$ відносно контролю). Двожитневе введення NaHS підвищувало чутливість аорти до вазодилатуючої дії H_2S у дорослих та старих щурів: EC_{50} H_2S в цих групах становило $73,9\pm 4,35$ ($p<0,05$) та $104\pm 7,56$ мкМ ($p>0,05$).

Не виключено, що в процесі старіння в судинах порушується робота редокс-чутливих K^+_{ATP} -каналів - головної мішені в реалізації вазодилатуючої дії H_2S [Kitura, 2011]. Зниження чутливості судин до релаксуючої дії H_2S в процесі старіння може бути наслідком

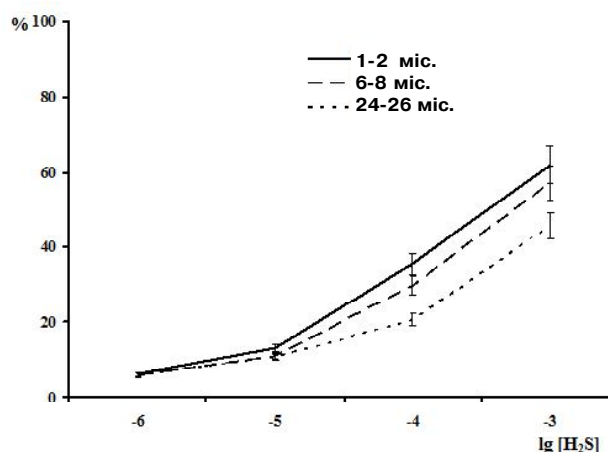


Рис. 1. H_2S -стимульоване розслаблення кільцевих фрагментів аорти у статевонезрілих (1-2 міс.), дорослих (6-8 міс.) та старих щурів (24-26 міс.). За 100% прийнятий рівень H_2S -стимульованого розслаблення фрагментів аорти, який по амплітуді відповідає максимальному значенню фенілефрин-індукованого передскорочення ($M\pm m$, $n=5$).

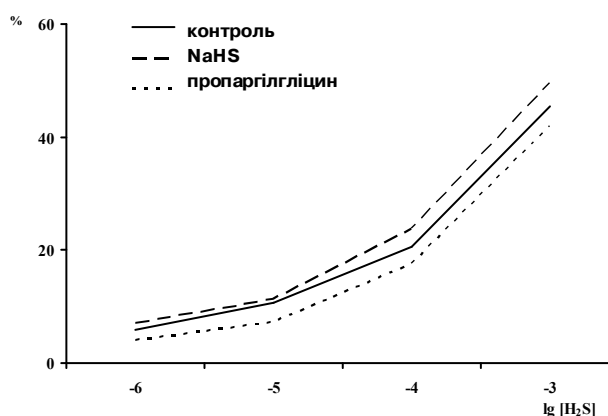


Рис. 2. Вплив пропаргілгліцину та NaHS на H_2S -стимульоване розслаблення кільцевих фрагментів аорти у старих щурів ($M\pm m$, $n=5$).

прозапальних змін в ендотелії, про що свідчить підвищення вмісту sVCAM-1 в сироватці крові. Зростання вмісту sVCAM-1 в процесі старіння відмічалось і в інших дослідженнях [Miles, 2008].

Таким чином, з віком зменшується здатність судин до H_2S -індукованої вазодилататії та зростає чутливість судин до дії модуляторів обміну H_2S . Інгибування судинної продукції H_2S асоціюється із прискоренням формуванням вік - асоціованої ендотеліальної дисфункції, а введення донорів H_2S , навпаки, стримує її розвиток.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У процесі старіння знижується активність H_2S -синтезуючих ензимів (ЦГЛ, ЦАТ, ТСТ), знижується вміст H_2S в аорті, що асоціюється з підвищенням вмісту sVCAM-1 в сироватці крові.
2. Введення пропаргілгліцину викликає зниження

(на 30 - 60%) вмісту H_2S в сироватці крові та аорті, зменшення активності ЦГЛ (на 50 - 80%) в аорті у щурів всіх вікових груп. Депримує ефект пропаргілгліцину на синтез H_2S в аорті є найбільшим у щурів віком 24 - 2 міс. і асоціюється із значним зростанням вмісту sVCAM-1 в сироватці крові. Введення NaHS відновлює дефіцит H_2S в аорті і зменшує ознаки ендотеліальної дисфункції у старих щурів.

3. У процесі старіння реєструється зменшення (на 40-

50%) чутливості аорти до релаксуючої дії H_2S . Введення пропаргілгліцину достовірно збільшує, а NaHS зменшує вікові відмінності вазорелаксуючої дії H_2S у щурів.

Вивчення ролі системи H_2S /ЦГЛ в регуляції судинного тонуусу в процесі старіння є перспективним напрямком подальших досліджень і дозволить ідентифікувати нові мішені, впливаючи на які можна підвищити ефективність лікування вік - асоціованої патології серцево-судинної системи.

Список літератури

- Кульчицкий О. К. Система оксиду азоту та вік / О. К. Кульчицкий // Бук. мед. вісник. - 2005. - № 9 (2). - С. 143 - 144.
- Ольховський О. С. Вікові відмінності продукції гідроген сульфід у серці та аорті щурів / О. С. Ольховський, А. В. Мельник, Н. В. Заїчко // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2011. - Т. 11, № 4. - С. 133-137.
- Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations / E. A. Miles, D. Rees, T. Banerjee [et al.] // Atherosclerosis. - 2008. - Vol. 196, № 1. - P. 298-305.
- Amlodipine affects endogenous hydrogen sulfide tissue concentrations in different mouse organs / B. Wilinski, J. Wilinski, E. Somogyi [et al.] // Folia Med. Cracov. - 2011. - Vol. 51, № 1 - 4. - P. 29 - 35.
- Imaging of the Vulnerable Carotid Plaque: Biological Targeting of Inflammation in Atherosclerosis using Iron Oxide Particles and MRI / J. M. Chan, C. Monaco, M. Wylezinska-Arridge [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2014. - Vol. 47, № 5. - P. 462 - 9.
- Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow / H. Turhan, G. S. Saydam, A. R. Erbay [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 108, № 2. - P. 224 - 30.
- Kimura H. Hydrogen sulfide: its production and functions / H. Kimura // Exp. Physiol. - 2011. - № 9. - P. 833 - 835.
- Lowicka E. Hydrogen sulfide (H_2S) - the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // Pharmacological Reports. - 2007. - P. 4 - 24.
- Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies / S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Virdis [et al.] // Curr Pharm Des. - 2003. - № 9. - P. 2385 - 2402.
- Role of Hydrogen Sulfide and Sulfur-Containing Amino Acids in Regulation of Tone of Smooth Muscles of the Vascular Wall in Rats / A. V. Mel'nik, N. I. Voloshchouk, N. O. Pentjuk, K. O. Zaichko // Neurophysiology. - 2010. - № 2. - P. 126 - 131.

Мельник А.В., Заїчко Н.В., Паламарчук И.В.

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ ОБМЕНА ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ТОНУС АОРТЫ КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Резюме. Изучено влияние модуляторов обмена гидроген сульфид (H_2S) - NaHS и пропаргилглицина на состояние аорты крыс трех возрастных групп - неполовозрелые (1 - 2 мес.), взрослые (6 - 8 мес.) и старые (24 - 26 мес.). Двухнедельное введение пропаргилглицина вызывает снижение (на 40 - 60%) активности H_2S -синтезирующих ферментов и содержания H_2S в аорте, в то время как введение NaHS повышает эти показатели. У старых и взрослых крыс под влиянием пропаргилглицина существенно повышается содержание маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM в сыворотке крови. Пропаргилглицин снижает чувствительность аорты старых и, в меньшей степени, взрослых крыс к вазодилатирующему действию H_2S (в концентрациях 10^6 - 10^8 М), а введение NaHS, наоборот, способствует ее повышению. Введение модуляторов обмена H_2S существенно не влияет на функциональное состояние аорты у неполовозрелых крыс.

Ключевые слова: гидроген сульфид, пропаргилглицин, аорта, возраст.

Melnik A.V., Zaichko N.V., Palamarchuk I.V.

INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE METABOLISM MODULATORS ON BIOCHEMICAL INDICES AND TONE OF RAT'S AORTA IN DIFFERENT AGE GROUPS

Summary. It was investigated the influence of hydrogen sulfide (H_2S) metabolism modulators - NaHS and propargylglycine on biochemical indices and tone of rat's aorta in three age groups - immature (1 - 2 months), adult (6 - 8 months) and old (24 - 26 months). A two-week administration of propargylglycine caused a significant reduction (by 40-60 %) in H_2S -synthesizing enzymes activity and H_2S in aorta whereas the administration of NaHS increases these indices. Under the influence of propargylglycine endothelial dysfunction marker - sVCAM is significantly increased in serum of aged and adult rats. Propargylglycine reduces the sensitivity of adult rat's aorta and significantly decreases the sensitivity of old rat's aorta to H_2S vasodilation at concentrations of 10^6 - 10^8 М, but the administration of NaHS contributes to vasodilation improvement. Administration of H_2S metabolism modulators did not significantly affect the functional condition of the immature rats' aorta.

Key words: hydrogen sulfide, propargylglycine, aorta, aging.

Стаття надійшла до редакції 08.05.2014 р.

Заїчко Наталя Валентинівна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 0432 35-53-22;

Мельник Андрій Володимирович - к. мед. н., доцент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 0432 35-53-22;

Паламарчук Ірина Віталіївна - асистент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 0432 35-53-22

© Петелкакі О.В.

УДК: 616.13- 018.74

Петелкакі О.В.

Одеський національний медичний університет, кафедра нейрохірургії і неврології (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65026)

РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОВЕДІНКОВИХ ПРОЯВІВ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. Подані дані експериментальних досліджень, які присвячені розробці комплексної патогенетично обґрунтованої корекції поведінкових проявів субарахноїдальної кровотечі (САК). На моделі САК, яку було відтворено внутрішньомозковим та внутрішньоцистеральним застосуванням аутокрові у щурів, встановлено, що сумісне застосування пентоксифіліну та L-аргініну спричиняє розвиток потенційованої захисної дії щодо порушень поведінки, больової чутливості та летальності тварин. Позитивний вплив сумісного введення лікарських сполук спостерігається протягом 72 год. з моменту їх застосування. Висновок робиться про патофізіологічні механізми САК, зважаючи на що розроблено схему комплексної патогенетично обґрунтованої корекції вказаних порушень поведінки в експерименті.

Ключові слова: субарахноїдальна кровотеча, аутокров, пентоксифілін, L-аргінін, патогенетично обґрунтована корекція.

Вступ

Субарахноїдальна кровотеча (САК) є тяжким захворюванням, яке проявляється вираженою неврологічною симптоматикою та супроводжується значною летальністю [Завгородня, Малахов, 2006; Feigin et al., 2005; Frösen et al., 2012; Nieuwkamp et al., 2009]. Низка експериментальних досліджень та дані клінічних обстежень вказують на значення окислювального стресу в механізмах формування гострого ушкодження головного мозку, а також у виникненні та розвитку церебрального вазоспазму як патогенетичних чинників формування наслідків САК [Завгородня, Малахов, 2006; Петрищев, 2006; Ayer, Zhang, 2008].

Зважаючи на дані, наведені вище, ми провели низку дослідів, присвячених розробці комплексної схеми патогенетично обумовленої корекції порушень поведінки в щурів за модельних умов САК. Мета роботи - дослідження особливостей перебігу експериментальної САК за умов роздільного та сумісного застосування L-аргініну, який стимулює продукцію оксиду азоту, та пентоксифіліну (ПТФ), який знижує продукцію прозапальних цитокинів та має антиоксидантні властивості [Meiners et al., 2004].

Матеріали та методи

Експерименти проведені за умов гострого досліді на щурах - самцях лінії Вістар масою 180 - 250 г. Модель САК відтворювали шляхом стереотаксичного білатерального введення аутокрові (150 мкл) в тім'яно-скроневу ділянку півкуль мозку щурів, які знаходилися під кетаміновим наркозом (100,0 мг/кг, в/очер) за координатами атласу [Kruger et al., 1995], а після завершення мікроін'єкцій та герметизації отворів у черепі у велику цистерну мозку додатково вводили 0,3 мл аутокрові [Karaoglan et al., 2009].

Через 6 год. з моменту введення аутокрові щурів спостерігали на відкритій поверхні і визначали число щурів, які зберігали вертикальну позу, їх больову чутливість, тривалість утримання незручного положення, а також летальність. Больові реакції у тварин вимірювали

кількісно за чотирьохбальною шкалою в пробі стиснення кінчика хвоста корнцангом [Myslobodsky et al., 1981].

L-аргінін (200 мг/кг і 500 мг/кг) та ПТФ (25,0 і 50,0 мг/кг; обидва препарати виготовлені фірмою "Sigma-Aldrich", Німеччина) вводили в/очер. Щурам контрольної групи вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCl.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Через 6 год. з моменту відтворення проявів САК виникали порушення пози у 42,9 % щурів, і 1 щур (6,7%) загинув (табл. 1). Через 12 год. втрата вертикального положення мала місце у 5 щурів (41,7%), а летальний вихід спостерігався у 20% тварин. Через одну добу вертикальне положення зберігалось у 55,6% щурів, летальність становила 40%. Подальша динаміка була пов'язана із зменшенням числа тварин, які утримували вертикальне положення та зростанням показника летальності (табл.1).

Введення L-аргініну дозою 200 мг/кг сприяло тому, що через 6 год. з моменту відтворення САК вертикальне положення зберігало 87,5% щурів ($p < 0,05$) а летальність склала 11,1%. В подальшому число тварин зі збереженням вертикального положення тіла не відрізнялося від таких контрольних показників. Через 12 год. досліді летальність (11,1%) була менше такої в контролі ($p < 0,05$). Наприкінці спостереження (72 год. досліді) летальність дорівнювала 55,6%, що було менше, ніж в контролі ($p < 0,05$; табл. 1). Застосування L-аргініну більшою (500 мг/кг) дозою через 6 год. з початку досліді супроводжувалось порушенням пози в 20% тварин, а летальність в групі була більше, ніж в контролі ($p < 0,05$).

Вплив ПТФ у різних дозах (25,0 та 50,0 мг/кг) на досліджувані показники перебігу САК наведений в таблиці та загалом вказує на відсутність вірогідних змін порівняно з такими в контрольних спостереженнях

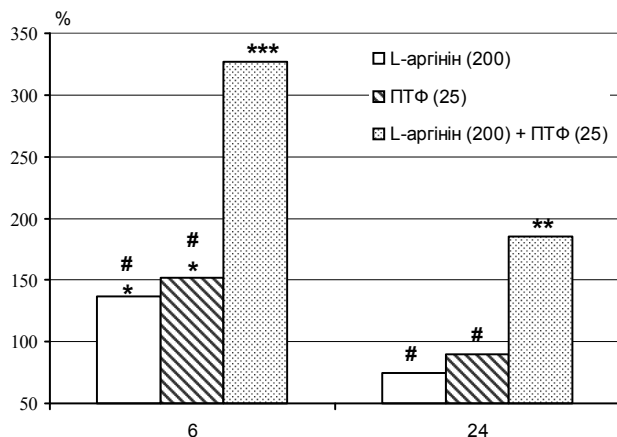


Рис. 1. Динаміка больової чутливості щурів з САК за умов комплексної фармакологічної корекції

Примітки: тут і в подальшому: за віссю абсцис - час з моменту відтворення моделі САК; за віссю ординат - досліджувані показники, взяті в % по відношенню до таких в групі контролю (щурів з САК без лікування), прийнятих за 100%; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ та *** - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контролі (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз); # - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів із сумісним застосуванням препаратів (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

Таблиця 1. Динаміка порушень пози та летальності щурів за різних умов фармакологічної корекції проявів САК.

Досліджувані групи щурів	Час з моменту відтворення САК (год)				
	6	12	24	48	72
1. Контроль, n=15	9/1	7/3	5/6	4/7	3/11
2. L-аргінін (200 мг/кг), n=9	7*/1	5/1*	4/3	2/4	1/5*
3. L-аргінін (500 мг/кг), n=10	6/2*	5/3	3/4	2/6	2/7
4. ПТФ (25 мг/кг), n=10	6/1	5/2	4/3	3/4	1/6
5. ПТФ (50 мг/кг), n=10	7/1	6*/2	4/4	4/5	2/7
6. L-аргінін (200 мг/кг) + ПТФ (25 мг/кг), n=12	11*/0*	10*/1*	7*/2*	6*/5	6*/5*

Примітки: в чисельнику - число тварин які зберігають вертикальне положення тіла; в знаменнику - число тварин, які загинули; * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контролі (статистичний критерій Крушквал-Валіс).

($p > 0,05$).

За умов сумісного застосування L-аргініну та ПТФ меншими із досліджуваних дозами лише 2 щурів не здатні були утримувати вертикальне положення, були відсутні летальні випадки, що було менше порівняно з відповідними показниками в групі контролю ($p < 0,05$). Подібні розбіжності досліджуваних показників між групами зберігалися до кінця спостереження за винятком двохдобового терміну, коли показники летальності не мали відмінностей між групами (табл. 1).

У щурів із САК через 6 год. досліджувані вираженість больових реакцій була значно зниженою і дорівнювала в

середньому 0 - 1 бали за наведеною шкалою. В групі щурів, яким застосовували ПТФ (25 мг/кг) середня вираженість больових реакцій на 37,3% перевищувала такий показник в контрольній групі ($p < 0,05$; рис. 1). На тлі введення L-аргініну (100,0 мг/кг) середня вираженість больових реакцій у щурів перевищувала таку в групі контролю на 52,4% ($p < 0,05$). За умов сумісного введення препаратів тими же дозами середня вираженість больових реакцій дорівнювала $2,6 \pm 0,4$ балів і була в 3,3 рази більше такої в групі контролю ($p < 0,001$). При цьому досліджуваний показник перевищував аналогічні дані в щурів за умов роздільного застосування кожного з препаратів ($p < 0,05$; рис. 1).

Через 24 год. з моменту відтворення САК середня вираженість больових реакцій була на 31,2% менше, ніж такий показник у щурів через 6 год. досліджу ($p < 0,05$). Роздільне введення L-аргініну (100 мг/кг) та ПТФ (25 мг/кг) не змінювало виразність больових реакцій. При сумісному застосуванні препаратів середня вираженість больових реакцій в 1,9 рази перевищувала такий контрольний показник ($p < 0,01$) та досліджуваний показник у групах щурів із їх роздільним застосуванням ($p < 0,05$; рис. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що за умов сумісного застосування ПТФ та L-аргініну досягнуто потенційований коригуючий ефект щодо порушень, викликаних субарахноїдальним виливом ауто крові у щурів. Зважаючи на роль гуморальних чинників - похідних компонентів крові, комбіноване застосування препаратів зменшувало поведінкові порушення та летальність тварин, а також відновлювало больову чутливість.

Наші дані збігаються з результатами інших авторів, зокрема [Sun et al., 2003], які використовували аргінін виходячи із розрахунку 500 мг/кг і довели зменшення пошкодження нейронів при відтворенні САК у щурів. Заслугує на увагу факт потенціювання впливу аргініну за рахунок застосування ПТФ - препарату, якому притаманні антиоксидантні ефекти, здатність покращення реологічних властивостей крові, а також зниження вмісту прозапальних цитокинів [Meiners et al., 2004]. Останнє, на наш погляд, може мати вирішальне значення у формуванні потенційованого позитивного терапевтичного впливу у відношенні впливу аргініну, оскільки прозапальні цитокіни мають патогенетичне значення при САК [Sozen et al., 2009]. Слід розглянути також антиоксидантний вплив ПТФ, оскільки такий механізм розглядаються в якості важливих при здійсненні терапевтичного впливу мелатоніну при експериментальному САК [Aladag et al., 2009].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Роздільне введення L-аргініну та ПТФ доза - залежним чином запобігають розвитку порушень поведінки та летальності в щурів із САК. Захисні ефекти носять тимчасовий характер і спостерігаються переважно

в терміни 6 - 12 год. з моменту відтворення моделі патологічного стану.

2. Сумісне застосування L-аргініну та ПТФ викликає потенційований протективний ефект у відношенні до САК - індукованих порушень поведінки, больової чутливості та летальності тварин. Позитивний вплив суміс-

ного препаратів спостерігається протягом 72 год. з моменту застосування.

Перспективи подальших розробок полягають в дослідженні ефектів комплексної схеми корекції САК-індукованих порушень поведінки за умов розробки оптимальних доз досліджуваних препаратів.

Список літератури

- Завгородняя А. Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Завгородняя, В. А. Малахов // Український медичний часопис. - 2006. - №2 (52). - С. 32 - 39.
- Дисфункции эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции; под ред. Н. Н. Петрищева. - СПб: ИИЦ ВМА, 2007. - 296 с.
- Ayer R. E. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm / R. E. Ayer, J. H. Zhang // Acta Neurochirurgia. - 2008. - Vol. 104, Suppl. - P. 33 - 41.
- Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis / D. J. Nieuwkamp, L. E. Setz, A. Algra [et al.] // Lancet Neurol. - 2009. - Vol. 8, № 7 - P. 635 - 642.
- L-arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats / B. Sun, S. Zhang, Z. Xia [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. - 2003. - Vol. 29, № 3 - 4. - P. 391 - 400.
- Melatonin ameliorates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid haemorrhage correcting imbalance of nitric oxide levels in rats / M. A. Aladag, Y. Turkoz, H. Parlakpınar [et al.] // Neurochem. Res. - 2009. - Vol. 39, № 11. - P. 1935 - 1944.
- Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of the postictal behaviour syndrome in the rats / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. - 1981. - Vol. 22, № 5. - P. 559 - 568.
- Pentoxifylline and propentofylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber [et al.] // J. Neural. Transm. - 2004. - Vol. 111, № 3. - P. 441 - 447.
- Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995. - 299 p.
- Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies / V. L. Feigin, G. J. Rinkel, C. M. Lawes [et al.] // Stroke. - 2005. - Vol. 36, № 12. - P. 2773 - 2780.
- Role of interleukin-1β in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice / T. Sozen, R. Tsuchiama, Y. Hasegawa [et al.] // Stroke. - 2009. - Vol. 40. - P. 2519 - 2525.
- Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms / J. Frösen, R. Tulamo, A. Paetau [et al.] // Acta Neuropathol. - 2012. - Vol. 123, № 6. - P. 773 - 786.
- The effects of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats / A. Kararaoglan, O. Akdemir, S. Barut [et al.] // Surg. Neurol. - 2008. - Vol. 70, № 4. - P. 337 - 343.

Петелкаки А.В.

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. Представлены данные собственных экспериментальных исследований, посвященные разработке комплексной патогенетически обоснованной коррекции поведенческих проявлений субарахноидального кровотечения (САК). На модели САК, которое было воспроизведено внутримозговым и внутрицистернальным введением аутокрови крысам, установлено, что совместное применение пентоксифилина и L-аргинина вызывает развитие потенцированного защитного действия в отношении нарушений поведения, болевой чувствительности и летальности животных. Положительное влияние совместного введения лекарственных препаратов наблюдается в течение 72 ч. с момента их применения. Вывод делается о патофизиологических механизмах САК, с учетом чего разработана схема комплексной патогенетически обоснованной коррекции указанных нарушений поведения в эксперименте.

Ключевые слова: субарахноидальное кровотечение, аутокровь, пентоксифилин, L-аргинин, патогенетически обоснованная коррекция.

Petelkaki A.V.

COMPLEX PATHOGENETIC CORRECTION OF SUBARACHNOID HAEMORRHAGE BEHAVIOURAL CORRELATES IN EXPERIMENTAL CONDITIONS

Summary. The own data are given concerning authors' experimental trials devoted to the complex pathogenetic correction performing out of subarachnoid haemorrhage (SAH) behavioral manifestations. Both pentoxifylline and L-arginine combined administration resulted in the potentiated protective effect against behavioral disorders, pain sensitivity and mortality of animals on the model of SAH induced by rats' autoblood intracerebral and intracisternal injection. The investigated drugs co-administration positive effect was shown to be registered throughout 72 hrs from the time of their injection. Conclusion is made about the pathophysiological mechanisms of SAH using which it was possible to perform out the scheme of behavioral disorders complex pathogenetic correction in the experimental condition.

Key words: subarachnoid haemorrhage, autoblood, pentoxifylline, L-arginine, complex pathogenetic correction.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2014 р.

Петелкакі Олександр Володимирович - к. мед. н., доцент кафедри нейрохірургії і неврології Одеського національного медичного університету; +38 063 9304976; petelkaki@e-mail.ua

© Прищеп О.О.

УДК: 616.853-08:615.213:616-092.9

Прищеп О.О.

Одеський національний медичний університет, кафедра фізіології (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65026)

ВПЛИВ КОРТИКОСТЕРОНУ НА РОЗВИТОК ДОВГОТРИВАЛОГО ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГА

Резюме. Наведені дані власних досліджень, присвячених з'ясуванню патогенетичних механізмів хімічного кіндлінгу, індукованого 90 - 120 введеннями пентиленететразолу (ПТЗ). Розвиток довготривалого ПТЗ кіндлінгу характеризується формуванням у тварин генералізованих клоніко-тонічних судом з подальшою тонічною екстензією задніх кінцівок, збільшенням тривалості судомного нападу і скороченням латентного періоду перших судомних реакцій. Внаслідок екзогенного введення кортикостерону прискорюється формування кіндлінга, який індукується введенням конвульсанту щоденно або через добу, а також суттєво зростає маса лівої та правої надниркової залози. Показані просудомні ефекти кортикостерону, за думкою авторів, співпадають з даними стосовно прискорення формування електричного кіндлінга мигдалика під впливом кортикостерону і свідчать про те, що зростання концентрації глюкокортикоїдних гормонів, що відбувається при стресових та депресивних станах, може стати чинником, провокуючим ініціацію судом.

Ключові слова: пентиленететразол, кіндлінг, кортикостерон, надниркові залози, патогенетичні механізми, стрес, депресія.

Вступ

Модель кіндлінга є адекватною експериментальною моделлю скроневої епілепсії в клініці, яка відображає основні клінічні симптоми та прояви захворювання [Крыжановский и др., 1988; Шандра и др., 1999; Shandra, Godlevsky, 2005]. За умов цієї моделі відбувається підвищення судомної готовності і активності, зниження судомного порога до дії конвульсантів, а також прогресивний розвиток генералізованих судом [Крыжановский и др., 1989; Шандра и др., 1999]. Показано, що в умовах моделі, окрім судомних змін, розвиваються стійкі порушення поведінки, які проявляються епізодами післясудомної депресії [Hesdorffer et al., 2000], післясудомної люті/агресії [Barry et al., 2001], порушенням моторної активності, когнітивних функцій, емоційного, стереотипного та інших типів поведінки [Jobe, 2003; Oxbury, 2004]. Аналогічні зміни поведінки показані за умов довготривалих електричних стимуляцій мигдалика [Kalynchuk, 2000], що ми використали для пояснення тотожності моделей довготривалого електричного кіндлінгу та довготривалого кіндлінгу, індукованого введеннями пентилентетразола (ПТЗ) [Прищеп, 2013].

Відомі випадки розладів поведінки у хворих на епілепсію з формуванням афективних станів [Barry et al., 2001; Jobe, 2003; Oxbury, 2004] та депресій, які корелюють з епізодами спонтанних судом [Miller et al., 2008]. Експериментальні кіндлінгові судоми також характеризуються розвитком післясудомної депресії, патофізіологічні механізми якої є досить складними та недостатньо дослідженими [Шандра и др., 1999]. Клініцисти вважають стрес та депресивні стани пацієнтів такими, що провокують розвиток судом та можуть бути взагалі чинниками ризику виникнення захворювання [Hesdorffer et al., 2000; Jobe, 2003]. Якщо погодитися з точкою зору про можливу ініціацію або прискорення епілептогенезу під впливом стресових та/або депресивних станів, слід звернути увагу на функціональну взаємодію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з основни-

ми утвореннями мозку, які мають низький поріг виникнення судом - мигдалик та гіпокамп. Іншим напрямком можуть бути дослідження впливу стрес-індукуючих кортикостероїдних гормонів на розвиток судом різного генезу. Мета роботи - дослідження впливу кортикостерону на розвиток довготривалого ПТЗ-індукованого кіндлінгу та морфологічні зміни основних стрес-реалізуючих органів - надниркових залоз.

Матеріали та методи

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту. Щурів містили у стаціонарних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60% і температурою $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням основних нормативних і етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин.

Кіндлінг відтворювали за загальноприйнятою методикою [Шандра и др., 1999] шляхом щоденних в/очер введень ПТЗ (30 - 35 мг/кг). Здійснювали не більше 120 введень конвульсанту. Тваринам 1 групи ПТЗ вводили щоденно, щурам 2 групи за 30 хв. до щоденної ін'єкції ПТЗ підшкірно вводили кортикостерон (40 мг/кг). Тваринам контрольної групи за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин. Додатково до цього виділяли групу щурів, яким кортикостерон вводили на тлі застосування фізіологічного розчину. Після введення ПТЗ протягом 10 хв. спостерігали за характером судомних реакцій, вираженість яких оцінювали візуально за шестибальною шкалою [Шандра и др., 1999].

Кожні 4 доби впродовж перших 24 діб досліді, а потім один раз на 10 діб з кожної групи видаляли по 4 щури, застосовуючи евтаназію передозуванням пентобарбіталу натрія, в яких видаляли та зважували надниркові залози.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Починаючи з 9-ї ін'єкції ПТЗ, всі щури демонстрували міоклонічні здригання м'язів тулубу та передніх кінцівок. Середня інтенсивність судомних реакцій за цих умов становила 1,50 ± 0,18 балів. Після 15-го введення конвульсанта 55% щурів демонстрували клонічні скорочення м'язів тулубу, передніх і задніх кінцівок, що було еквівалентно середній інтенсивності судом 2,7 ± 0,3 бали. Після 24-ї ін'єкції ПТЗ генералізовані випадки реєструвалися у всіх щурів. Середня інтенсивність судом на закінченні формування кіндлінгу становила 4,2 ± 0,4 бали (табл. 1). У подальшому ПТЗ вводили з корекцією дози, намагаючись досягти розвитку максимально виражених судомних нападів та запобігаючи одночасно гибелі тварин. При цьому щури демонстрували генералізовані клоніко-тонічні напади, в тому числі й повторні, з падінням на бік, вегетативними розладами та тривалою післясудомною депресією. Інтенсивність судом в більшості щурів перевищувала 4 бали, при цьому тривале застосування конвульсанта змінювало характер судом - в щурів переважав тонічний компонент з тонічною екстензією задніх кінцівок, а також збільшувалася тривалість судомного нападу і скорочувався латентний період перших судомних реакцій (табл. 1).

Кіндлінг в щурів, яким завчасно вводили кортикостерон, розвивався скоріше, що проявлялося тим, що у відповідь на 15-е введення ПТЗ інтенсивність судом у 1,6 рази перевищувала відповідний показник в кіндлінгових щурів без введення кортикостерону ($p < 0,01$). За таких умов латентний період перших судом (в 1,6 рази, $p < 0,05$), а також їх тривалість (в 2,6 рази, $p < 0,001$) суттєво відрізнялися від таких показників у кіндлінгових щурів без введення кортикостерону. Виявлені показники судомного синдрому залишалися вірогідними в щурів обох груп протягом 120 діб дослідження (табл. 1).

Маса лівої та правої надниркової залози в щурів до початку формування кіндлінгу дорівнювала, відповідно, 14,7 мг та 14,2 мг (рис. 1). В процесі формування кіндлінгу відбувалося поступове збільшення маси надниркових залоз, яке набуло вірогідності вже у відповідь на 12 введення епілептогену, коли маса лівої та правої надниркової залози кіндлінгових щурів була, відповідно, на 32% та на 31% більше таких показників до початку введення ПТЗ ($p < 0,05$). На 18-й добі дослідження маса обох надниркових залоз була більше порівняно з відповідними висхідними даними в щурів (на 67% та на 71%, $p < 0,01$), а також значно перевищувала відповідні показники у тварин, яким кортикостерон не вводили (на 48% та на 51%, $p < 0,05$). Протягом дослідження маса надниркових залоз кіндлінгових тварин продовжувала зростати, сягаючи максимуму на 60-у добу ($31,2 \pm 3,3$ та $30,4 \pm 3,3$ мг), що суттєво перевищувало відповідні висхідні показники та аналогічні в щурів без введення кортикостерону (в обох випадках $p < 0,01$). Подібна тенденція зберігалася до

кінця дослідження (рис. 1).

Отримані дані показали, що введення кортикостерону спричиняє просудомний ефект та суттєво прискорює формування генералізованих судом у відповідь на 15 введення епілептогену. Додатково до цього, введення кортикостерону сприяло значному збільшенню маси надниркових залоз порівняно з висхідними значеннями в тих же самих тварин, а також при порівнянні з такими показниками у кіндлінгових щурів. Інтересно, що аналогічні зміни збудливості мозку та зміни маси стрес-регулюючих органів виявляються у стресованих тварин [McEwen, Magarinos, 2001], що підтверджує припущення стосовно загальних механізмів прискорення епілептогенезу під впливом стресорних та депресивних чинників. Наші дані певним чином співвідносяться з результатами досліджень, в яких показано прискорення формування електрично-

Таблиця 1. Вплив кортикостерону на показники ПТЗ-індукованого довготривалого кіндлінгу.

Групи тварин	Досліджувані показники (M±m)		
	Латентний період перших судом, хв.	Тривалість судом, сек.	Інтенсивність судом, бали
15-а доба дослідження			
1. Кіндлінгові щури	4,7±0,7	2,3±0,3	2,7±0,3
2. Кіндлінг + кортикостерон	2,9±0,3*	5,9±0,6***	4,2±0,4**
24-а доба дослідження			
1. Кіндлінгові щури	3,6±0,4	3,1±0,3	4,2±0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	2,1±0,2***	5,6±0,6***	4,5±0,4
30-а доба дослідження			
1. Кіндлінгові щури	3,2±0,4	5,1±0,5 *	4,3±0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,9±0,2**	6,7±0,6*	4,6±0,4
60-а доба дослідження			
1. Кіндлінгові щури	2,1±0,2 *	23,6±2,4 ***	3,9±0,3
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,7±0,2	41,3±3,9***	4,5±0,4
90-а доба дослідження			
1. Кіндлінгові щури	1,9±0,2 *	25,1±2,7 ***	4,4±0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,9±0,2	36,2±3,5*	4,5±0,4
120-а доба дослідження			
1. Кіндлінгові щури	2,0±0,2*	24,3±2,8 ***	4,3±0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,9±0,2	34,7±3,6*	4,5±0,4

Примітки: * - $p < 0,05$ та *** - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів після 24-го введення ПТЗ (статистичний критерій ANOVA та Ньюман-Куллі); # - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ та *** - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів без введення кортикостерону (статистичний критерій ANOVA та Ньюман-Куллі).

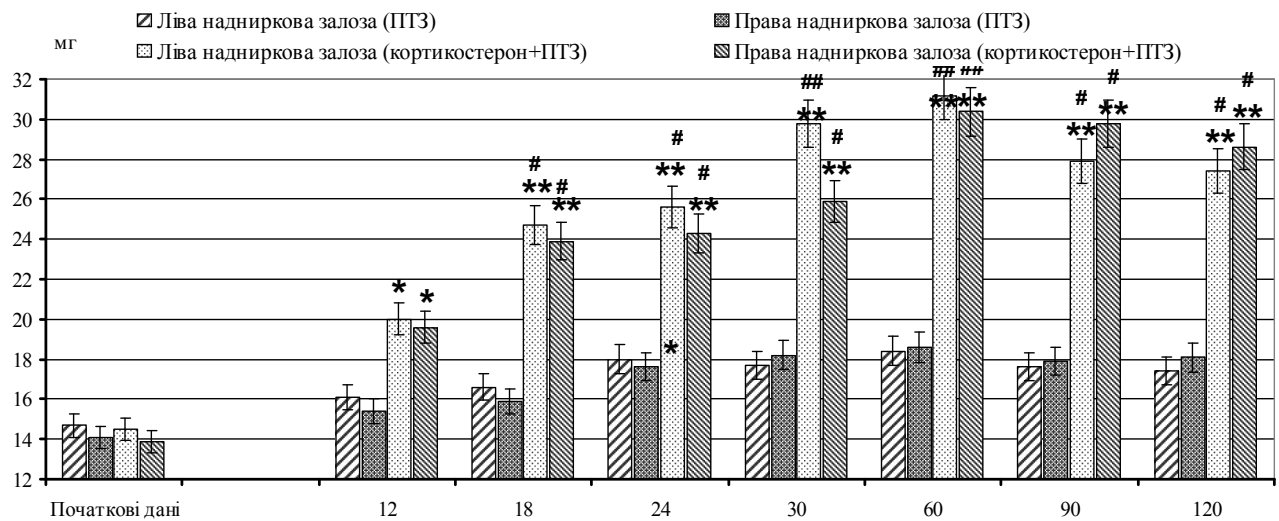


Рис. 1. Вплив кортикостерону на динаміку зміни маси лівої та правої надниркової залози в кіндлінгових щурів
Примітки: за віссю абсцис - 0 - 24 доби введення ПТЗ; за віссю ординат - маса надниркових залоз, мг; * - $p < 0,05$ та ** - $p < 0,01$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними, зареєстрованими до початку введення ПТЗ; # - $p < 0,05$ та ## - $p < 0,01$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів без введення кортикостерону (статистичний критерій ANOVA та Ньюман-Куллз).

го кіндлінга мигдалика під впливом кортикостерону [Karst et al., 1999].

Обговорюючи механізми прискорення епілептогенезу під впливом глюкокортикоїдних гормонів, можливо припустити їх безпосередній вплив на мигдалик та гіпокамп - утворення з найнижчим судомним порогом [Крыжановский и др., 1988]. З цим припущенням узгоджуються результати досліджень щодо порушення ультраструктури гіпокампу та його об'єму в пацієнтів зі стресом, травмою або іншими патологічними станами, що супроводжуються тривалим зростанням вмісту глюкокортикоїдів в крові [McEwen, Magarinos, 2001]. Відомо, що глюкокортикоїди залучені до регулювання процесів нейрогенезу в гіпокампі [McEwen, Magarinos, 2001]. З іншого боку, в гіпокампі та мигдалику містяться велика кількість глюкокортикоїдних рецепторів першого ("мінералокортикоїдні") та другого ("глюкокортикоїдні") типів [Oxbury, 2004].

Список літератури

- Киндлинг как модель формирования эпилептической активности / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский [и др.] // Успехи физиол. наук. - 1988. - Т. 19, № 4. - С. 12 - 32.
- Прищеп Е. А. Изменения двигательной, исследовательской активности и эмоционального поведения животных в условиях одновременного химического киндлинга / Е. А. Прищеп // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. - 2012. - № 2. - С. 30 - 38.
- Формирование двигательных и эмоциональных расстройств у крыс при ежедневном введении пикротоксина в подпороговой дозе / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1989. - Т. 108, № 7. - С. 16 - 21.
- Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. - Одесса : Астропринт, 1999. - 191 с.
- Barry J.J. Affective disorders in epilepsy / J. J. Barry, A. Lembke, N. Huynh // Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment; Ettinger A., Kanner A. (Eds). - Philadelphia : Lippincott/Williams and Wilkins, 2001. - P. 45 - 71.
- Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, etiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs / J. M. Miller, R. P. Kustra, A. Vuong [et al.] // Drugs. - 2008. - № 68 (11). - P. 1493 - 509.
- Jobe P. C. Common pathogenetic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective / Epilepsy Behav. - 2003. - Vol. 4, Suppl. 3. - S. 14 - 24.
- Kalynchuk L.E. Long-term amygdala kindling in rats as a model for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy / L. E. Kalynchuk // Neurosci. Biobehav. Rev. - 2000. - Vol. 24, № 7. - P. 691 - 704.
- Karst H. Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У тварин у процесі формування ПТЗ кіндлінгу розвиваються ознаки формування депресивного стану.
2. Розвиток депресивних змін при ПТЗ кіндлінзі проявляється збільшенням маси надниркових залоз.
3. Ступінь вираженості депресивних змін внутрішніх органів та відповідної поведінки, які висвітлюють емоційне пригнічення в кіндлінгових тварин, наростає при відтворенні довготривалого хімічного кіндлінгу.

Перспективи подальших досліджень в цьому аспекті експериментального епілептогенезу полягають у з'ясуванні взаємозв'язків між розвитком хронічного судомного синдрому та депресивного стану, а також вивченні поведінкових корелятивів, які висвітлюють розвиток депресивного стану. Додатково, важливим є подальше вивчення глюкокортикоїд - обумовлених механізмів модуляції епілептогенезу.

- triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state / H. Karst, E. R. de Kloet, M. Joels // Eur. J. Neurosci. - 1999. - Vol. 11. - P. 887 - 898.
- Major depression is a risk factor for seizures in older adults / D. Hesdorffer, W. Hauser, J. Annegers [et al.] // Ann. Neurol. - 2000. - Vol. 47. - P. 246 - 249.
- McEwen B. S. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders / B. S. McEwen, A. M. Magarinos // Hum. Psychopharmacol. - 2001. - Vol. 16. - S. 7 - 19.
- Oxbury S. M. Neuropsychological deficit in temporal lobe epilepsy // Intractable Focal Epilepsy; J. Oxbury, C. E. Polkey, M. Duchowny (Eds.). - London: WB Saunders, 2004. - P. 377 - 391.
- Shandra A. A. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // Kindling 6; Ed. by M. E. Corcoran, S. L. Moshe. - N.Y.: Springer, 2005. - P. 49 - 59.

Прищепя Е.А.

ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА НА РАЗВИТИЕ ДОЛГОВРЕМЕННОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КИНДЛИНГА

Резюме. Представлены данные собственных исследований, посвященные выяснению патогенетических механизмов химического киндлинга, вызванного 90-120 введениями пентилентетразола (ПТЗ). Развитие продолжительного ПТЗ киндлинга характеризуется формированием у животных генерализованных клонико-тонических судорог с последующей тонической экстензией задних конечностей, увеличением продолжительности судорожного припадка и сокращением латентного периода первых судорожных реакций. Вследствие экзогенного введения кортикоостерона ускоряется формирование киндлинга, который индуцируется введением конвульсанта каждый день или через день, а также возрастает масса левой и правой надпочечных желез. Показанные просудорожные эффекты кортикоостерона, по мнению авторов, совпадают с данными об ускорении развития электрического киндлинга миндалины под влиянием кортикоостерона и свидетельствуют о том, что повышение концентрации глюкокортикоидных гормонов, отмечающееся при стрессе и при депрессии, может явиться фактором, провоцирующим инициацию судорог.

Ключевые слова: пентилентетразол, киндлинг, кортикоостерон, надпочечные железы, патогенетические механизмы, стресс, депрессия.

Prishchepa Y.A.

THE INFLUENCE OF CORTICOSTERONE ON PROLONGED PENTYLENETETRAZOL KINDLING DEVELOPMENT

Summary. The experimental own data are given devoted to investigation of pathogenetic mechanisms of chemical kindling induced by 90-120 pentylentetrazol (PTZ) injections. PTZ prolonged kindling development characterized by generalized clonic-tonic seizures forming in animals with their subsequent hindlimbs tonic extension, seizure attack prolongation and first seizure reactions latency reduction. Corticosterone exogenous administration accelerates kindling formation as well as suprarenal glands mass increases. Cortisol proconvulsive effects according to the authors coincide with the data concerning corticosterone acceleration of electrical amygdala kindling. It is supposed that stress- and depression-induced glucocorticoids level increasing could provoke seizure initiation.

Key words: pentylentetrazol, kindling, corticosterone, suprarenal glands, pathogenetic mechanisms, stress, depression.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2014 р.

Прищепя Олена Олександрівна - аспірант кафедри фізіології Одеського національного медичного університету; +38 094 996-30-33; doktor.odessa2013@gmail.com

© Сілкина Ю.В.

УДК: 616.12:611.018.835:611.89

Сілкина Ю.В.

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", кафедра патологічної фізіології (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

ДОДАТКОВІ ПРОВІДНІ ШЛЯХИ У СЕРЦІ ЯК РЕЗУЛЬТАТ НЕЗАВЕРШЕНОГО НОРМАЛЬНОГО КАРДІОГЕНЕЗУ

Резюме. Дослідження присвячено вивченню процесів ембріонального розвитку провідної системи серця людини в нормі та пошуку морфологічних передумов формування додаткових провідних шляхів. Встановлено, що утворення додаткових провідних шляхів у серці є результатом недостатньої репресії кондуктивних властивостей типових кардіоміоцитів, які вони мають на ранніх етапах кардіогенезу, а також залишаються у вигляді рудиментарних м'язових містків внаслідок недостатньої сепарації передсердного та шлуночкового міокарда.

Ключові слова: провідна система, кардіогенез, аритмії, вади серця.

Вступ

Електрична нестабільність серця має багато етіологічних складових, у тому числі й морфологічних. До останніх відносяться: пухлиноподібні розростання клітин Пуркінє, переродження клітин волокон Пуркінє у так звані "пінисті клітини", вроджений полікістоз перед-

сердно - шлуночкового вузла (ПШВ), некомпактизований лівий шлуночок, вади перегородок серця та інші [Динюв, Белозеров, 2006]. Як правило, вищевказані патології є клінічно віддзеркаленими, вони маніфестують одразу після народження (і, навіть, до народжен-

ня). Існує й інша група вроджених вад серця, які також є причиною аритмій, але ключовою патогенетичною ланкою яких є процес локальної дизембріогенії провідної системи серця (ПСС), та головне - перебіг цих вад може бути субклінічним, не проявляти себе у спокої, а під час фізичного навантаження може бути причиною раптової смерті [Тарасова, Творогова, 2005]. До таких вад відносяться додаткові провідні шляхи (пучки Кента, Джеймса, волокна Махейма, тракт Брешенмаше), аритмогенні ділянки у шлуночках, передсердях, у складі стінки легеневих вен та інші.

У літературі існує достатня кількість тверджень про те, що ізольовані вади розвитку провідних шляхів формуються з різних причини - від генетичних мутацій до метаболічних розладів матері [Мутафьян, 2009]. Але як пояснити випадки, коли у новонароджених передсердно-шлуночкові зворотні тахікардії спонтанно зникали до кінця 1 року життя, або коли вони, навпаки, спонтанно виникали у підлітків або дорослих [Підвищоцька, 2004]? Ці факти викликають роздуми про можливість перебігу гістогенетичних процесів, пов'язаних із провідними шляхами, які завершуються протягом першого року життя та можуть супроводжуватися вищезазначеними симптомами, або патологічно не завершуватися.

Отже метою нашої роботи було вивчення процесів ембріонального розвитку провідної системи серця людини в нормі та пошук морфологічних передумов формування додаткових провідних шляхів.

Матеріал та методи

Були досліджені серця ембріонів людини без вад розвитку в термін з 4 до 12 тижнів ембріогенезу. Забір матеріалу проводили на базі прозектур та гінекологічних відділень м. Дніпропетровська. Фіксували у 8% забуференому формаліні (рН 7,4), обробку тканини проводили за стандартною процедурою. Зрізи товщиною 5-7 мкм завтовшки забарвлювали гематоксиліном-еозином, а також обробляли антитілами до: альфа-гладком'язового актину (α -SMA, DakoCytomation), білків триплету нейрофіламентів (NF, LabVision) та м'язово-специфічного актину (MSA, DakoCytomation). Аналіз експресії білків, що досліджувалися, проводився кількісним та напівкількісним методами шляхом підрахунку відносного об'єму імунопозитивної тканини та оцінки ступеня інтенсивності реакції з антитілами у балах.

За даними літератури, α -SMA експресується у серці, що розвивається, клітинами провідної системи, а також гладкими міоцитами у складі судин. Виявилось, що експресуються вони з різною інтенсивністю - провідні клітини мають на 2 бали, гладкі міоцити на 3 бали. Білки триплету нейрофіламентів, так само, присутні у двох типах структур - елементах нервової системи, а також провідних кардіоміоцитах. Диференціювання їх відбувалося за схожим з описаним вище принципом. М'язово-специфічний актин експресується у всіх

клітинах серця, які мають у своєму складі скоротливий апарат. Маркер використовувався з метою диференціальної діагностики сполучної та м'язової тканини у період незрілості ще колагенових та еластичних волокон.

Результати. Обговорення

Вроджені патології, пов'язані із порушенням утворення імпульсу. Розвиток спеціалізованої ПСС починається на 6-му тижні розвитку ембріона людини. Перші ж скорочення серцевого м'язу можна спостерігати вже на 21-22 добу. Спочатку скорочення є неритмічними з міграцією пейсмекера завдяки трансформації серцевих камер. Так, на ранніх етапах кардіогенезу клітини водії ритму знаходяться у складі шлуночка, переміщуючись у ділянку правого передсердя по мірі утворення останнього. У той же час провідникову роль відіграють малодиференційовані міоцити, що складають загальний масив міокарда. Отже, ранні кардіоміоцити здатні не тільки скорочуватися, але і проводити імпульс, тобто вони є біпотентними. Маркування раннього серця антитілами до білків скорочувального апарату, а також до білків, що експресуються у клітинах провідної системи, дозволило встановити, що на ранніх етапах кардіоміоцити маркуються майже тотально всіма задіяними у дослідженні маркерами, але контакт-специфічні маркери мають динаміку поступового зменшення площі експресії з формуванням характерних для ПСС маркер-позитивних ділянок. Аналіз цих даних дозволив припустити, що процес регресії провідникових властивостей ранніх ординарних кардіоміоцитів з різних причин може затримуватися, що створює передумови для залишку в зрілому серці ділянок з кондуктивними властивостями, що є зонами підвищеної збудливості. Частіше за все такими ділянками є скупчення клітин у складі шлуночкового та передсердного

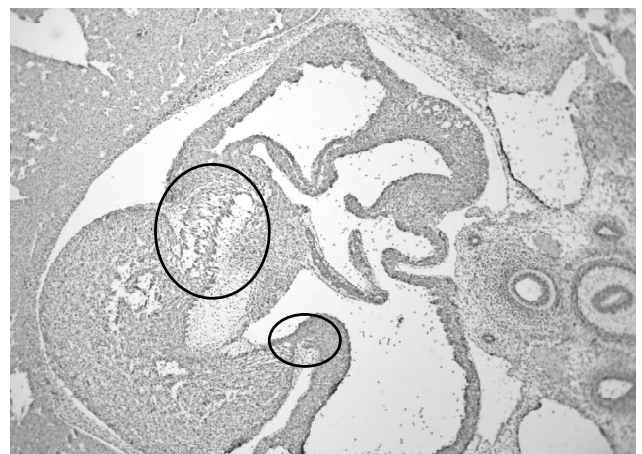


Рис. 1. Серце ембріона людини на 5 тижні пренатального розвитку. Тканина оброблена антитілами до MSA. Виділені ділянки містять містки м'язової тканини, які сполучають на цьому етапі передсердний та шлуночковий міокард. Дозабарвлення гематоксиліном. Збільшення x100.

скоротливого міокарда.

Але тригерними зонами можуть бути і ділянки у складі, наприклад, стінки легеневого стовбура, що пояснюється затримкою процесів регресії кардіоміоцитарних властивостей, а також походженням цього відділу серця з одного джерела із клітинами первинного атріо-вентрикулярного каналу, клітини-деривати яких приймають участь у формуванні передсердно-шлуночкового відділу ПСС.

Вроджені патології, пов'язані із порушенням проведення імпульсу. При дослідженні процесів формування передсердно-шлуночкового відділу ПСС ми спостерігали тяжі MSA-позитивних клітин серед масиву мезенхімної тканини (майбутньої сполучної тканини), які сполучали безпосередньо шлуночковий та передсердний міокард - м'язові містки (рис. 1). Дослідження подальшої долі цих містків встановило, що їхня проксимальна частина по мірі дозрівання сполучної тканини та збільшення камер серця сепарується від дистальної частини. На нашу думку, порушення гістогенетичної програми форматування описаної ділянки призводить до того, що ці містки залишаються несепарованими і відомі як пучки Кента. За подібним сценарієм утворюються і волокна Махейма, що сполучають атріоventри-

кулярний вузол із волокнами Пуркінє правого шлуночка.

У складі передсердь також виділяють додаткові провідні шляхи, відомі як пучки Джеймса (сполучають синусний вузол з нижньою частиною атріоventрикулярного вузла), а також тракт Брешенмаше, що починається у правому передсерді, сполучаючи його з пучком Гіса. Ці структури, як встановило дослідження, є результатом неповноцінного сепарування передсердного та шлуночкового міокарда.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Утворення додаткових провідних шляхів у серці є результатом недостатньої репресії кондуктивних властивостей типових кардіоміоцитів, які вони мають на ранніх етапах кардіогенезу, а також залишаються у вигляді рудиментарних м'язових містків внаслідок недостатньої сепарації передсердного та шлуночкового міокарда.

Планується у подальшому дослідити етіологічну складову порушення гістогенетичної програми ранніх кардіоміоцитів, а також причини порушення процесу сепарації передсердного та шлуночкового міокарда.

Список літератури

- Динов Б. А. Прогнозирование течения и оценки тяжести полных атриовентрикулярных блокад у детей / Б. А. Динов, Ю. М. Белозеров // Вест. аритм. - 2006. - Т. 4, № 2. - С. 15 - 19.
- Коровина Н. А. Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей / А. А. Тарасова, Т. М. Творогова // Лечащий врач. - 2005. - № 4. - С. 47 - 49.
- Мутафьян О. А. Пороки сердца у детей и подростков / Мутафьян О. А. - М. : ГЭОТАР, 2009. - 556 с.
- Підвисоцька Н. І. Прогнозування уроджених вад серцево-судинної системи / Н. І. Підвисоцька // Експер. та клініч. фізіол. і біохім. - 2004. - № 2. - С. 136 - 138.

Силкіна Ю. В.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ В СЕРДЦЕ КАК РЕЗУЛЬТАТ НЕЗАВЕРШЕННОГО НОРМАЛЬНОГО КАРДИОГЕНЕЗА

Резюме. Исследование посвящено изучению процессов эмбрионального развития проводящей системы сердца человека в норме и поиску морфологических предпосылок формирования дополнительных проводящих путей. Установлено, что образование дополнительных проводящих путей в сердце является результатом недостаточной репрессии кондуктивных свойств типовых кардиомиоцитов, которые они имеют на ранних этапах кардиогенеза, а также остаются в виде рудиментарных мышечных мостиков вследствие недостаточной сепарации предсердного и желудочкового миокарда.

Ключевые слова: проводящая система, кардиогенез, аритмии, пороки сердца.

Silkina Y. V.

ADDITIONAL PATHWAYS IN THE HEART AS A RESULT OF UNFINISHED NORMAL CARDIOGENESIS

Summary. The research is devoted to the conduction system embryonic development of the human heart in norm and in search of morphological prerequisites for the formation of accessory conductive pathways. It is established that the formation of accessory pathways in the heart is the result of a lack of repression conductive properties of ordinary cardiomyocytes, which they have in the early cardiogenesis; furthermore, remain as rudimentary muscle's bridges due to insufficient separation of atrial and ventricular myocardium.

Key words: conductive system, cardiogenesis, arrhythmia, heart malformation.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2014 р.

Силкіна Юлія Валеріївна - д. мед. н., доцент, в.о. завідувачої кафедрою патологічної фізіології Дніпропетровської медичної академії; +38 098 438-80-71; silk07@mail.ru

© Струтинська Н.А.

УДК: 577.35+612146

Струтинська Н.А.

Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, відділ фізіології кровообігу (вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024)

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВАЦІЯ АТФ - ЗАЛЕЖНИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ - ВАЖЛИВИЙ МЕХАНІЗМ РЕГУЛЯЦІЇ ЦИКЛОСПОРИН - ЧУТЛИВОЇ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ПОРИ У СЕРЦІ ЩУРІВ

Резюме. Досліджено вплив активаторів АТФ - залежних калієвих каналів ($K_{\text{АТФ}}$ -каналів) флокаліну і тіофлокаліну на чутливість мітохондріальної пори (МП) до дії її природного індуктора Ca^{2+} у серці щурів. Встановлена концентраційна залежність впливу як флокаліну, так і тіофлокаліну (10^{-7} - 10^{-4} моль/л) на величини Ca^{2+} -індукованого набухання мітохондрій у серці з напівмаксимальними ефектами інгібування $\text{IC}_{50}=50$ та $\text{IC}_{50}=2,7$ мкмоль/л відповідно та більш потужною кардіопротекторною дією останнього. Показано, що введення цих сполук у досліді *in vivo* знижує чутливість МП до дії Ca^{2+} . Отримані дані дозволили окреслити їх роль як кардіопротекторів і регуляторів утворення МП у серці, вказуючи на їх антиішемічний і антиапоптотичний ефекти.

Ключові слова: флокалін, тіофлокалін, $K_{\text{АТФ}}$ -канали, мітохондріальна пора, серце.

Вступ

АТФ - залежні калієві ($K_{\text{АТФ}}$) канали сарколемальних і мітохондріальних мембран є одним із головних ендогенних, природних механізмів кардіопротекції при гіпоксії та ішемії міокарда. Особливістю цих мембранних каналів є їх властивість відкриватися в відповідь на зниження внутрішньоклітинного рівня АТФ нижче мілімолярних рівнів, наслідком чого є запуск компенсаторних та захисних механізмів [Мойбенко та ін., 2008]. Зокрема, такі ключові природні механізми кардіопротекції, як ішемічне прекодиціювання та посткодиціювання опосередковуються активністю цих каналів [Hanley and Daut, 2005; Yang et al., 2004]. Як виявилось, відкрити $K_{\text{АТФ}}$ -канали можна і фармакологічним шляхом за допомогою їх активаторів, що отримало назву фармакологічного прекодиціювання [Wakahara et al., 2004].

Навантаження Ca^{2+} і оксидативний стрес є відомими індукторами неселективної циклоспоринчутливої мітохондріальної пори (МП), яка є важливим регулятором функціонування мітохондрій як за фізіологічних, так і патологічних умов [Elrod et al., 2013; Webster, 2012]. Відкриття МП може призводити до загибелі клітин (некроз, апоптоз), а попередження її відкриття є одним із механізмів кардіопротекції, зокрема фармакологічними методами [Quindry et al., 2012; Webster, 2012]. Зовсім недавно було показано антиапоптотичні та антинекротичні ефекти нового вітчизняного активатора вищезазначених каналів флокаліну [Струтинський та ін., 2013]. Метою роботи було вивчення впливу нових вітчизняних активаторів $K_{\text{АТФ}}$ -каналів флокаліну та тіофлокаліну на кальційіндуковане відкриття МП у серці щурів.

Матеріали та методи

Досліди проведено на дорослих (6 міс., масою 220 - 250 г) щурах лінії Вістар. Мітохондрії виділяли методом диференційного центрифугування [Сагач та ін., 2004]. В експериментах *in vivo* одноразове введення щурам флокаліну чи тіофлокаліну у дозі 2 мг/кг здійснювали

за 30 хв. до декапітації тварин. Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням програми Origin 7.0 ("Microcall Inc.", США).

Результати. Обговорення

Результатом відкриття мітохондріальних $K_{\text{АТФ}}$ -каналів (міто $K_{\text{АТФ}}$ -каналів) є надходження іонів калію до мітохондрій, що викликає деполяризацію їх внутрішньої мембрани та одночасне пасивне надходження аніонів слабких кислот та води в матрикс мітохондрії та його набуханням. Встановлено, що флокалін і тіофлокалін викликали характерне для активації згаданих каналів помірне набухання ізольованих мітохондрій серця щурів (з максимальним рівнем за концентрації 10^{-5} та 10^{-7} моль/л відповідно), яке попереджалося специфічним інгібітором цих каналів 5-гідроксидеканоевою кислотою (5-ГД), що нам дозволило ідентифікувати нові вітчизняні фармакологічні сполуки як відкривачі міто $K_{\text{АТФ}}$ -каналів. Водночас класичний інгібітор МП циклоспорин А (10^{-5} моль/л) не впливав на їх ефекти.

Характерні криві спонтанного (контроль у безкальцієвому середовищі) та кальційіндукованого набухання мітохондрій, що відбувалося внаслідок відкриття МП у серці щурів показані на рис. 1 а. Встановлено, що в умовах преінкубації мітохондрій з флокаліном і тіофлокаліном відбувалось зменшення рівня набухання органел у серці щурів (рис. 1 а). Отже, попереднє відкриття міто $K_{\text{АТФ}}$ -каналів новими фторвмісними активаторами попереджало кальційіндуковане відкриття МП у серці тварин. Причому їх ефекти мали дозозалежний характер. Зокрема, введення у інкубаційний розчин флокаліну у концентраціях 10^{-5} , $5 \cdot 10^{-5}$ і 10^{-4} моль/л зменшувало величину набухання ізольованих мітохондрій серця щурів, що було індуковане іонами кальцію на 23, 89, 50, 45 і 100 % відповідно. Додавання тіофлокаліну (10^{-6} , $5 \cdot 10^{-6}$ і 10^{-5} моль/л) пригнічувало це набухання на 20, 18, 68, 96 і 100 % відповідно. Був встановлений напівмаксимальний ефект інгібування

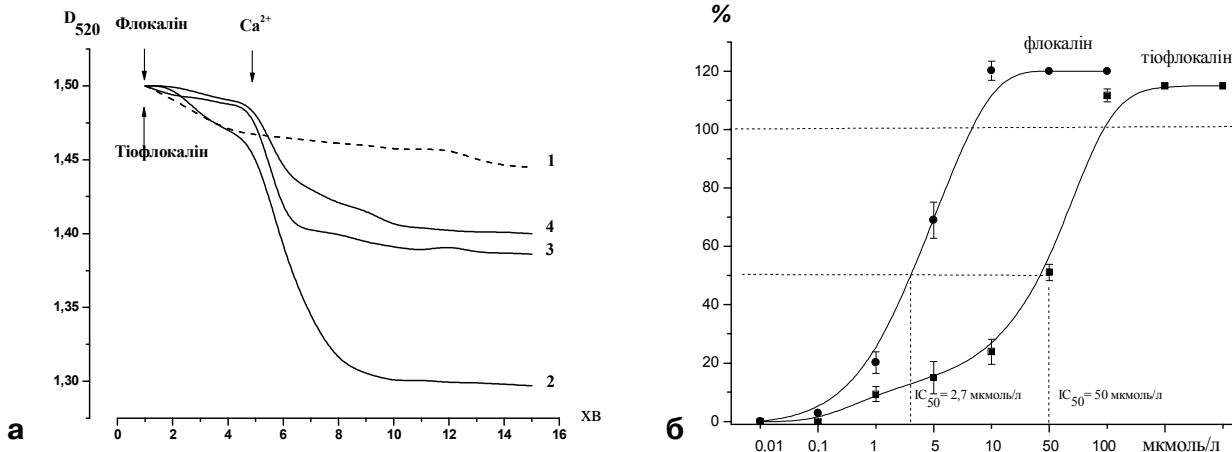


Рис. 1. Вплив попередньої активації мітоK_{АТФ}-каналів флокаліном та тіофлокаліном на Ca²⁺-індуковане набухання мітохондрій серця щурів (а) та криві доза-ефект (від 0 до 100%) (б): 1 - контроль, 2 - дія Ca²⁺ (10⁻⁴ моль/л), 3 - преінкубація з флокаліном (5 · 10⁻⁵ моль/л) та дія Ca²⁺, 4 - преінкубація з тіофлокаліном (5 · 10⁻⁶ моль/л) та дія Ca²⁺.

кальційіндукованого набухання мітохондрій і, як наслідок, відкриття МП, який становив 50 та 2,7 мкмоль/л для флокаліну та тіофлокаліну відповідно (рис. 1 б).

Відомо, що напівмаксимальна доза інгібування МП для пінацидилу (близький до них по структурі закордонний аналог) складає 128 мкмоль/л [Holmuhamedov et al., 1999]. Отже, нові вітчизняні активатори КАТФ-каналів значно ефективніше попереджують кальційіндуковане відкриття МП, ніж останній. Слід зауважити, що аналогічні напівмаксимальні ефекти іншого активатора цих каналів діазоксиду були близькими до ефектів флокаліну, та спостерігалися за його концентрації 65 мкмоль/л [Holmuhamedov et al., 1999]. Проте тіофлокалін попереджав відкриття МП у концентраціях на порядок нижчих, ніж діазоксид (2,7 і 50 мкмоль/л відповідно). Отримані результати свідчать про те, що тіофлокалін на порядок сильніше попереджує кальційіндуковане набухання МП, ніж флокалін та інші відомі активатори K_{АТФ}-каналів. Отже, нові фторвмісні активатори вищезазначених каналів є потужними інгібіторами відкриття МП і, таким чином, процесів апоптозу та некрозу кардіоміоцитів.

Процес пороутворення тісно пов'язаний зі зміною проникності мітохондріальних мембран, що характеризується різною їх чутливістю до дії індукторів. В експериментах *in vivo* досліджували одноразове введення щурам нових активаторів для встановлення чутливості МП до індуктора кальцію у серці (рис. 2). Так, показано, що ін'єкція як флокаліну, так і тіофлокаліну призводить до зменшення чутливості МП до Ca²⁺ (10⁻⁵-10⁻⁴ моль/л), з більш потужною кардіопротекторною дією останнього.

Відомо декілька можливих механізмів протекторної дії відкривачів K_{АТФ}-каналів мітохондріальних мембран. По-перше, їх активація викликає деполаризацію внутрішньої мембрани мітохондрій ($\Delta\psi_m$), наслідком чого є зменшення рушійної сили для транспортування іонів

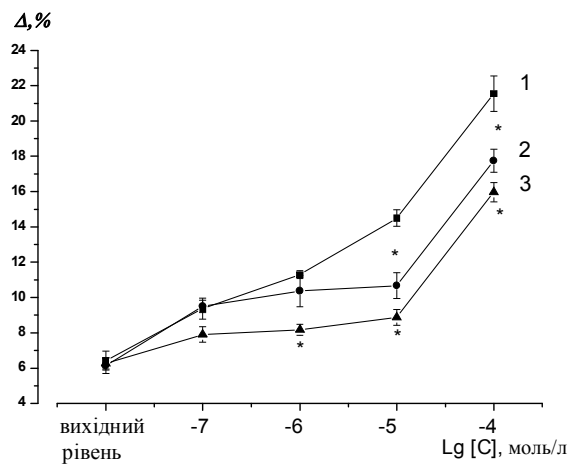


Рис. 2. Зміни чутливості мітохондріальної пори до індуктора Ca²⁺ у серці щурів за умов введення *in vivo* флокаліну і тіофлокаліну: 1 - контроль 2 - дія флокаліну (2 мг/кг), 3 - дія тіофлокаліну (2 мг/кг); * P < 0,05 порівняно з контролем.

кальцію у органели, що в свою чергу захищає мітохондріальний матрикс від їх перевантаження. З іншого боку, навантаження Ca²⁺ і оксидативний стрес є відомими індукторами МП. Згідно з альтернативною гіпотезою - активація цих каналів призводить до помірного набухання мітохондрії, що забезпечує зберігання функції міжмембранного простору та може попереджувати руйнування структури крист за ішемії. Третя гіпотеза стосовно кардіопротекторної дії одного з активаторів мітохондріальних K_{АТФ}-каналів діазоксиду припускає, що останній може модулювати продукування мітохондріальних реактивних видів кисню [Cheng et al., 2010].

Отже, у цій роботі ми розглянули один із механізмів дії нових вітчизняних фторвмісних сполук. Індукція характерного для активації КАТФ-каналів помірного набухання ізольованих мітохондрій серця та його попередження специфічним інгібітором саме K_{АТФ}-каналів

мітохондріальної мембрани - 5-ГД дало змогу ідентифікувати флокалін та тіофлокалін як фармакологічні відкривачі цих каналів. В експериментах з кальційіндукованим набуханням мітохондрій показано, що активація калійселективної проникності у внутрішній мембрані мітохондрій даними активаторами призводить до дозозалежного інгібування відкриття МП у серці з більш потужною кардіопротекторною дією тіофлокаліна.

Таким чином, отримані дані щодо пригнічення відкриття МП, потужні кардіопротекторні властивості та виключно низька токсичність [Мойбенко та ін., 2008, 2009] дозволяє вважати нові вітчизняні фторвмісні активатори K_{ATP} -каналів флокалін та тіофлокалін перспективними для застосування в клінічній практиці.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У досліджах *in vitro* на мітохондріях, ізольованих із тканини серця щурів, вперше показано, що нові вітчизняні фторвмісні сполуки флокалін та тіофлокалін є

фармакологічними відкривачами K_{ATP} -каналів внутрішньої мітохондріальної мембрани.

2. Встановлена концентраційна залежність їх впливу (10^{-7} - 10^{-4} моль/л) на величини кальційіндукованого набухання мітохондрій у серці з напівмаксимальними ефектами інгібування $IC_{50}=50$ та $IC_{50}=2,7$ мкмоль/л для флокаліну та тіофлокаліну відповідно, та більш потужною кардіопротекторною дією останнього.

3. Вперше показано, що у досліджах *in vivo* їх введення знижує чутливість мітохондріальної транспортної пори до дії Ca^{2+} , що за умов ішемії може бути потужним кардіопротекторним механізмом.

Зважаючи на те, що система K_{ATP} -каналів є одним із найважливіших ендогенних механізмів кардіопротекції та значно меншу токсичність флокаліну та тіофлокаліну (у 3 - 4 рази) порівняно з закордонними препаратами такого типу, та їх потужну кардіопротекторну дію, вважаємо за доцільне подальше дослідження властивостей нових вітчизняних оригінальних сполук з метою створення новітніх лікарських засобів.

Список літератури

- Вплив флокаліну на розвиток апоптозу та некрозу при аноксії-реоксигенації ізольованих неонатальних кардіоміоцитів / Р. Б. Струтинський, В. С. Нагібін, Н. А. Струтинська [та ін.] // Фізіол. журн. - 2013. - Т. 59, № 3. - С. 3-9.
- Мойбенко А. А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Пархоменко А. Н. - Київ : Наук. думка, 2008. - 518 с.
- Організація заводського виготовлення препарату Флокалін - нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора / О. О. Мойбенко, Р. Б. Струтинський, Л. М. Ягупольський [та ін.] // Наука та інновації. - 2009. - Т. 5, № 1. - С. 80 - 84.
- Старіння підвищує чутливість до індукторів мітохондріальної пори в серці щурів / В. Ф. Сагач, Г. Л. Вавилова, Н. А. Струтинська [та ін.] // Фізіол. журн. - 2004. - Т. 50, № 2. - С. 49 - 63.
- Cheng Y. Interaction of mitochondrial potassium channels with the permeability transition pore / Cheng Y., Debska-Vielhaber G., Siemen D. // FEBS Lett. - 2010. - Vol. 584, № 10 - P. 2005 - 2012.
- Difference in the cardioprotective mechanisms between Ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning by diazoxide in rat hearts / N. Wakahara, H. Katoh, Y. Yaguchi [et al.] // Circular J. - 2004. - Vol. 68. - P. 156 - 162.
- Elrod J. W. Physiologic functions of cyclophilin D and the mitochondrial permeability transition pore / Elrod J. W., Molkentin J. D. // Ibid. - 2013 - Vol. 77, № 5 - P. 1111 - 1122.
- Hanley P. J. (ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial K(ATP) channels and an overview of alternative mechanisms / P.J. Hanley, J. K. Daut // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2005. - Vol. 39, № 1. - P. 17-50.
- Holmuhamedov E. L. ATP-sensitive K^{+} channel openers prevent Ca^{2+} overload in rat cardiac mitochondria / E. L. Holmuhamedov, L. Wang, A. Terzic // J. Physiol. (London). - 1999. - Vol. 519, № 2. - P. 347 - 360.
- Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis / Quindry J. C., Miller L., McGinnis G. [et al.] // J. Appl. Physiol. - 2012. - Vol. 113, № 3. - P. 498 - 506.
- Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways / X. M. Yang, J. B. Proctor, L. Cui [et al.] // J. Amer. Coll Cardiol. - 2004. - Vol. 44, № 5. - P. 1103 - 1110.
- Webster K. A. Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species / Webster K. A. // Future Cardiol. - 2012. - Vol. 8, № 6. - P. 863 - 884.

Струтинская Н.А.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ АТФ - ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ - ВАЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛОСПОРИН - ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ В СЕРДЦЕ КРЫС

Резюме. Исследовано влияние активаторов АТФ - зависимых калиевых каналов (K_{ATP} -каналов) флокалина и тиофлокалина на чувствительность митохондриальной поры (МП) к действию естественного индуктора Ca^{2+} в сердце крыс. Установлена концентрационная зависимость влияния как флокалина, так и тиофлокалина (10^{-7} - 10^{-4} моль/л) на величины Ca^{2+} -индуцированного набухания митохондрий в сердце с полумаксимальными эффектами ингибирования $IC_{50} = 50$ и $IC_{50}=2,7$ мкмоль/л соответственно и более мощным кардиопротекторным действием последнего. Показано, что введение этих соединений в опытах *in vivo* снижает чувствительность МП к действию Ca^{2+} . Полученные результаты позволили определить их роль как кардиопротекторов и регуляторов образования МП в сердце, указывая на антиишемический и антиапоптотический эффекты.

Ключевые слова: флокалин, тиофлокалин, K_{ATP} -каналы, митохондриальная пора, сердце.

Strutynska N.A.

PHARMACOLOGICAL ACTIVATION OF ATP - DEPENDENT POTASSIUM CHANNELS IS AN IMPORTANT MECHANISM OF REGULATION OF CYCLOSPORINE - SENSITIVE MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORES OPENING IN RAT HEARTS

Summary. The effects of openers of ATP-dependent potassium channels (KATP-channels), floccalin and tiofloccalin, on the sensitivity

mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening to the its natural inductor Ca^{2+} in rat hearts were studied. We found that concentration-dependent inhibition effects (10^{-7} to 10^{-4} M) of flocalin (with $IC_{50}=50 \mu M$) and tioflocalin (with $IC_{50}=2,7 \mu M$) on Ca^{2+} -induced mitochondrial swelling (MPTP opening) in the heart characterized more powerful cardioprotective action of the latter. It was shown that the administration of these compounds in experiments in vivo decreased the sensitivity of the MPTP opening to Ca^{2+} . The results obtained allowed to characterized its role as cardioprotectors and regulators of the MPTP formation in the heart, indicated their anti-ischemic and anti-apoptotic.

Key words: flocalin, tioflocalin, K_{ATP} -channels, mitochondrial pore, heart, rats.

Стаття надійшла до редакції 21.05.2014 р.

Струтинська Наталія Андріївна - к. біол. н., ст. наук. співроб. відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України; +38 044 256-24-96, +38 097 691-75-37; na-strutynska@biph.kiev.ua

© Сухомлин А.А., Непорада К.С., Берегова Т.В.

УДК: [616.316.4:615.35] - 092.9 - 085.33

Сухомлин А.А.¹, Непорада К.С.¹, Берегова Т.В.²

¹ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", кафедра медичної, біоорганічної та біологічної хімії (вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011), ²Київський національний університет імені Тараса Шевченка (вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601)

КОРЕКЦІЯ МЕЛАНІНОМ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

Резюме. Експерименти виконані на 35 білих щурах-самцях. За умов тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії відбувається інтенсифікація вільнорадикальних процесів та розвиток протеїназно-інгібіторного дисбалансу за декомпенсаторним типом у слинних залозах щурів. Експериментальна корекція меланіном сприяє нормалізації патологічних змін в тканинах слинних залоз щурів на тлі довготривалого введення інгібітора протонної помпи, про що свідчить пригнічення вільнорадикального окиснення, підвищення активності ферментних антиоксидантних систем та нормалізація протеїназно-інгібіторного балансу.

Ключові слова: слинні залози, меланін, омепразол, гіпергастринемія, протеоліз, оксидативний стрес.

Вступ

На теперішній час захворювання травного тракту посідають третє місце в загальній структурі захворюваності і їх розповсюдженість постійно зростає. Для лікування кислотозалежних захворювань широко застосовуються антисекреторні засоби, зокрема, інгібітори протонної помпи (ІПП): омепразол, лансопрозол та інші, які знижують шлункову секрецію, що призводить до розвитку гіпергастринемії [Olbe, Cederberg et al 1989]. Механізм розвитку гіпергастринемії, перш за все, полягає в довготривалому застосуванні ІПП, які шляхом пригнічення H^+/K^+ -АТФази призводять до гіпоацидитету, що стимулює G-клітини антрального відділу шлунку секретувати гастрин.

Меланіни відносяться до одного з класів конденсованих фенольних сполук, які утворюються в результаті ферментативного окиснення, аутоокиснення і поліконденсації багатьох простих фенольних попередників. Однією з форм меланінів в біологічних тканинах є еумеланін, коричнево-чорний полімер дигідроксиіндола, дигідроксиіндолкарбоксилової кислоти та їх відновленої форми. Збільшення синтезу меланіну стимулюється пошкодженням ДНК ультрафіолетовим випромінюванням [Борщевская, Васильева, 1999].

Меланін володіє вираженою цитопротекторною дією на слизову оболонку шлунка щурів, знижуючи активність процесів перекисного окиснення ліпідів та збільшує активність ферментів антиоксидантної системи [Савицький, 2002].

Метою дослідження було вивчення впливу меланіну на патологічні зміни в слинних залозах щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на 35 білих щурах-самцях, вагою 180 - 220 г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Дослідним тваринам протягом 28 днів внутрішньоочеревинно вводили омепразол ("Sigma", США) дозою 14 мг/кг, меланін ("Sigma", США) (5 мг/кг маси тіла перорально) окремо та в поєднанні. Контрольним щурам протягом 28 днів внутрішньоочеревинно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. По завершенню експерименту щурам вранці натщесерце проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання та збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімунологічним методом за допомогою аналітичного набору "MP Biomedicals, LLC" (USA). Об'єктами дослідження були піднижньощелепні слинні залози, в гомогенаті яких визначали активність каталази [КФ 1.11.1.6] [Королюк и др., 1988], супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1] (СОД) [Кайдашев, 2003], ТБК-реактивів [Стальная, Гаришвили, 1977], загальну протеолітичну активність [Уголев, Иезуитова, 1969] та загальну антириптичну активність [Веремеенко и др. 1988]. Отри-

мані результати дослідження статистично обробляли з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Результати. Обговорення

Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28 день склав $59,0 \pm 35,5$ пг/мл, порівняно з дослідними тваринами, яким вводили протягом 28 днів омепразол - $170,7 \pm 90,7$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію.

Сучасна наука робить акцент на генетичних передумовах злаякісної трансформації, проте мало уваги приділяється неспецифічним механізмам генної регуляції. У зв'язку з цим частковий обмежений протеоліз гістонів може бути одним з факторів, що впливає на структурно-функціональний стан хроматину. З іншого боку важливе значення у цій ланці регуляції матричних процесів надається перекисному окисненню ліпідів та його вторинному продукту - малоновому діальдегіду (МДА). Він має здатність контролювати поділ і транскрипційну активність хроматину через утворення зшивок типу ДНК-ДНК та ДНК-білок. Разом з тим, інтенсивне перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) супроводжується накопиченням дисульфідних груп, які є активаторами ряду ядерних протеїназ. Результати дослідження ядерної протеолітичної активності і ПОЛ за дії ряду генотоксичних факторів (радіації, хімічних канцерогенів, різноманітних блокторів матричних синтезів) дали можливість припустити існування взаємозв'язку між цими процесами. Для дослідження вільнорадикальних процесів, ми, також визначали вміст ТБК-реактантів в тканинах слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії [Манько, Сухомлин, 2011]. Показано, що МДА здатний реагувати з ДНК, утворюючи ДНК-похідні, в першу чергу мутагенний M1G, який може викликати мутації, що призводять до розвитку пухлин [Armstrong, 2002].

Для оцінки вільнорадикальних процесів в тканинах слинних залоз щурів досліджували компоненти антиоксидантної системи: активність каталази та СОД. Каталаза - фермент класу оксидоредуктаз, що розкладає перекис водню, що утворюється в процесі біологічного окиснення на воду та молекулярний кисень, а також окиснює при наявності перекису водню низькомолекулярні спирти та нітроти, і бере таким чином участь у процесі клітинного дихання. Каталаза є одним із найшвидших ферментів: одна молекула каталази здатна перетворити кілька мільйонів молекул пероксиду водню на воду і кисень за секунду. Супероксиддисмутаза - фермент групи антиоксидантних ферментів, що захищає організм від високотоксичних кисневих радикалів. Відомо, що ці ферменти визначають стійкість клітин до дії вільних радикалів та сприяють збереженню цілісності клітин [Сухомлин, Непорада, 2010].

Вміст ТБК-реактантів у слинних залозах на 28 добу введення омепразолу був у 1,39 разу вище, ніж у контрольних щурів ($p < 0,05$). Активність каталази в слинних

Таблиця 1. Вміст ТБК-реактантів та активність каталази і супероксиддисмутази в тканинах слинних залоз за умов довготривалого введення інгібіторів протонної помпи та їх корекції меланіном, ($M \pm m$).

Групи тварин	Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г	Активність каталази, нкат/г	Активність супероксиддисмутази, од/г
1. Контроль (n=11)	$22,2 \pm 0,79$	$2,52 \pm 0,09$	$0,150 \pm 0,003$
2. Омепразол 28 днів (n=6)	$30,8 \pm 1,61$	$1,72 \pm 0,05$	$0,089 \pm 0,007$
3. Омепразол + меланін 28 днів (n=6)	$25,1 \pm 0,82$	$2,18 \pm 0,12$	$0,133 \pm 0,007$
Статистичний показник $\Sigma=23$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$

Примітка: n - кількість тварин.

Таблиця 2. Протеїназно-інгібіторний баланс тканин слинних залоз щурів за умов гіпергастринемії та її корекції меланіном, ($M \pm m$).

Групи тварин	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г*хв	Загальна антитриптична активність, г/кг
1. Контроль (n=11)	$0,327 \pm 0,010$	$45,66 \pm 0,46$
2. Омепразол 28 днів (n=6)	$0,383 \pm 0,018$	$39,85 \pm 0,43$
3. Омепразол + меланін 28 днів (n=6)	$0,332 \pm 0,010$	$43,88 \pm 1,00$
Статистичний показник $\Sigma=23$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$

Примітка. n - кількість тварин.

залозах в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії знизилась в 1,47 разу ($p < 0,05$), а активність СОД - у 1,66 разу ($p < 0,05$). Це свідчить про активацію ПОЛ, та зменшення антирадикального захисту слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії (табл. 1).

Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії меланіном приводить до достовірного збільшення активності супероксиддисмутази в 1,49 разу ($p < 0,05$), каталази - в 1,27 разу ($p < 0,05$), а також до зниження вмісту ТБК-реактантів в 1,23 разу ($p < 0,05$) в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію (табл. 1.). Це свідчить про те, що застосування меланіну знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем.

До фундаментальних досягнень сучасної науки відноситься визнання протеолізу як особливої форми фізіологічної регуляції. Регуляторна роль протеолітичних ферментів здійснюється у двох формах: повного та обмеженого протеолізу. Повний протеоліз являє собою деградацію білка, розщеплення аномальних та пошкоджених білків. У той же час обмежений протеоліз вважається універсальним механізмом, відповідальним за утворення, інактивацію та модифікацію гормонів, ферментів та інших фізіологічно-активних речовин. При деяких патологічних станах відбувається надмірна активація протео-

лізу, що є важливою ланкою патогенезу деструктивних, запальних, алергійних реакцій, порушення процесів гемостазу, а також одним з факторів, що сприяє інвазії клітин злоякісних пухлин [Веремеєнко, 1988].

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати (табл. 2): загальна протеолітична активність слинних залоз при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в 1,17 разу ($p < 0,05$), в той час як загальна антириптична активність зменшилась в 1,15 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Застосування меланіну на 28 добу експерименту призвело до вірогідного зниження активності протеїназ в 1,15 разу ($p < 0,05$) в слинних залозах щурів на тлі гіпергастринемії порівняно з тваринами, яким вводили ІПП без корекції. За умов введення меланіну на 28 добу на тлі гіпергастринемії вірогідно в 1,1 разу зростала антириптична активність слинних залоз порівняно з тваринами без корекції (табл. 2).

Таким чином меланін нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії, про що свідчить пригнічення загальної протеолітичної активності на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину, активації ПОЛ, зниження активності ферментних антиоксидантних систем та розвитку протеїназно-інгібіторного дисбалансу за декомпенсаторним типом в слинних залозах.

Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням меланіну знижує інтенсивність вільнорадикальних процесів, підвищує активність ферментних антиоксидантних систем та нормалізує протеїназно-інгібіторний баланс.

Список літератури

- Борщевская М. И. Развитие представленый о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов / М. И. Борщевская, С. М. Васильева // Вопросы медицинской химии. - 1999. - № 1. - С. 13 - 18.
- Веремеєнко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / Веремеєнко К. Н., Голубородько О. П., Кизим А. И. - К. : Здоровья, 1988. - 200 с.
- Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16 - 19.
- Манько А. М. Корекція мультипробіотиком "Симбітер ацидофільний" оксидативного стресу в органах порожнини рота за умов тривалого застосування інгібіторів протонної помпи / А. М. Манько, А. А. Сухомлин / Сухомлин А. А. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. - 2011. - Т. 11, вип. 2 (34). - С. 59 - 61.
- Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва [та ін.] ; під ред. І.П. Кайдашев. - Полтава : Полімет, 2003. - 320 с.
- Савицький Я. М. Вплив меланіну на секреторну функцію шлунка, процеси цитопротекції та моторику проксимального відділу травної системи : дис. ... канд. мед. наук / Савицький Я. М. - Львів, 2002. - 133 с.
- Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. - М. : Медицина, 1977. - С. 66 - 68.
- Сухомлин А. А. Экспериментальна корекція мультипробіотиком "Симбітер ацидофільний" оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу слинних залоз в умовах гіпергастринемії / А. А. Сухомлин, К. С. Непорада // Світ медицини та біології. - 2010. - № 2. - С. 169 - 172.
- Уголев А. М. Исследование пищеварительного аппарата у человека / Уголев А. М., Иезуитова Н. Н., Масевич У. Г. - Л. : Наука, 1969. - 216 с.
- Armstrong D. Oxidative Stress Biomarkers and Antioxidant Protocols ; ed. D. Armstrong. - Totowa, New Jersey : Humana Press Inc., 2002. - 186 p.
- Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind [et all.] / Scand. J.Gastroenterology. - 1989. - Vol. 24 (suppl. 166). - P. 27 - 32.

Сухомлин А.А., Непорада К.С., Берегова Т.В.

КОРРЕКЦИЯ МЕЛАНИНОМ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ

Резюме. Эксперименты выполнены на 35 белых крысах-самцах. В условиях длительной омепразол-индуцированной гипергастринемии происходит интенсификация свободно-радикального окисления в слюнных железах крыс. Экспериментальная коррекция меланином способствует нормализации патологических изменений в слюнных железах крыс на фоне длительного введения ингибитора протонной помпы, о чем свидетельствует угнетение свободнорадикального окисления и повышение активности ферментных антиоксидантных систем.

Ключевые слова: слюнные железы, омепразол, гипергастринемия, окислительный стресс, протеолиз, меланин.

Sukhomlyn A.A., Naporada K.S., Beregova T.V.

THE OXIDATIVE STRESS AND PROTEOLYTIC BALANCE OF SALIVARY GLANDS TISSUES UNDER CONDITIONS OF THE HYPERGASTRINEMIA AND ITS CORRECTION BY MELANIN

Summary. The experiments were conducted on the 35 white male-rats. In the conditions of long omeprazole induced hypergastrinemia secretion leads to the intensification of free radical oxidation in salivary glands. The experimental correction by melanin promotes normalization of pathological changes in salivary glands of rats during long introduction of proton pump inhibitor because of free-radical oxidation and proteolytic processes are oppressed.

Key words: salivary glands, omeprazole, hypergastrinemia, oxidative stress, proteolysis, melanin.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2014 р.

Сухомлин Андрій Анатолійович - к. мед. н., викладач кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ України

"Українська медична стоматологічна академія"; +38 095 547-91-05; suhomlyn1981@mail.ru

Нелорада Каріне Степанівна - д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія"; +38 05322 2-57-22

Берегова Тетяна Володимирівна - д. біол. н., професор, завідувач науково-дослідною лабораторією "Фармакології і експериментальної патології"; +38 044 526-03-27

© Щудрова Т.С., Заморський І.І.

УДК: 615.3:547.964.4:616.61-008.64-008.9

Щудрова Т.С., Заморський І.І.

Буковинський державний медичний університет, кафедра фармакології (Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002)

ВПЛИВ ОРГАНСПЕЦИФІЧНИХ ПЕПТИДІВ НА ПРОТЕОЛІТИЧНУ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ У НИРКАХ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ РАБДОМІОЛІТИЧНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. Досліджено стан протеолізу та фібринолізу у тканині нирок щурів при введенні органспецифічних пептидів за умов розвитку рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності. Встановлено, що застосування пептидів нормалізує стан фібринолітичної та протеолітичної активності нирок щурів. Більш виражений ефект спостерігається при застосуванні ниркових пептидів, що вказує на їх тканинспецифічну дію.

Ключові слова: гостра ниркова недостатність, органспецифічні пептиди, протеоліз, фібриноліз.

Вступ

Протеоліз є особливою формою фізіологічної регуляції. Обмежений протеоліз є універсальним механізмом, відповідальним за утворення та модифікацію гормонів, ферментів, фізіологічно активних пептидів. Реакції обмеженого протеолізу лежать в основі активації згортання крові та фібринолізу, функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової та калікреїн-кінінової системи, імунітету, комплементу, апоптозу. Внутрішньоклітинний протеоліз - це регульований процес, необхідний для нормального клітинного гомеостазу. Підтримка цього балансу включає елімінацію ушкоджених білків, контроль регуляторних процесів та постачання амінокислот для ремоделювання клітини [Debigare, Price, 2003]. Серед неспецифічних механізмів, які лежать в основі патогенезу багатьох захворювань, є розлади узгодженості функціонування активаторів та інгібіторів протеолітичної системи. Зміщення рівноваги між деградацією та синтезом внутрішньоклітинних білків призводить до порушення стабільності клітини та функціонування білкових систем регуляції транскрипції та метаболізму. Більшість внутрішньоклітинних та деякі мембранні білки розщеплюються АТФ-залежною убіквітин-протеасомною системою (УПС) [Lecker, Mitch, 2011]. УПС видаляє білки, ушкоджені мутаціями, денатурацією чи внаслідок вільнорадикального окислення. У клітинах нирок УПС відіграє важливу роль, контролюючи вміст регуляторних білків [Rajan, Mitch, 2008], а при патологічних станах регулює кількість епітеліальних натрієвих каналів, продукцію еритропоетину. Дисрегуляція системи протеолізу при ішемічному ураженні нирок призводить до деградації специфічних білків та патологічних наслідків, а при хронічних захворюваннях нирок активує тубулоінтерстиційне запалення та фіброгенез [Lecker, Mitch, 2011].

Фібринолітична система забезпечує спонтанний асептичний лізис фібрину і запобігає внутрішньосудин-

ному тромбоутворенню. Основою тканинної фібринолітичної активності нирок є урокіназа, яка продукується юкстагломерулярним апаратом і проксимальним відділом нефрону. Внаслідок пошкодження проксимального відділу нефрону є ймовірною можливість зниження фібринолітичної активності нирок [Хоменко, 2013].

Гостре ураження нирок внаслідок рабдоміолізу займає 7 - 10% у загальній структурі гострої ниркової недостатності [Bosch et al., 2009]. До механізмів рабдоміолітичного ураження нирок відносяться ушкодження гломерулярної фільтрації внаслідок внутрішньоренальної вазоконстрикції, пряме та ішемічне пошкодження каналців, тубулярна обструкція. На рівні дистальних каналців відбувається преципітація міоглобіну та обструкція просвіту. Міоглобін проявляє пряму токсичну дію на рівні проксимальних каналців, що призводить до гострого тубулярного некрозу. Вивільнення тромбопластину зі змертвілих клітин призводить до каскаду внутрішньосудинного згортання крові та формуванню тромбів у ренальній паренхімі.

Ендогенні пептиди, присутні у цито- та нуклеоплазмі різних тканин, є продуктами обмеженого протеолізу ядерних білків у протеасомах. Ці олігопептиди здатні комплементарно зв'язуватись з певними короткими послідовностями нуклеотидів у ланцюгах ДНК, що призводить до ініціації транскрипції. Ці олігопептиди володіють широким спектром біологічної дії, впливають на процеси клітинного росту та розвитку, координують функції багатоклітинних систем [Хавинсон, Солов'єв, 2012]. Встановлено, що олігопептид епіталон стимулює експресію генів плазміногену, тканинного активатора плазміногену та урокінази, що призводить до посилення та нормалізації фібринолізу при різноманітних захворюваннях. При гіперкоагуляції епіталон посилює

експресію генів природних антикоагулянтів [Кузник, 2013; Хавинсон и др., 2011].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу органоспецифічних пептидів на протеолітичну та фібринолітичну активність тканини нирок щурів за умов розвитку рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності (ГНН). Для дослідження було обрано пептидні препарати, розроблені у Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції та геронтології РАН: поліпептидний екстракт нирок, синтезовані на його основі трипептиди Т-31 (Ala-Glu-Asp) та Т-35 (Glu-Asp-Leu), а також тетрапептид епіфізу епіталон (Ala-Glu-Asp-Gly).

Матеріали та методи

Досліди проведено на 42 статевозрілих нелінійних білих щурах масою 180 - 220 г. Тварин було розподілено на 6 груп (n=7): I група - контрольна, II група - модельна патологія. Тварини III групи отримували пептидний екстракт нирок у дозі 300 мкг/кг, IV групи - олігопептид Т-35 у дозі 3 мкг/кг, V групи вводили олігопептид Т-31 у дозі 3 мкг/кг, VI групи - тетрапептид епіталон у дозі 7 мкг/кг. Досліджувані речовини вводили внутрішньочеревно 1 раз на добу протягом 7 днів з наступним моделюванням ГНН шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 50% розчину гліцеролу в дозі 8 мл/кг. Евтаназію тварин здійснювали на 24 год. розвитку ГНН шляхом декапітації під ефірною анестезією у відповідності до положень "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" (Страсбург, 1986). Протеолітичну активність визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу. Принцип методу полягає у тому, що при інкубації білкових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів протеолізу, які містяться в тканинах, відбувається лізис низькомолекулярних білків (ЛНМБ), лізис високомолекулярних білків (ЛВМБ) та лізис колагену, інтенсивність

якого оцінюється фотоколориметрично. Фібринолітичну активність досліджували за лізисом азофібрину, при цьому визначали сумарну (СФА), неферментативну (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) [Магальяс, Міхеєв, 2001]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistics 17.0. Достовірність різниці між показниками оцінювали з використанням параметричного t-критерію Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Критичний рівень значення був прийнятий за $p \leq 0,05$.

Результати. Обговорення

Розвиток ГНН супроводжувався зниженням СФА тканини нирок за рахунок значного зниження ФФА у 4,5 рази порівняно з показниками контролю, що є провокуючим фактором розвитку уротромбозу та погіршення фільтраційної здатності нирок (табл. 1). Введення поліпептидного екстракту нирок достовірно збільшило ФФА в тканині нирок у 7,2 рази, а введення олігопептидів Т-35, Т-31 та епіталону збільшило цей показник у 6,0, 6,9 та 4,6 рази відповідно. Покращення ФФА призвело до достовірного збільшення СФА в 1,5 рази у III та VI групах щурів, в 1,7 рази - у IV та V групах дослідних тварин порівняно з групою тварин з модельною патологією. Це, можливо, пов'язано із захисним впливом пептидів на клітини проксимальних канальців та збереженням синтезу урокінази.

Введення пептидних препаратів впливало на стан протеолізу у тканині нирок. Розвиток ГНН супроводжувався пригніченням лізису колагену у 1,4 рази, що є патогенетичним фактором хронізації патологічного процесу у нирках. Також спостерігалось виражене пригнічення ЛНМБ у 1,9 рази. Застосування екстракту нирок призвело до посилення ЛНМБ та лізису колагену у 1,2 рази. Олігопептид Т-35 достовірно збільшував дані

Таблиця 1. Стан фібринолізу та протеолізу в тканині нирок щурів при введенні органоспецифічних пептидів за умов розвитку гліцеролової ГНН ($\bar{x} \pm S_x$, n=7).

Показник	Контроль	Модельна патологія (ГНН)	ГНН+екстракт нирок	ГНН+Т-35	ГНН+Т-31	ГНН+епіталон
СФА, Е440/год, х мг тк	15,60±0,96	11,96±0,06 $p_1 \leq 0,05$	17,94±1,56 $p_2 \leq 0,05$	19,90±1,46 $p_2 \leq 0,05$	20,70±1,38 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,01$	19,00±1,41 $p_2 \leq 0,05$
НФА Е440/год, х мг тк	10,16±0,90	10,80±0,48	9,60±0,86	13,70±1,06	12,70±0,23	12,90±0,23
ФФА Е440/год, х мг тк	5,24±0,89	1,16±0,13 $p_1 \leq 0,05$	8,34±0,20 $p_2 \leq 0,01$	7,00±1,52 $p_2 \leq 0,05$	8,00±1,87 $p_2 \leq 0,01$	5,30±1,00 $p_2 \leq 0,05$
ЛНМБ, мкг азоальбуміну/ мг тканини/год	37,60±1,66	19,92±0,83 $p_1 \leq 0,01$	23,98±0,12 $p_2 \leq 0,05$	37,70±1,10 $p_2 \leq 0,05$	42,50±2,89 $p_2 \leq 0,01$	34,76±1,72 $p_2 \leq 0,05$
ЛВМБ, мкг азоказеїну/ мг тканини/год	15,17±1,39	14,00±0,68	18,17±0,95	17,33±1,78	18,50±0,75	16,33±0,63
Лізис колагену мкг азоколу/ мг тканини/год	1,63±0,11	1,19±0,06 $p_1 \leq 0,05$	1,44±0,05 $p_2 \leq 0,05$	2,25±0,16 $p_2 \leq 0,01$	2,28±0,21 $p_2 \leq 0,01$	1,51±0,07 $p_2 \leq 0,05$

Примітки: p_1 - показник вірогідності різниці порівняно з даними контролю; p_2 - показник вірогідності різниці порівняно з модельною патологією.

показники в 1,9 рази. Введення Т-31 також збільшувало ЛНМБ та колагену в 2,1 та 1,9 рази відповідно, порівняно з групою модельної патології. Епіталон посилював ЛНМБ у 1,7 рази, лізис колагену - в 1,3 рази. В усіх групах тварин, яким вводили органоспецифічні пептиди, спостерігалась тенденція до збільшення протеолітичної активності тканини нирок по відношенню до високомолекулярних білків.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані результати свідчать про здатність органоспецифічних пептидів нормалізувати фібринолітичну

та протеолітичну активність в нирках при рабдоміолітичній ГНН.

2. Більш виражений ефект спостерігається при застосуванні ниркових олігопептидів, що вказує на тканинспецифічність їх дії. Захисний вплив органоспецифічних пептидів підтверджується нашими попередніми дослідженнями, які доводять покращення функціонального стану нирок щурів, прооксидантно-антиоксидантного балансу в умовах розвитку гліцеролової моделі ГНН [Щудрова, Заморський, 2013].

У перспективі планується вивчення впливу органоспецифічних пептидів на функціональний стан нирок на різних моделях гострої ниркової недостатності.

Список літератури

- Кузник Б. И. Эпигенетические механизмы действия дипептида Lys-Glu и тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly на фибринолитическую активность крови / Б. И. Кузник, В. Х. Хавинсон, С.И. Тарновская // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2013. - № 4 (56). - С. 40 - 48.
- Магальяс В. М. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / [Магальяс В. М., Міхеев А. О., Роговий Ю. Є. та ін.]. - Чернівці, 2001. - 42 с.
- Хавинсон В. Х. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения / В. Х. Хавинсон, А. Ю. Соловьёв, Д. В. Жилинский [и др.] // Успехи геронтологии. - 2012. - Т. 25. - №1. - С. 11 - 22.
- Хавинсон В. Х. Эпигенетическое действие пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly на состояние системы гемостаза / В. Х. Хавинсон, Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2013. - №3 (55). - С. 26 - 35.
- Хоменко В. Г. Хроноритмічні зміни функціональної активності нирок при патології / В. Г. Хоменко // Бук. мед. вісник. - 2013. - № 2 (66). - С. 178- 181.
- Щудрова Т. С. Влияние некоторых синтетических олигопептидов на активность свободнорадикальных процессов при острой почечной недостаточности / Т. С. Щудрова, И. И. Заморский // Акт. проб. гум. и ест. наук. - 2013. - № 12 (59). - С. 98 - 100.
- Bosch X. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury / X. Bosch, E. Poch, J. Grau // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 361. - P. 62 - 72.
- Debigare R. Proteolysis, the ubiquitin-proteasome system, and renal diseases / R. Debigare, S. Price // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2003. - Vol. 285. - P. F1 - F8.
- Lecker S. Proteolysis by the Ubiquitin-Proteasome System and Kidney Disease / S. H. Lecker, W. E. Mitch // J. Am. Soc. Nephrol. - 2011. - Vol. 22. - P. 821 - 824.
- Rajan V. Ubiquitin, proteasomes and proteolytic mechanisms activated by kidney disease / V. Rajan, W. E. Mitch // Biochimica et Biophysica Acta. - 2008. - Vol. 1782. - P. 795 - 799.

Щудрова Т.С., Заморський І.І.

ВЛИЯНИЕ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ НА ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ПОЧКАХ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ РАБДОМИОЛИТИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме. Исследовано состояние протеолиза и фибринолиза в ткани почек крыс при введении органоспецифических пептидов в условиях развития рабдомиолитической острой почечной недостаточности. Установлено, что применение пептидов нормализует состояние фибринолитической и протеолитической активности почек крыс. Более выраженный эффект наблюдается при применении почечных пептидов, что указывает на их тканеспецифическое действие.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, органоспецифические пептиды, фибринолиз, протеолиз.

Shchudrova T.S., Zamorskii I.I.

THE INFLUENCE OF THE ORGANSPECIFIC PEPTIDES ON THE PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF RHABDOMYOLYTIC ACUTE KIDNEY FAILURE

Summary. The state of proteolysis and fibrinolysis of the rats' kidneys under the conditions of rhabdomyolytic acute kidney failure and use of organospecific peptides was studied. It was estimated that use of peptides normalizes state of fibrinolytic and proteolytic activity of the rats' kidneys. More significant effect is observed when using kidney peptides, which indicates on their tissue specific action.

Key words: acute kidney failure, organospecific peptides, fibrinolysis, proteolysis.

Стаття надійшла до редакції 28.05.2014 р.

Щудрова Тетяна Сергіївна - аспірант кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету; +38 050 665-24-28; tshchudrova@gmail.com

Заморський Ігор Іванович - д. мед. н., професор, зав. кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету

© Бабійчук Ю.В.

УДК: 616.002.5-053.2-07

Бабійчук Ю.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії медичного факультету №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ НА ПОЛІМОРФІЗМ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ В СИСТЕМІ КРОВІ БІОЛОГІЧНОЇ МОДЕЛІ

Резюме. Мета роботи: вивчити поліморфізм збудників туберкульозу в системі крові під впливом неіонізуючого опромінення у інфікованих *Mycobacterium bovis* тварин. Дослід був проведений на 40 кролях породи Шиншилла. Тварин дослідної групи опромінювали змінним електромагнітним полем. При дослідженні мазків крові на 100 добу ми спостерігали утворення лимоноподібних клітин в крові, які з однаковою частотою спостерігались в основній та контрольній групах. Електромагнітні хвилі підвищують репродуктивну активність збудника туберкульозу при внутріклітинному розвитку в системі крові, змінюють фізичні властивості мембран еритроцитів (еластичність, ламкість).

Ключові слова: *Mycobacterium bovis*, експериментальний туберкульоз, поліморфізм, електромагнітне поле.

Вступ

Надзвичайно актуальна сьогодні проблема туберкульозу в Україні. Поряд з прогресивним зростанням захворюваності на туберкульоз в останні роки почали виявлятися клінічні форми цієї недуги, які майже не зустрічались в останні десятиріччя [Недоспасова та ін., 2013; Фещенко та ін., 2007]. Ситуація ускладнюється тим, що діагностика деяких форм туберкульозу надзвичайно ускладнена внаслідок олігобацилярності процесу, а гематологічні показники є не характерними для цього захворювання [Колос та ін., 2006; Власенко та ін., 2001; 2003]. Враховуючи актуальність даної проблеми, нами було поставлено мета: вивчити поліморфізм збудників туберкульозу в системі крові під впливом неіонізуючого опромінення у інфікованих тварин.

Матеріали та методи

Дослід був проведений на 40 кролях породи Шиншилла, відібраних у трьох місячному віці і розподілених методом пар - аналогів на дві групи (контрольну і дослідну) по 20 голів у кожній (10 кролиць і 10 кролів). Досліди проведені згідно наказу від 01.03.2012 р Міністерства освіти і науки, молоді і спорту України №249 "Про затвердження порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах". В якості основи нами було вибрано експериментальну модель туберкульозу з внутрішньоперитоніальним введенням в масляному розчині біокультур *Mycobacterium bovis* в дозі 0,1 мг/мл, при якій зберігається можливість для персистенції мікобактерій. Контрольних і дослідних тварин утримували в клітках, догляд і годівля були аналогічними, за тваринами постійно проводився моніторинг. Тварин дослідної групи щоденно впродовж 3 годин (з 8 - 11 год.) опромінювали в соленоїді, де створювали змінне імпульсне електромагнітне поле наднизької частоти (ЗІЕМП ННЧ) частотою 8 Гц., напруженістю 100 В/м і після цього тварин повертали в клітки. Через 100 дб вивчали зразки венозної крові кролів отриманої з вушної вени. Зразки крові фіксувались, фарбувались за Романовським - Гімзе, мікроскопія проводилась на біологічному

мікроскопі Kopus цифровою фотокамерою DCM 500 з розрешенням 5 Мп.

Результати. Обговорення

При ретельному дослідженні мазків крові 40 кролів породи Шиншилла заражених збудником туберкульозу на 100 добу ми спостерігали утворення лимоноподібних клітин в крові, які з однаковою частотою спостерігались в основній та контрольній групах. У середині лимоноподібної клітини у 18 (90%) кролів основної групи спостерігались коковидні утворення. В контрольній такі зміни виявлені у 10 (50%) кролів. Думається, що молекул збудника туберкульозу в еритроциті починає розвиватися, утворюючи коковидні форми всередині еритроцита, а сам еритроцит збільшується, набираючи округлої форми. Зменшення еластичності мембрани під дією неіонізуючого випромінювання призводить до появи виростів на поверхні еритроцита. Таким чином,

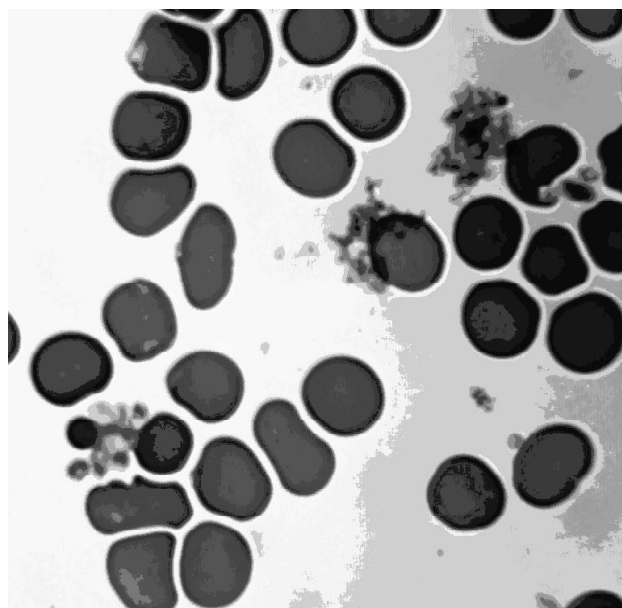


Рис. 1. Видозмінені форми клітин крові та вихід молодих форм збудника туберкульозу в плазму крові, x1000.

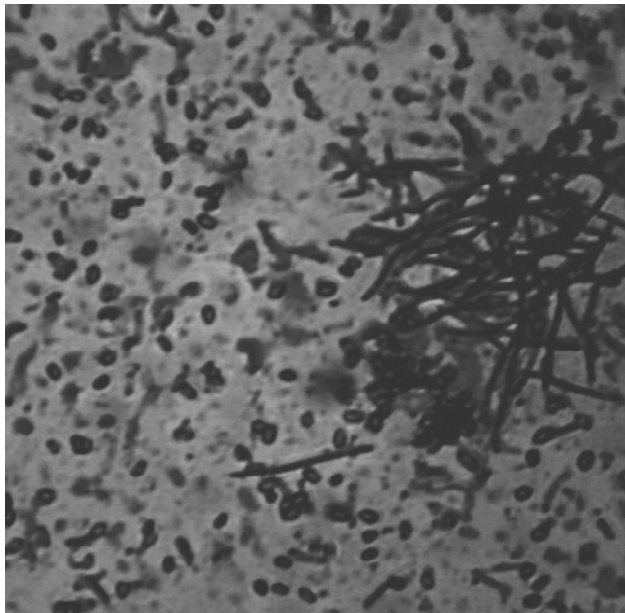


Рис. 2. Культура збудника *Mycobacterium bovis* на середовищі Влакон, фарбування фуксином, X1000.

в кровоносному руслі при нормальних фізіологічних умовах еритроцит має форму двоопуклого диска з потовщенням по краях, а при дії випромінювання змінюється склад та еластичність клітинних мембран, що призводить до формування різних за формою та розмірами еритроцитів. Ультраструктура еритроцитів в обох групах була однорідною, цитоплазма наповнена ніжними грануляціями. В цій ніжній грануляції проходить розвиток коковидних форм збудника туберкульозу поки є надходження поживних речовин в еритроцит. В основній групі у 15 (75%) кролів кількість включень була більше 10 в одному еритроциті, в контрольній групі тільки у 6

(30%) кролів. У разі недостатності поживних речовин коковидні форми в одному місці лізують стінку еритроцита і виходять в плазму крові (рис. 1). Дія неіонізуючого випромінювання на стінку еритроцита приводить до її підвищеної ламкості. В основній групі спостерігали зруйновані еритроцити в 16 (80%) випадках, а в контрольній в 8 (40%) випадках.

При посіві такої крові на середовище "Влакон" отримано культуру збудника туберкульозу (рис. 2).

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, аналіз дослідження дії неіонізуючого випромінювання на кров експериментальної моделі - інфікованих *Mycobacterium bovis* тварин можна зроби такі висновки:

1. Електромагнітні хвилі (змінне імпульсне електромагнітне поле наднизької частоти частотою 8 Гц., напруженістю 100 В/м) підвищують репродуктивну активність збудника туберкульозу при внутріклітинному розвитку в системі крові. В основній групі у 18 (90%) кролів були коковидні утворення, в контрольній у 10 (50%) тварин. При цьому в основній групі кількість внутріклітинних утворень була більшою 10 у 15 (75%) тварин, а в контрольній у 6 (30%).

2. Електромагнітні хвилі змінюють фізичні властивості мембран еритроцитів (еластичність, ламкість) у тварин інфікованих *Mycobacterium bovis*. В групі кролів, що були під дією електромагнітного поля ламкість еритроцитів була вищою 16 (80%) > 8 (40%).

Дослідження впливу неіонізуючого електромагнітного випромінювання на перебіг експериментального туберкульозу у тварин має перспективи для вивчення факторів ризику важкого перебігу туберкульозу у людини.

Список літератури

- До питання діагностики туберкульозу в тварин / Ю. Колос, В. Стець, В. Титаренко [та ін.] // Ветеринарна медицина України. - 2006. - № 11. - С. 10-12.
- Патент України № 43467. Стимулятор росту збудителя туберкульозу "Ридын", питательная среда для выделения збудителя туберкульоза, способ получения питательной среды, способ выделения возбудителя туберкулеза в питательной среде / Власенко В. В., Багий П. И. - опубл. 17.12.2001, Бюл. № 11.
- Туберкульоз в Україні (Аналітично - статистичний довідник за 2001 - 2012 роки) ; гол. ред. О. К. Толстанов. - Київ, 2013. - 128 с.
- Фещенко Ю. І. Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС-стратегії : учбовий посібник / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. - Київ : Медицина, 2007. - 480 с.
- Экологический мониторинг при туберкулинодиагностике крупного рогатого скота / В. В. Власенко, А. П. Лысенко, М. А. Дзюмак [и др.] // Агроэкологический жур. - 2003. - № 1. - С. 76-79.

Бабичук Ю.В.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ПОЛИМОРФИЗМ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЬОЗА В СИСТЕМЕ КРОВИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Резюме. Цель работы: изучить развитие возбудителя туберкулеза в системе крови под действием неионизирующего излучения у инфицированных *Mycobacterium bovis* животных. Опыт проведен на 40 кроликах породы Шиншилла. Животных опытной группы облучали переменным электромагнитным полем. При исследовании мазков крови на 100 сутки мы наблюдали образование лимоноподобных клеток, которые одинаково часто встречались в основной и контрольной группах. Электромагнитные волны повышают репродуктивную активность возбудителя туберкулеза при внутриклеточном развитии в системе крови, изменяют физические свойства мембраны эритроцитов (эластичность, ламкость).

Ключевые слова: *Mycobacterium bovis*, экспериментальный туберкулез, полиморфизм, электромагнитное поле.

Babichuk I.V.

STUDY OF INFLUENCE OF NONIONIZING RADIATION ON POLYMORPHISM OF THE TUBERCULOSIS CAUSATIVE AGENT IN THE BLOOD SYSTEM OF THE BIOLOGICAL MODEL

Summary. The aim of the work is to study polymorphism of the *Mycobacterium bovis* causative agent in the blood system influenced

by nonionizing radiation in infected animals. The experiment involved 40 Chinchilla rabbits. The animals of the experimental group were irradiated with an alternating magnetic field. Examining the blood smears on the 100th day we observed formation of lemon-shaped cells that could be seen in the main and control groups with equal frequency. Electromagnetic waves change physical properties of the erythrocyte membrane (elasticity, fragility) in the animals infected with *Mycobacterium bovis*.

Key words: *Mycobacterium bovis*, experimental tuberculosis, polymorphism, electromagnetic field.

Стаття надійшла до друку 05.06.2014 р.

Бабійчук Юрій Валерійович - к. мед. н., доц. кафедри хірургії медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 961-16-68

© Бойчук Т.М., Кметь Т.І.

УДК: 611.813.13.018:616.831-005.4]:616.379-008.64-092.9

Бойчук Т. М., Кметь Т. І.

Буковинський державний медичний університет (Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58000)

ДИНАМІКА ЗМІН ЩІЛЬНОСТІ РОЗТАШУВАННЯ ТА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КЛІТИН КОРИ СКРОНЕВОЇ ЧАСТКИ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ КАРОТИДНІЙ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ В ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Резюме. Вивчено динаміку ефектів неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку на щільність розташування та морфометричні параметри нейро- і гліоцитів кори скроневої частки мозку щурів без цукрового діабету та з наявністю останнього. Встановлено, що у тварин без діабету після 20-хвилинної каротидної ішемії з односторонньою реперфузією знижується щільність розташування нервових клітин, а на 12-ту добу постішемичного періоду - знижується щільність нейро- і гліоцитів та підвищується щільність апоптичних клітин. У щурів із цукровим діабетом у даному відділі головного мозку зменшується щільність нервових та гліальних клітин та зростає - апоптичних. У тварин зі стрептозотозин-індукованим діабетом у пізньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку зменшується щільність розташування нейроцитів стосовно показників за діабету, а гліальних і апоптично змінених клітин - у динаміці спостереження.

Ключові слова: головний мозок, ішемія-реперфузія, цукровий діабет, нейрони, глія, апоптоз.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД), на сьогоднішній день є найбільш поширеною ендокринною патологією в світі, яка має виражену тенденцію до зростання і складає близько 70 % усіх ендокринних захворювань. За даними Міжнародної федерації діабету встановлено, що на цю недугу у світі хворіє 246 млн. людей, а до 2025 року прогнозується зростання до 380 млн. осіб [Колбина и др., 2013]. Актуальність проблеми ЦД зумовлена як значною його поширеністю, так і тим, що ця патологія є базою для розвитку супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності [Борис, 2013]. За даної патології в декілька разів підвищується ймовірність розвитку ішемічного інсульту і більш тяжкого його перебігу [Евзельман, Макеєва 2012; Hayashi et al., 2011; Sui et al., 2011]. Ішемічний інсульт і такі ускладнення ЦД як гіпоглікемічні, кетоацидотичні та гіперглікемічні коми призводять до ішемії головного мозку з подальшою його реперфузією [Kahn et al., 2005]. Це спричиняє розвиток патологічного процесу, який завжди супроводжується значними порушеннями трофіки, енергетичного та метаболічного балансу нейрональних та гліальних клітин, що врешті-решт призводить до їх загибелі [Леньков, 2009; Hayashi et al., 2003]. Як показали наші попередні дослідження [Кметь, 2013], поєднаний вплив діабету та ішемії-реперфузії головного мозку спричиняє апоптичні зміни нейронів та глії кори різних часток

півкуль головного мозку, вираженість яких залежить від тривалості реперфузійного періоду. Тому, на наш погляд, актуальним є вивчення динаміки реакції нервових та гліальних клітин кори скроневої частки великих півкуль за умов комбінованої дії ЦД та ішемії-реперфузії головного мозку.

Мета дослідження - дослідити в динаміці зміни щільності розташування та морфометричного стану нейронів, глії і апоптичних клітин кори скроневої частки великих півкуль в щурів-самців із ЦД, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням мозку.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 66 нелінійних білих самцях щурів контрольної групи та зі стрептозотозин - індукованим ЦД. Останній моделювали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотозину (Sigma, Aldrich, США) двомісячним тваринам у дозі 60 мг/кг маси тіла [Bassirat, Khalil, 2008]. У частини щурів контрольної групи та тих, що мали тримісячний ЦД моделювали 20-хвилинну двобічну каротидну ішемію, для чого під внутрішньочеревним наркозом (каліпсол, 75 мг/кг) переднім середнім шийним доступом виділяли обидві загальні сонні артерії, на які накладали кліпси упродовж 20 хвилин. Після цього кровотік по судинах відновлювали для досягнення реперфузії [Скибо, 2004]. Для вивчення

ранніх наслідків ішемії-реперфузії частину тварин вивчали з експерименту через 1 годину по завершенні реперфузійного періоду, а відстрочених - на 12-ту добу.

Евтаназію тварин здійснювали під каліпсоловим наркозом. Забирали головний мозок, за координатами стереотаксичного атласу [König, Klippel, 1963] виділяли кору скроневої частки і фіксували її в 10% розчині Буена впродовж 24 годин. Після стандартної гістологічної проводки заливали в парафінові блоки, з яких готували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Зображення кори мозку вивчали в спектрі люмінесценції на флуоресцентному мікроскопі AXIOSKOP (Zeiss, Німеччина) та за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4722 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Морфометричний аналіз клітин скроневої частки неокортексту здійснювали в автоматичному режимі за допомогою програми, розробленої в спеціалізованому середовищі програмування VIDAS-2,5 (Kontron Elektronik, Німеччина) [Kolesnik, Abramov, 2002]. Визначали наступні характеристики нервових, гліальних та апоптичних клітин: щільність (кількість клітин в 1 мм² площі зрізу кори мозку) та відносну (%) щільність розподілу окремих класів клітин, їх площу (мкм²), коефіцієнти форми та елонгації.

Оперативні втручання та забій тварин здійснювали відповідно до основних положень GLP (1981 р.) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують 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 23.09.2009 р.

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica 6.0" та "SPSS 13". Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Результати. Обговорення

Результати дослідження представлені в таблицях 1 і 2.

Щільність нервових клітин у корі скроневої частки шурів без ЦД у ранньому постішемичному періоді вірогідно зменшилася на 9%, також спостерігалась тенденція ($p > 0,05$) до зростання на 22 % щільності апоптичних клітин стосовно показників у контрольних тварин. Аналіз відсоткового співвідношення різних класів клітин кори скроневої частки півкуль головного мозку в ранньому постішемичному терміні дослідження показав достовірне зниження частки нейроцитів на 6% та зростання частки апоптичних клітин на 27% відповідно щодо показників у контролі.

На 12 добу спостереження сумарна щільність нейронів зменшилася на 36 % стосовно такої в контрольних шурів і на 29 % - стосовно показника в ранньому терміні дослідження, а щільність гліальних клітин - в 1,6 рази

Таблиця 1. Щільність різних класів клітин у корі скроневої частки півкуль шурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (на 1 мм²) (M±m).

Група спостереження	Класи клітин		
	Нервові клітини	Гліальні клітини	Апоптично змінні
Контроль (n=11)	900,83±12,48 67,90±0,75	338,88±11,80 24,33±0,72	106,48±6,97 7,76±0,50
Ішемія-реперфузія (20 хв / 1 год) (n=11)	821,43±16,60* 64,36±1,06*	334,99±12,35 25,75±0,88	129,87±9,07 9,89±0,67*
Ішемія-реперфузія (12 дб) (n=11)	580,01±26,98** 45,54±2,16**	218,73±14,12** 16,03±0,91**	533,31±33,64** 38,43±2,16**
Діабет (n=11)	766,12±15,24* 63,06±1,05*	249,34±12,13* 19,51±0,85*	222,19±11,71* 17,42±0,82*
Діабет та ішемія-реперфузія (20 хв / 1 год) (n=11)	741,64±18,49 65,15±1,20	283,46±10,61 24,56±0,85#	133,83±16,48# 10,28±1,15#
Діабет та ішемія-реперфузія (12 дб) (n=11)	678,41±16,28* [§] 61,53±1,16	234,00±11,41* [§] 20,85±1,00* [§]	211,75±14,01* [§] 17,62±1,02* [§]

Примітки: у чисельнику - сумарна щільність різних класів клітин на 1 мм² кори скроневої частки; у знаменнику - відсоток різних класів клітин; вірогідність різниці порівняно з: * - контролем; ^ - ішемією-реперфузією (20 хв / 1 год) у контрольних тварин; # - діабетом; § - ішемією-реперфузією (20 хв / 1 год) у тварин із діабетом.

як щодо показника в контрольних шурів, так і щодо раннього постішемичного періоду. Ці зміни відбулися на тлі зростання сумарної щільності апоптичних клітин у 5 разів стосовно такої в контрольних шурів і у 4 рази - щодо показника в ранньому терміні дослідження. Аналіз відсоткового співвідношення різних класів клітин у даному відділі кори в пізньому постішемичному терміні спостереження показав достовірне зниження частки нейроцитів в 1,5 рази щодо показників у контролі та в 1,4 рази - стосовно раннього постішемичного періоду. Відсоток гліальних клітин вірогідно зменшився в 1,5 рази відносно контролю та в 1,6 рази - стосовно раннього терміну, а частка апоптичних клітин, навпаки, збільшилася як щодо показників у контролі, так і стосовно раннього терміну відповідно у 5 та 4 рази. Таким чином, у пізньому ішемічно-реперфузійному періоді апоптичних змін зазнають нервові, та більш суттєво - гліальні клітини.

У ранньому постішемичному періоді площа нейроцитів кори скроневої частки півкуль головного мозку вірогідно зменшилася на 10 % відносно показника в контрольних тварин, а даний параметр гліальних та апоптичних клітин змін не зазнав. На 12 добу ішемічно-реперфузійного періоду площа нейронів зменшилася на 23% щодо такої в контрольних шурів і на 15% - щодо показника в ранньому терміні спостереження, а

Таблиця 2. Морфометричні параметри різних класів клітин кори скроневої частки мозку щурів зі стрептозоточин-індукованим цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку ($M \pm m$).

Група спостереження	Площа, мкм ²	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
<i>Нервові клітини</i>			
Контроль (n=11)	102,14±1,40	0,781±0,002	0,695±0,003
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год) (n=11)	92,07±1,33*	0,776±0,003	0,666±0,003*
Ішемія-реперфузія (12 діб) (n=11)	78,45±2,01**	0,747±0,007**	0,721±0,005**
Діабет (n=11)	114,68±1,86*	0,782±0,003	0,678±0,003*
Діабет та ішемія-реперфузія (20 хв/1 год) (n=11)	83,29±1,67#	0,774±0,004	0,670±0,004
Діабет та ішемія-реперфузія (12 діб) (n=11)	105,64±1,91#&	0,770±0,004#	0,725±0,003#&
<i>Гліальні клітини</i>			
Контроль (n=11)	19,07±0,17	0,719±0,006	0,669±0,006
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год) (n=11)	19,19±0,20	0,719±0,006	0,667±0,006
Ішемія-реперфузія (12 діб) (n=11)	19,05±0,34	0,63±0,01**	0,63±0,01**
Діабет (n=11)	19,87±0,25*	0,721±0,007	0,664±0,007
Діабет та ішемія-реперфузія (20 хв/1 год) (n=11)	19,13±0,24#	0,746±0,007#	0,671±0,008
Діабет та ішемія-реперфузія (12 діб) (n=11)	19,96±0,31	0,711±0,009&	0,698±0,008#&
<i>Апоптичні клітини</i>			
Контроль (n=11)	32,10±1,75	0,704±0,008	0,59±0,01
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год) (n=11)	30,65±1,65	0,71±0,01	0,60±0,01
Ішемія-реперфузія (12 діб) (n=11)	38,52±0,86**	0,704±0,005	0,610±0,005
Діабет (n=11)	27,90±1,08	0,710±0,008	0,606±0,009
Діабет та ішемія-реперфузія (20 хв/1 год) (n=11)	58,20±3,93#	0,73±0,01	0,61±0,01
Діабет та ішемія-реперфузія (12 діб) (n=11)	24,38±0,95#&	0,715±0,009	0,62±0,01

Примітки: вірогідність різниці порівняно з: * - контролем; ^ - ішемією-реперфузією (20 хв./1 год.) у контрольних тварин; # - діабетом; & - ішемією-реперфузією (20 хв./1 год.) у тварин із діабетом.

площа апоптотично змінених клітин, навпаки, вірогідно збільшилася на 20% стосовно контролю і на 26% - щодо показника в ранньому терміні спостереження.

У ранньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження кори скроневої частки півкуль головного мозку виявлено лише вірогідне зниження коефіцієнта елонгації нейронів на 4% стосовно контрольної групи тварин.

У пізньому терміні ішемічно-реперфузійного ураження кори досліджуваної частки мозку коефіцієнти

форми нервових та гліальних клітин вірогідно зменшилися на 4% та 12% відповідно щодо контролю та стосовно раннього періоду спостереження. На 12 добу спостереження коефіцієнт елонгації нейронів вірогідно збільшився на 4% щодо контрольної групи щурів і на 8% - щодо раннього терміну спостереження, а гліальних клітин, навпаки, вірогідно зменшився на 6% відносно контролю та раннього терміну.

За умов ЦД сумарна щільність нервових та гліальних клітин кори скроневої частки великих півкуль зменшилась на 15% та 26% відповідно щодо показників в контрольних тварин, що може бути свідченням загину даних класів клітин. Це підтверджується і зростанням щільності апоптичних клітин у 2,1 рази щодо контрольної групи щурів. Аналіз відсоткового співвідношення різних класів клітин кори досліджуваної частки півкуль головного мозку також показав зниження частки нервових та гліальних клітин на 7% та 20% відповідно й підвищення частки апоптичних клітин у 2,2 рази відносно показників у контрольній групі тварин.

У ранньому терміні ішемічно-реперфузійного пошкодження кори скроневої частки тварин із ЦД знизилася щільність деструктивно змінених клітин в 1,7 рази, зріс відсоток гліальних клітин на 26% та знизився відсоток апоптичних клітин на 41% щодо показників у щурів із ЦД.

В умовах пізнього ішемічно-реперфузійного періоду щільність нервових клітин у кори скроневої частки тварин із ЦД достовірно зменшилася на 11% стосовно показників у тварин із діабетом і на 9% - стосовно попереднього терміну спостереження. Стосовно раннього періоду спостереження щільність розміщення та відсоток гліальних клітин у досліджуваному відділі кори півкуль головного мозку зменшилася на 17% та 15% відповідно, а щільність та частка апоптичних клітин, навпаки, зросла в 1,6 та 1,7 рази відповідно щодо показників за раннього терміну спостереження.

При дослідженні морфометричних параметрів різних клітин кори скроневої частки головного мозку встановлено, що площа нейронів та гліоцитів у щурів із діабетом підвищилася на 12% і 4% відповідно відносно показників у контрольних тварин. Проте в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді у тварин із ЦД площа нервових та гліальних клітин зменшилася на 27% та 4% відповідно, а площа апоптичних клітин, навпаки, зросла у 2,1 рази стосовно щурів із ЦД. На 12 добу постішемічного періоду у тварин із ЦД даний параметр апоптичних клітин зменшився на 13% відносно показника в щурів із діабетом і на 58% - щодо раннього терміну спостереження. Площа нервових клітин кори досліджуваної частки півкуль головного мозку зменшилася на 8% щодо показника у тварин із діабетом і підвищилася на 27% - щодо раннього терміну спостереження.

За умов ЦД лише коефіцієнт елонгації нервових клітин достовірно зменшився на 3% ($p < 0,05$) відносно

показника у тварин контрольної групи.

У ранньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку у тварин із ЦД виявлено тільки зростання коефіцієнту форми гліальних клітин на 3 % ($p < 0,05$) щодо щурів із ЦД без ішемії.

На 12 добу постішемічного періоду у тварин із ЦД зафіксовано зменшення коефіцієнту форми нервових клітин на 2% ($p < 0,05$) щодо щурів із діабетом та гліальних клітин на 5% стосовно раннього терміну спостереження. Коефіцієнт елонгації нейронів та гліоцитів зріс на 7% та 5% відповідно стосовно показників у тварин із діабетом і на 8% та 4% - стосовно раннього терміну спостереження.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Після 20-хвилинної каротидної ішемії з односторонньою реперфузією в корі скроневої частки півкуль головного мозку знижується щільність розташування

нервових клітин; на 12-ту добу постішемічного періоду щільність нервових та гліальних клітин зменшується, а апоптичних - зростає. В обидва терміни спостереження порушуються морфометричні параметри нейронів.

2. У тварин із тримісячним експериментальним діабетом у корі скроневої частки великих півкуль щільність розташування та відсоток нервових і гліальних клітин зменшується, а апоптичних - зростає.

3. У тварин зі стрептозототин-індукованим діабетом у пізньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку зменшується щільність розташування нейронів стосовно діабету, а гліальних і апоптично змінених клітин - у динаміці спостереження. Цукровий діабет також модифікує реакцію морфометричних параметрів нейронів та гліоцитів на каротидну ішемію-реперфузію.

У подальшому планується дослідити вміст РНК у клітинах різних відділів кори головного мозку в динаміці його ішемічно-реперфузійного пошкодження.

Список літератури

- Борис Р. Я. Гістологічне дослідження будови шкіри білого щура на пізніх етапах розвитку експериментального стрептозототинного цукрового діабету / Р. Я. Борис // Укр. мед. альманах. - 2013. - Т. 16, № 2. - С. 96 - 98.
- Евзельман М. А. Течение острого ишемического инсульта у больных с нарушением углеводного обмена / М. А. Евзельман, М. А. Макеева // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - № 2. - С. 64 - 66.
- Кметь Т. І. Реакція клітин кори лобової частки великих півкуль головного мозку щурів на ішемічно-реперфузійне пошкодження / Т. І. Кметь // Буковинський медичний вісник. - 2013. - Т. 17, № 4 (68). - С. 70 - 73.
- Колбина М. В. Особенности моделирования сахарного диабета 2 типа у крыс / М. В. Колбина, В. И. Чесноков, В. Т. Долгих // Вестник Казахского национального медицинского университета. - 2013. - № 5(1). - С. 145 - 147.
- Леньков О. М. Стан тканинного протеолізу та фібринолізу в корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О. М. Леньков // Буковинський мед. вісник. - 2009. - Т. 13, № 3. - С. 115 - 118.
- Скибо Г. Г. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г. Г. Скибо // Патология. - 2004. - Т. 1, № 1. - С. 22 - 30.
- Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients / T. Hayashi, S. Kawashima, H. Nomura [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. - 2011. - Vol. 10, № 1. - P. 86 - 89.
- American Diabetes Association : Peripheral arterial disease in people with diabetes // Diabetes Care. - 2003. - Vol. 26. - P. 3333 - 3341.
- A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men / X. Sui, C. Lavie, S. Hooker [et al.] // Mayo Clin. Proc. - 2011. - Vol. 86, № 11 - P. 1042 - 1049.
- Bassirat M. Short- and long-term modulation of microvascular responses in streptozotocin-induced diabetic rats by glycosylated products / M. Bassirat, Z. Khalil // J. Diabetes Complications. - 2008. - Vol. 22, № 6. - P. 371 - 376.
- International Diabetes Federation. // Available at <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=264>.
- Joslin's Diabetes Mellitus / [C. R. Kahn, C. W. Gordon, L. K. George et al.]. - [14th ed.]. - Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. - 1224 p.
- Kolesnik Y. M. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement / Y. M. Kolesnik, A. V. Abramov // Microscopy and Analysis. - 2002. - № 5. - P. 12 - 16.
- K?nig J. F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem / J. F. K?nig, P. A. Klippel. - Baltimore : The Williams and Wilkins Company, 1963. - 162 p.
- Oxidative damage to the endoplasmic reticulum is implicated in ischemic neuronal cell death / T. Hayashi, A. Saito, Sh. Okuno [et al.] // J. Cerebral Blood Flow & Metabol. - 2003. - № 23. - P. 1117 - 1128.

Бойчук Т.Н., Кметь Т.И.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПЛОТНОСТИ РАСПОЛОЖЕНИЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОК КОРЫ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме. Изучены эффекты неполной глобальной ишемии-реперфузии головного мозга на плотность расположения и морфометрические параметры нейро- и глиоцитов коры височной доли мозга крыс без сахарного диабета и с наличием последнего в динамике. Установлено, что у животных без диабета после 20-минутной каротидной ишемии с односторонней реперфузией снижается плотность расположения нервных клеток, а на 12-е сутки постішемического периода - снижается плотность нейро- и глиоцитов и повышается плотность апоптотических клеток. У крыс с сахарным диабетом в данном отделе головного мозга уменьшается плотность нервных и гліальних клітин і зростає - апоптотических. У животных со стрептозототин-индуцированным диабетом в позднем периоде ишемически-реперфузионного повреждения мозга уменьшается плотность расположения нейронов относительно показателей при диабете, а гліальних і апоптотических измененных клеток - в динамике наблюдения.

Ключевые слова: головной мозг, ишемия-реперфузия, сахарный диабет, нейроны, глия, апоптоз.

Boychuk T.M., Kmet T.I.

DYNAMICS OF LOCATION DENSITY CHANGES AND CORTEX CELLULAR MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE TEMPORAL PART OF THE BRAIN IN CASE OF CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Summary. *The dynamics of effects of incomplete global ischemia-reperfusion of the brain on the density of location and morphometric parameters of the neuro- and gliocytes of the cerebral cortex in the temporal part of the brain in rats afflicted with diabetes mellitus and without it has been studied. The location density of nerve cells was found lower in animals without diabetes 20 minutes after carotid ischemia; nerve cell density lower, gliocytes increased and apoptotic cells density was higher on the 12th day of post-ischemic period. In rats afflicted with diabetes mellitus the density of nerve and glial cells lower respectively, and the density of apoptotic cells increased in this part of the brain. In animals with streptozotocin-induced diabetes in the late period of ischemic-reperfusion lesion of the brain the location density of nerve cells became lower than those of diabetic indices, and glial and apoptotic cells - in the dynamics of observation.*

Key words: brain, ischemia-reperfusion, diabetes mellitus, neurons, glia, apoptosis.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2014 р.

Бойчук Тарас Миколайович - д. мед. н., професор, ректор Буковинського державного медичного університету, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології; +38 0372 55-37-54; rector@bsmu.edu.ua

Кметь Тарас Ігорович - к. мед. н., доцент кафедри гігієни та екології; +38 050 507-55-45; kmet.taras@bsmu.edu.ua

© Сатурська Г.С., Бондаренко Ю.І.

УДК: 611.018.2-02:547.747]-02:616.12-004-092.9

Сатурська Г.С., Бондаренко Ю.І.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", кафедра патологічної фізіології (вул. Чехова, 3, м. Тернопіль, Україна, 46000)

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИФУЗНОМУ ІШЕМІЧНО - НЕКРОТИЧНОМУ КАРДІОСКЛЕРОЗІ У ЩУРІВ ІЗ РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ

Резюме. *За змінами концентрації білковозв'язаного оксипроліну у сироватці крові проведено аналіз адекватності метаболічних змін колагену, що відображають активність метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі залежно від вродженої резистентності організму до гіпоксії.*

Ключові слова: *серце, оксипролін, дифузний кардіосклероз, гіпоксія.*

Вступ

Патологія серцево-судинної системи є однією з найважливіших медико-соціальних проблем, оскільки протягом багатьох років займає перше місце в структурі захворюваності та смертності [Lopez, 2006]. Не менш актуальною дана проблема є і для України [Бабушкіна, 2009], адже за даними офіційної статистики, від серцево-судинних захворювань щорічно у нашій країні помирає більше чотирьох сотень тисяч осіб, що складає більшу половину усіх випадків смерті. Тому для науковців експериментальної та клінічної медицини постають все нові завдання, що сприятимуть вирішенню багатьох проблемних питань патогенезу серцево-судинних захворювань, які на теперішній час є недостатньо вивченими і дискусійними. Захворювання серця, що ускладнюються некротичним пошкодженням кардіоміоцитів з наступним склерозуванням міокарда, клінічно проявляються ішемічною хворобою серця, зокрема, кардіосклерозом з ознаками хронічної серцевої недостатності та аритміями. Складність проблеми пов'язана не тільки з урбанізацією життя та зростанням ролі постійного стресу [Майоров, Вязовская, 2007], як фактора ризику, але й у застосуванні методів лікування, які не дають бажаних результатів. Тому одним з найважливі-

ших сучасних наукових завдань є дослідження тонких патогенетичних порушень, що лежать в основі некротичних захворювань серця та маніфестують у кардіосклероз [Сатурська, 2012]. З'ясування їх дало б змогу проводити ефективну корекцію ключових ланок патогенезу з метою своєчасного попередження розвитку цієї тяжкої патології.

Оскільки прижиттєва діагностика кардіосклерозу є дещо затруднена, назріла потреба більш широкого дослідження особливостей порушень метаболізму у міокарді та у його сполучнотканнинних елементах. Це дасть можливість попередити надмірний розвиток сполучної тканини та дегенеративні зміни сполучнотканнинних елементів, ремоделювання міокарда і розвитку серцевої недостатності. Від особливостей біохімічного складу сполучної тканини та її метаболічних перетворень у значній мірі залежить перебіг, прогноз та наслідки даної патології [Іваннікова, 2008], що супроводжується підвищеною проліферацією. На даний час є нагальна потреба у додатковій інформації, що дозволить під час дослідження біоматеріалу адекватно оцінити перебіг патологічного процесу у хворого якомога раніше, а також виявити специфічні зміни метаболізму сполучної

тканини при прогресуванні патологічного процесу та виділити групу пацієнтів з максимальним ризиком несприятливих наслідків, які потребують адекватної терапії. В останні роки особлива увага дослідників зосереджена на інтенсивному пошуку діагностичних маркерів деградації/репарації тканини міокарда, які б відображали динамічні зміни у міокарді та були предикторами прогнозу кардіосклерозу, своєрідними маркерами ефективності патогенетичного лікування.

Метою даного дослідження було визначення змін концентрації оксипроліну як діагностичного маркера активності метаболізму колагену, катаболічних та анаболічних процесів у сполучній тканині при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі у щурів за різної стійкості до гіпоксії.

Матеріали та методи

Досліди провели на 80 лабораторних білих щурів масою 190 - 250 г. Експериментальних тварин розподілили на групи, залежно від їх вродженої стійкості до гіпоксії [Березовський, 1975; Маркова, 1998]. Дана методика базується на визначенні часу виживання тварин у барокамері, при розрідженні повітря до 30 мм рт. ст. (еквівалентно перебуванню на висоті 12000 метрів над рівнем моря). Спостерігали за станом тварини, відмічаючи час до появи агональних судом або другого агонального вдиху. Вказаний проміжок часу вважали за час виживання тварини, який свідчить про індивідуальну стійкість кожної тварини до гіпоксії. Описаний тест усім експериментальним тваринам проводили двічі з інтервалом у два тижні. У подальшому тварин брали не раніше, ніж через 14 днів після другого дослідження. Після дослідження стійкості тварин до гіпоксії усіх піддослідних тварин поділили на три групи: 1 група - високостійкі до гіпоксії (ВСГ), 2 група - середньостійкі (ССГ), 3 група - низькостійкі до гіпоксії (НСГ) тварини. Для розподілу тварин по групах спочатку вираховували середньоарифметичне значення часу виживання тварин, і тих тварин, в яких час був більшим на 33 % відносно до 1 групи, з меншим часом виживання на 33% від середньоарифметичного значення - відповідно до 3 групи. Середньостійких до гіпоксії тварин відносили до 2 групи. Для подальших експериментів відбирали тварин, в яких двічі спостерігалися показники приналежності до певної групи.

Дифузний ішемічно-некротичний кардіосклероз (ДІНКС) у тварин включав етапи некротичного пошкодження кардіоміоцитів за катехоламіновим та кальцієвим механізмами [Сатурська, 2012]. Спостереження за станом тварин та визначення зв'язаного оксипроліну у сироватці крові кількісним методом здійснювали за допомогою фотоелектроколориметра [Шараєв, 1981; Бойків та ін., 2007; Камышников, 2003] через 7, 14 та 30 днів після моделювання ДІНКС. Гістологічне дослідження міокарда проводили через 30 днів після дії пошкоджуючого чинника, використовуючи фарбування за Ма-

соном [Меркулов, 1969]. Усі експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводили з дотриманням "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Статистична обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

Результати. Обговорення

Результати визначення концентрації зв'язаного оксипроліну у сироватці крові статевозрілих самців показали, що у тварин контрольних груп із різною вродженою стійкістю до гіпоксії виявлено відмінності за даним показником. У НСГ тварин концентрація зв'язаного оксипроліну у сироватці крові була на 17,8 % більшою ($p < 0,05$), ніж у ССГ тварин (табл. 1), тоді як у ВСГ тварин концентрація оксипроліну у крові виявилася на 21,9 % меншою ($p < 0,05$), ніж у ССГ щурів.

При моделюванні ДІНКС у щурів виявили наступні зміни концентрації зв'язаного оксипроліну у сироватці крові щурів: через 7 днів з моменту ініціації розвитку кардіосклеротичного процесу показник НСГ тварин збільшився на 16% ($p < 0,01$), ССГ - на 13,9% ($p < 0,01$), а ВСГ - на 12,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними групами контрольних тварин. На наступному етапі спостереження, через 14 днів розвитку ДІНКС, досліджувані показники НСГ тварин збільшилися на 59,8% ($p < 0,01$), ССГ - на 38,4% ($p < 0,01$), а ВСГ - на 25,2% ($p < 0,01$) у порівнянні з відповідними контрольними групами.

На етапі виражених кардіосклеротичних змін, через 30 днів розвитку ДІНКС, концентрація зв'язаного оксипроліну у сироватці крові статевозрілих самців продовжувала зростати в усіх групах тварин. Зокрема, у НСГ тварин даний показник збільшився на 32,5%

Таблиця 1. Зміни концентрації зв'язаного оксипроліну у сироватці крові в динаміці розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу у щурів з різною вродженою стійкістю до гіпоксії ($M \pm m$).

Стійкість тварин до гіпоксії	Контроль (n=6)	Термін розвитку ДІНКС		
		7 днів (n=6)	14 днів (n=6)	30 днів (n=6)
Низькостійкі	49,55±0,59 $p < 0,05$	57,45±1,78 $p < 0,01$ $p^* < 0,01$	79,15±2,66 $p < 0,01$ $p^* < 0,01$	104,84±3,42 $p < 0,01$ $p^* < 0,01$
Середньостійкі	42,07±1,10	47,92±0,62 $p^* < 0,01$	58,24±1,00 $p^* < 0,01$	73,38±3,30 $p^* < 0,01$
Високостійкі	34,52±0,92 $p < 0,05$	38,53±0,55 $p < 0,01$ $p^* < 0,05$	42,65±1,19 $p < 0,01$ $p^* < 0,01$	56,43±2,84 $p < 0,01$ $p^* < 0,01$

Примітки: 1. ДІНКС - дифузний ішемічно-некротичний кардіосклероз; p - достовірність відмінностей стосовно груп середньостійких до гіпоксії тварин у різні терміни розвитку ДІНКС; p* - достовірність відмінностей між групами тварин у різні терміни розвитку ДІНКС щодо відповідних контрольних груп.

($p < 0,01$), ССГ - на 26,0% ($p < 0,01$), а ВСГ - на 34,0% ($p < 0,01$) відносно відповідних контрольних груп попереднього етапу дослідження. При порівнянні з контрольними тваринами з різною стійкістю до гіпоксії на етапі виражених кардіосклеротичних змін, через 30 днів розвитку ДІНКС, показник оксипроліну НСГ тварин збільшився на 111,6% ($p < 0,01$), ССГ - на 74,4% ($p < 0,01$), а ВСГ - на 67,8% ($p < 0,01$). Інтенсивність приросту даного показника (рис. 1) у низькостійких до гіпоксії тварин була найбільшою на етапах спостереження 14 і 30 днів ДІНКС.

Гістологічне дослідження міокарда на етапі 30 днів розвитку ДІНКС показало, що на мікропрепаратах серцець здорових тварин, незалежно від стійкості до гіпоксії, сполучна тканина представлена дуже незначно у вигляді тонких колагенових волокон (рис. 2), тоді як на мікропрепаратах серцець при розвитку ДІНКС (рис. 3) виявили наявність осередкового кардіосклерозу, периваскулярного склерозу, гіпереластозу внутрішньої мембрани судин мікроциркуляторного русла, гіпертрофії кардіоміоцитів, дифузне розростання сполучної тканини.

Усі вищеперераховані ознаки були найбільш виражені у НСГ щурів, що вказує на інтенсивніший розвиток дифузного кардіосклерозу у тварин із низькою стійкістю до гіпоксії та підтверджує результати, отримані при визначенні концентрації зв'язаного оксипроліну у сироватці крові щурів із різною стійкістю до гіпоксії.

Відомо, що амінокислота оксипролін є характерним компонентом колагену. Як і всі білки, колаген синтезується на полірибосомах фібробластів із вільних амінокислот. Але його головною, безперечно, своєрідною особливістю є те, що амінокислотні залишки, специфічні для колагену, - оксипролін та оксилізін не утворюються з відповідних вільних амінокислот, а тільки у процесі гідроксилювання з амінокислот пролін і лізін, що дозволяє розглядати білковозв'язаний оксипролін як біологічний маркер процесів синтезу колагену. Враховуючи, що оксипролін міститься головним чином у складі колагену, цілком імовірно, що білковозв'язаний оксипролін, визначений нами у сироватці крові досліджуваних тварин, має метаболічне відношення до цього білка, є продуктом його метаболізму і може бути використаний як біологічний маркер інтенсивності процесів синтезу колагену у тканині міокарда.

Детальне вивчення колагену [Eyre et al., 1988] довело, що концентрація білковозв'язаного оксипроліну має безсумнівне клінічне значення. Цей показник підвищується при захворюваннях, які відбуваються з деструкцією колагену. Висновок про залучення колагену у патологічний процес роблять за підвищенням концентрації колагеноподібного білка у плазмі крові і ця закономірність виявляється навіть частіше і на більш ранньому етапі, ніж за даними гістологічного дослідження сполучної тканини. Отже, цей показник може слугувати маркером ранніх змін у метаболізмі колагену, які суп-

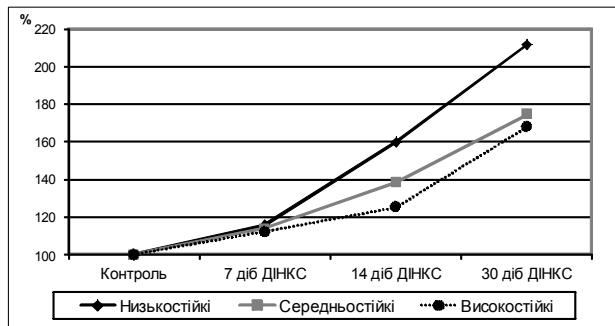


Рис. 1. Інтенсивність приросту концентрації зв'язаного оксипроліну в сироватці крові при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі у щурів з різною вродженою стійкістю до гіпоксії на етапах спостереження (показники контрольних груп прийнято за 100%).

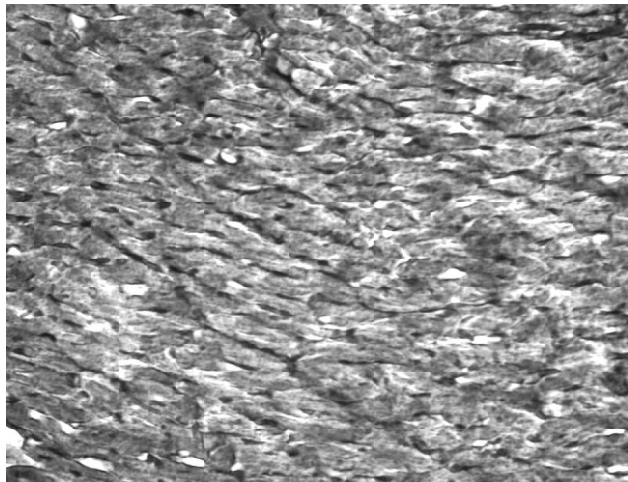


Рис. 2. Міокард щура контрольної групи. Забарвлення за Масоном. $\times 400$.

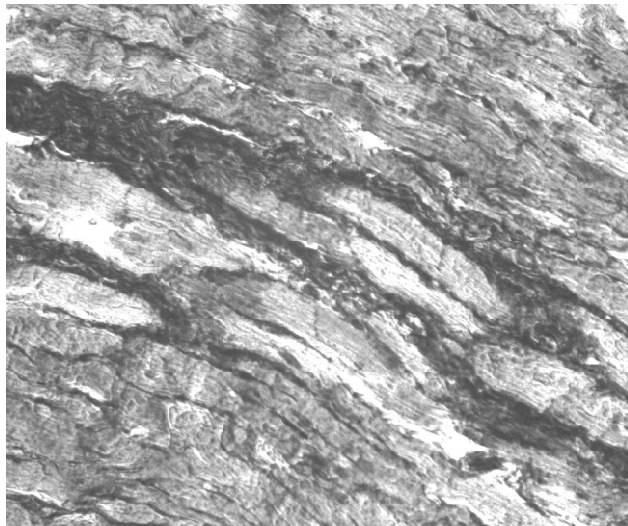


Рис. 3. Розростання сполучної тканини у міокарді щура при ДІНКС (30 днів), виражена гіпертрофія кардіоміоцитів. Забарвлення за Масоном. $\times 400$.

роводжують розвиток кардіосклеротичного процесу.

Результати наших досліджень показують, що рівень білковозв'язаного оксипроліну відображає активність

проліферативних процесів у сполучнотканинній стромі органів, тому що збільшення концентрації оксипроліну у крові вказує на переважання процесів синтезу колагену над процесами його розпаду. Такі результати підтверджуються даними інших учених при експериментальних та клінічних дослідженнях [Золотарева, 2003; Шиляев, 2003; Лисенко, 2006; Іваннікова, 2008].

На нашу думку, слід враховувати ще один метаболічний шлях оксипроліну, що може допомогти в інтерпретації отриманих результатів, а саме: близько 90% оксипроліну, який вивільняється, перетворюється у вільну амінокислоту і циркулює в крові, потім фільтрується, майже повністю реабсорбується і в подальшому окиснюється в печінці до вуглекислого газу та сечовини. При розвитку серцевої недостатності внаслідок перевантаження великого кола кровообігу порушується мікроциркуляція у печінці та нирках, виникають застійні явища у даних органах зі значним порушенням їх функціонування. За таких умов вищепирані метаболічні перетворення оксипроліну порушуються. Саме цим пояснюється значне зростання концентрації оксипроліну до етапу спостереження 30 діб ДІНКС найбільш виражене у низькостійких до гіпоксії тварин, адже у цій групі тварин ознаки серцевої недостатності на вказаному етапі виражені найбільше. Зважаючи на отримані результати, можна засвідчити, що експериментальний кардіосклеротичний процес супроводжується активними змінами метаболізму сполучної тканини, в цілому, а також ана- та катаболізму колагену, зокрема. Виявлена відмінність в інтенсивності даних змін залежить від вродженої резистентності тварин до гіпоксії.

Список літератури

- Бабушкіна А. В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований - к практическим достижениям (по материалам X Национального конгресса кардиологов Украины) / А. В. Бабушкіна // Укр. мед. часопис. - 2009. - Т. 53, № 5. - С. 10 - 13.
- Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека / Березовский В. А. - К. : Наукова думка, 1975. - 279 с.
- Біохімічні показники в нормі і при патології / [Бойків Д. П., Бондарчук Т. І., Іванків О. Л. та ін.]. - К. : Медицина, 2007. - 320 с.
- Золотарева Н. А. Особенности метаболизма наследственных соединительнотканых дисплазий / Н. А. Золотарева // Укр. ревм. журн. - 2003. - № 3 (13). - С. 53 - 54.
- Іваннікова С. В. Особливості біохімічного складу сполучної тканини аорти та процесів вільнорадикального окислення при аневризмі із загрозою розриву : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 03.00.04 / С. В. Іваннікова. - К., 2008. - 24 с.
- Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / Камышников В. С. - Мн.: Интер-прессервис, 2003. - 495 с.
- Лисенко І. В. Діагностична цінність оксипроліну й арахідонової кислоти як біологічних маркерів деградації хрящової тканини / І. В. Лисенко // Укр. ревм. журн. - 2006. - №2 (24). - С. 40-44.
- Майоров О. Ю. Оценка напряжения системы регуляции работы сердца в условиях моделирования эмоционального стресса у крыс / О. Ю. Майоров, О. В. Вязовская // Эксперимент. і клін. мед. - 2007. - № 1. - С. 53 - 58.
- Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / Маркова О. О. - Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. - 152 с.
- Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Меркулов Г. А. - Л. : Медицина, 1969. - 422 с.
- Сатурська Г. С. Порівняльний аналіз різних експериментальних моделей кардіосклерозу з розвитком серцевої недостатності / Г. С. Сатурська // Здобутки клін. та експер. мед. - 2012. - Т. 17, № 2. - С. 127 - 132.
- Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / Шараев П. Н. // Лаб. дело. - 1981. - № 5. - С. 283 - 285.
- Шиляев Р. Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р. Р. Шиляев, С. Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - Т. 2, № 5. - С. 61 - 67.
- Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller [et al.] // Cytotherapy. - 2006. - Vol. 8, № 1. - P. 315 - 317.
- Eyre D. R. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxypyridinium residues / D. R. Eyre, I. R. Dickson, K. Van Ness // Biochem J. - 1988. - Vol. 252, № 2. - P. 495 - 500.
- Lopez A. D. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002-2030 / A. D. Lopez, C. D. Mathers // Ann. Trop. Med. Parasitol. - 2006. - Vol. 100, № 5 - 6. - P. 481 - 499.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу на усіх етапах спостереження супроводжується розбалансуванням метаболічних процесів у сполучній тканині серця, що підтверджується збільшенням концентрації зв'язаного оксипроліну в сироватці крові тварин з різною стійкістю до гіпоксії.

2. Інтенсивність метаболічного дисбалансу сполучнотканинних елементів при дифузному ішемічно-некротичній кардіосклерозі залежить від вродженої резистентності тварин до гіпоксії і у низькостійких до гіпоксії тварин виражена найбільше.

3. При інтерпретації результатів вмісту оксипроліну в сироватці крові слід враховувати наявність кардіосклеротичного процесу, а також патологічні процеси у печінці та нирках, що розвиваються при серцевій недостатності. Виникає запитання: чому інтенсивність змін оксипроліну при досліджуваній патології залежить від вродженої резистентності тварин до гіпоксії та який механізм лежить в основі цієї залежності? На нашу думку, відповідь слід шукати у функціональних особливостях основних клітин сполучної тканини - фібробластів.

Враховуючи те, що джерелом синтезу колагену є фібробласти [Dominici, 2006], у подальшому необхідно дослідити процеси, що відображають адекватність функціонування даних клітин, зокрема вивчити цитокіновий профіль при моделюванні дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу. Також перспективним вважаємо дослідження особливостей імунної відповіді при даній патології залежно від вродженої стійкості організму до гіпоксії.

Сатурская Г.С., Бондаренко Ю.И.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИФфуЗНОМ ИШЕМИЧЕСКО- НЕКРОТИЧЕСКОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ У КРЫС С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

Резюме. По изменениям концентрации белковосвязанного оксипролина в сыворотке крови проведен анализ адекватности метаболических изменений коллагена, отражающие активность метаболизма соединительной ткани при экспериментальном диффузном ишемическо-некротическом кардиосклерозе в зависимости от врожденной резистентности организма к гипоксии.

Ключевые слова: сердце, оксипролин, диффузный кардиосклероз, гипоксия.

Saturska H.S., Bondarenko Y.I.

FEATURES OF THE CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN EXPERIMENTAL DIFFUSE ISCHEMIC NECROTIC CARDIOSCLEROSIS IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA

Summary. The activity of the connective tissue metabolism was studied in experimental diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis due to different resistance of the organisms to hypoxia. The investigations were based on the changes of concentration of protein-bound oxyproline in blood serum that reflect adequacy metabolic changes of collagen.

Key words: heart, oxyproline, diffuse cardiosclerosis, hypoxia.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2014 р.

Сатурська Ганна Степанівна - к. мед. н., доц. кафедри патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського"; +38 098 065-16-72; saturska.gs@gmail.com

Бондаренко Юрій Іванович - д. мед. н., завідувач кафедри патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського"; saturska.gs@gmail.com

© Вернигородський С.В.

УДК: 616-003.972:616.76:616.33

Вернигородський С.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РЕПРОГРАМУВАННЯ ЯДЕР ЕПІТЕЛІОЦИТІВ ЯК ОСНОВА МОДИФІКАЦІЇ ШЛУНКОВОГО ФЕНОТИПУ

Резюме. На основі аналізу експресії транскрипційного фактора кишкової диференціації CDX2 у матеріалі гастробіопсій визначена його роль у репрограмуванні ядер епітеліоцитів слизової оболонки шлунка (СОШ). Запропонований алгоритм діагностики кишкової метаплазії СОШ з урахуванням ступеня експресії CDX2 для вибору подальшої тактики ведення хворих.

Ключові слова: репрограмування ядер, шлунковий фенотип, транскрипційний фактор кишкової диференціації CDX2, метаплазія.

Вступ

Феномен репрограмування ядра зрілої соматичної клітини інтенсивно вивчається в останній час у зв'язку з перспективою отримання "пацієнт-специфічних" плюрипотентних клітин, подібних ембріональним стовбуровим. При реалізації цього феномена під впливом невідомих факторів в ядрі соматичної клітини відбувається активація генів раннього ембріогенезу та інгібування генів, відповідальних за диференціювання та спеціалізацію. При повному репрограмуванні втрачається як спеціалізована генетична, так і епігенетична інформація, і клітина набуває властивості плюрипотентної.

Дотепер вважалося, що диференційовані клітини можуть виникати із зародкових або стовбурових клітин. Але зараз відомо, що шляхом трансдиференціації зрілі клітини одного фенотипу можуть перетворюватися в повністю диференційовані клітини іншого [Eberhard, Tosh, 2008].

Метаплазія, в широкому аспекті використання терміну, означає перетворення одного клітинного або тканинного фенотипу в інший і відбувається як шляхом

перетворення стовбурових клітин так і прямою конверсією вже диференційованих клітин.

Трансдиференціація - це різновид метаплазії, який характеризується незворотним переходом вже диференційованих клітин в інший тип, внаслідок втрати одного фенотипу та отримання іншого.

Трансдиференціація може відбуватися двома основними шляхами:

1) із залученням клітинного поділу, дедиференціацією крізь проміжний тип клітин та появу нового фенотипу без властивостей первинної диференційованої клітини (перетворення пігментних епітеліальних клітин райдужки ока в кришталик);

2) прямим трансдиференціюванням без клітинного поділу (наприклад, перетворення клітин підшлункової залози в гепатоцити) [Tosh, Slack, 2002].

В нормі дедиференціювання та клітинний поділ є суттєвими проміжними процесами розвитку клітини, але вони не обов'язково виникають в усіх випадках. Трансдиференціювання асоційоване з ізольованою зміною

в програмі експресії генів є прямим прототипом зв'язку між двома клітинними лініями.

Таким чином, метаплазію можна розглядати як потенційно зворотну зміну, при якій диференційовані типи клітин замінюються іншими диференційованими типами клітин, як правило, краще пристосованими до трансформованих умов середовища.

На молекулярному рівні причиною трансдиференціювання, ймовірно, є зміна в експресії головного гена-перемикача (гомеотичного гена), який здатен розрізнити дві клітинні лінії при нормальному розвитку.

Про тісний патогенетичний зв'язок метаплазії з системою генетичної детермінації тканин свідчать і сучасні праці іноземних авторів у дослідках на Cdx2-трансгенних мишах [Kentaro et al., 2005] та гастробіопсіях, отриманих від людей [Samuel et al., 2004].

Після того, як були відкриті та вивчені гомеозисні гени дрозофіли, схожі гени були знайдені у всіх інших багатоклітинних організмів від нематоди до людини. Відповідно до передньо-задньої осі тіла експресія гомеобоксних генів (Hox), як вважають, специфікує різні органи. Hox кодують білки, що регулюють транскрипцію і визначають структури тіла та їх розташування в передньо-задньому напрямку. Працюючи відповідно до генетичної програми, вони ініціюють або пригнічують транскрипцію певних генів під впливом зовнішніх чинників, що спричиняє зміни структури і диференціації клітин, органогенезу [Chan et al., 2009].

CDX1 та CDX2 - це каудально зв'язані гомеобоксні транскрипційні фактори з селективною локалізацією в ядрах епітеліоцитів слизової оболонки тонкої та товстої кишки плодів і дорослих. У незмінній СОШ вони відсутні. У слизовій оболонці зорового кишківника CDX2 експресуються переважно в диференційованих ентероцитах крипт та на ворсинках, а CDX1 - в недиференційованих клітинах проліферативного компартменту крипт [Mutoh et al., 2004]. Проте аберантна його експресія у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, як довели численні дослідження, може бути важливою патогенетичною ланкою кишкової метаплазії (KM) СОШ. Так, Mesquita et al. (2006) показали, що CDX2 активує експресію кишкового муцинового гену MUC2 в шлункових клітинах, індукуючи інтестинальну трансдиференціацію як в ділянках кишкової метаплазії, так і в окремих різновидах шлункового раку.

Мета дослідження - визначення ролі транскрипційного фактора CDX2 у репрограмуванні ядер шлункових епітеліоцитів.

Матеріали та методи

Упродовж 6 років обстежено 336 пацієнтів, які були направлені в ендоскопічні відділення та кабінети Вінниччини для уточнення клінічного діагнозу. Чоловіків серед них було 192 (57%), жінок - 144 (43%). За основну групу прийнято 68 хворих на хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) з KM із-за переважної асоціації останньої з

цим захворюванням. До групи порівняння увійшли 30 осіб, хворих на ХАГ без KM. Середній вік пацієнтів, що були обстежені в динаміці, склав $52,96 \pm 1,13$, середня тривалість захворювання на момент діагностування KM - $2,6 \pm 0,63$ років.

У процесі фіброезофагогастродуоденоскопії та хромоендоскопії з 0,5% водним розчином метиленового синього виконували множинні біопсії (по два біоптати з тіла й антрального відділу шлунка та один - з ділянки кута шлунка) з урахуванням вимог модифікованої Сіднейської системи діагностики хронічного гастриту та профарбованих ділянок СОШ з наступним гістологічним вивченням біоптатів. Біопсійний матеріал фіксували у 10 % нейтральному формаліні і після загальноприйнятої обробки виготовляли парафінові блоки, а з них - зрізи 5-7 мкм завтовшки. Для визначення метапластичних змін СОШ використовували наступні методи: загальногістологічні (фарбування гематоксилином і еозином та за ван Гізеном), гістохімічні (забарвлення залозистим діаміном за Спайсером, орсеїном в поєднанні з альціановим синім, альдегід фуксином за Гоморі, альціановим синім при рН 1,0 та 2,5 в поєднанні з ШИК-реакцією).

Визначення персистенції *H. pylori* у СОШ проводилося швидким уреазним тестом, цитологічно за Папенгеймом, гістологічно - забарвленням за Романовським-Гімзою і толудіновим синім.

Імуногістохімічні дослідження виконували на парафінових зрізах з використанням стрептавідин-біотинового методу ("DAKO", Данія, LSAB2 Systems, HRP). Демаскування антигену проводили в цитратному буфері з рН 6,0. В якості первинних антитіл застосовували мишачі та кролячі моноклональні антитіла. Ядра клітин дофарбовували гематоксилином Майєра впродовж 15 - 60 сек.

Експресію транскрипційного фактора кишкової диференціації CDX2 оцінювали за допомогою мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену CDX2 ("DAKO", клон DAK-CDX2, Данія), муциновий профіль визначали з використанням антитіл MUC5AC, MUC2 та MUC6 (клони CLH2, Csp58 та CLH5, "Novocastra", Велика Британія). У препаратах при 400-кратному збільшенні мікроскопа визначали показник кишкової диференціації (ядерна мітка CDX2) у 5 випадково вибраних полях зору (?500 клітин) як частку у відсотках позитивно забарвлених ядер епітеліоцитів СОШ. Для оцінки експресії муцинів (MUC5AC, MUC2, MUC6) в СОШ в аналогічних ділянках використовувалася напівкількісна шкала оцінки інтенсивності забарвлення: 0 (відсутня) - відсутність позитивної реакції в клітинах, 1 (слабка) - до 30% клітин, що відреагували позитивно, 2 (помірна) - 31 - 60%, 3 (сильна) - 60% і більше забарвлених клітин [Cassaro et al., 2007].

Результати. Обговорення

При імуногістохімічному аналізі випадків з морфологічно незміненою СОШ та у хворих на хронічний не-

Таблиця 1. Експресія CDX2 у хворих на ХАГ з КМ (M±m).

	Рівень експресії в групах хворих	
	H.pylori+	H.pylori-
Норма	-	-
ХАГ	-	-
ХАГ з ПКМ	0,89±0,01	0,43±0,040*
ХАГ з НКМ	0,24±0,06**	0,16±0,016**

Примітка: H.pylori+ - H.pylori-позитивний гастрит, H.pylori- - H.pylori- негативний гастрит, * - $p < 0,001$ щодо H.pylori+; ** - $p < 0,001$ щодо ПКМ.

атрофічний гастрит (ХНГ) і ХАГ без КМ експресія CDX2 не визначалась. У гастробіоптатах з антрального відділу і тіла шлунка від 68 хворих на ХАГ з метаплазією були виявлені ділянки заміщення клітин спеціалізованих шлункових залоз метаплазованим епітелієм (кишкова і пілорична метаплазія).

У хворих на ХАГ з КМ вогнища повної кишкової метаплазії (ПКМ) характеризувались високим рівнем експресії кишкового фактора транскрипції CDX2 ядрами келихоподібних клітин (КК) та стовпчастих епітеліоцитів (СЕ) з посмугованою облямівкою. В КК при гістохімічному дослідженні переважали кислі сіаломуцини, а імуногістохімічно виявляли кишковий муцин MUC2, в стовпчастих епітеліоцитах були відсутні нейтральні глікопротеїни, кислі сіало- та сульфомуцини і MUC5AC.

Нам вдалося виявити помірну імуногістохімічну реакцію на присутність фактора кишкової диференціації CDX2 в ядрах поверхневих та ямкових епітеліоцитів СОШ і шийкових мукоцитів на ранньому етапі розвитку КМ, ще до появи келихоподібних клітин.

У хворих з ПКМ і наявною інфекцією H.pylori рівень експресії CDX2, був достовірно вищим щодо H.pylori-негативної групи та становив $0,89 \pm 0,01$, $p < 0,001$ (табл. 1).

Відзначимо, що експресія CDX2 була характерною як для диференційованих поверхневих епітеліоцитів, так і клітин генеративного компартменту. Це може свідчити про пряму трансдиференціацію шлункових епітеліоцитів і залучення стовбурових клітин в процес диференціації.

Після ерадикації інфекції H. pylori кількість шлункових епітеліоцитів з CDX2-позитивними ядрами зменшувалася, що вказує на імовірне попередження ядерного репрограмування епітелію СОШ при своєчасному знищенні бактерій.

Зауважимо, що на експресію CDX2 в ядрах КК у ділянках ПКМ ерадикація інфекції не впливала, що свідчить про закріплення кишкового фенотипу метаплазованого епітелію. Неповна КМ (НКМ) характеризувалася слабшою експресією транскрипційного фактора CDX2 щодо ПКМ та у 75% хворих взагалі була відсутня. Водночас, в ділянках КМ з диспластично зміненим епітелієм також спостерігали зникнення експресії CDX2.

При порівнянні результатів дослідження у хворих на ХАГ з H.pylori-негативної та H.pylori-позитивної груп пе-

реважання позитивної імуногістохімічної реакції, яка вогнищево була вираженою, відзначалось у хворих при наявності інфекції. Характерним феноменом виявилось зникнення CDX2-маркування ядер епітеліоцитів СОШ в прилеглих до ракової пухлини у 98% спостережень. При цьому відсутність експресії CDX2 спостерігалася як у випадках повної так і неповної КМ та не корелювала з наявністю/відсутністю хеликобактерної інфекції.

У групі пацієнтів хворих на рак шлунка лише у двох осіб з помірно диференційованою аденокарциномою спостерігалася слабка експресія CDX2, але в прилеглих ділянках з КМ вона була відсутня. У 96% недужих з низькодиференційованою аденокарциномою та персеподібно-клітинним раком шлунка ми не спостерігали CDX2 маркування.

Слід зазначити, що у хворих з тривалим існуванням КМ (більше 3 - 4 років) та переважно НКМ CDX2-маркування уражених ділянок було негативним, як при відсутності інфекції H.pylori, так і при її наявності.

Присутність CDX2 в ядрах епітелію СОШ свідчить про формування так званого гастроінтестинального фенотипу епітеліоцитів. Він характеризується тим, що між CDX2-позитивними келихоподібними екзокриноцитами, які синтезують кишковий муцин MUC2 і шлунковий муцин MUC5AC, розташовуються циліндричні CDX2-позитивні та CDX2-негативні епітеліоцити з експресією MUC5AC і наявністю кислих (сіало-, сульфомуцинів) та нейтральних муцинів, котрі виявляються рутинними багатокольоровими гістохімічними методами.

Імуногістохімічне виявлення позитивної експресії транскрипційного фактора CDX2 в ядрах поверхневих епітеліоцитів та шийкових мукоцитів метаплазованої СОШ ще до появи КК, може свідчити про зміну клітинного фенотипу з шлункового на кишковий і слугувати раннім маркером виникнення КМ. Виражена ж експресія CDX2 в ядрах КК та СЕ ділянок ПКМ вказує на завершення процесу метаплазії та закріплення кишкового фенотипу епітеліоцитів.

При підвищенні експресії CDX2 КМ стає повною, що підтверджує зникнення експресії шлункового муцина (MUC5AC-позитивного) в циліндричних клітинах, поява в них посмугованої облямівки та, за даними Dimmler et al. (2003), зникнення експресії шлункового фактора диференціації Shh. Водночас, при зниженні експресії CDX2 фенотип залозистого епітелію шлунка залишається змішаним (НКМ), який, крім секретії нейтральних глікопротеїнів, виробляє у стовпчастих епітеліоцитах сульфомуцини. Такий тип КМ (тип III, неповна товстокишкова) частіше виявлявся при тривалих (більше 2 - 4 років) атрофічних змінах СОШ, у хворих з інфекцією H. pylori. Він найхарактерніший, за нашими даними, для хронічного атрофічного пангастриту.

Втрата маркування CDX2 в ділянках КМ (повної і неповної), особливо в прилеглих до раку, може слугувати несприятливою прогностичною ознакою щодо малигнізації, оскільки такі зміни, як відомо, свідчать про по-

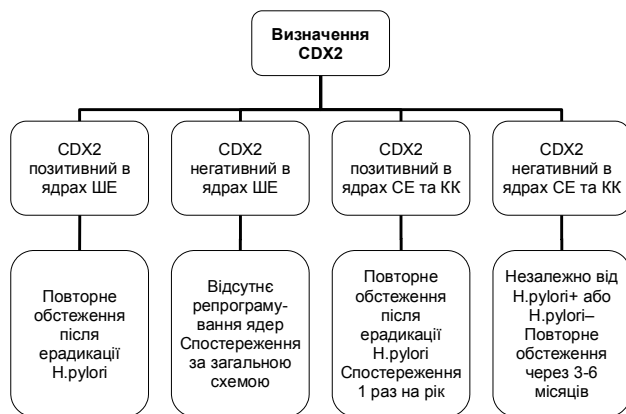


Рис. 1. Визначення транскрипційного фактора кишкової диференціації CDX2: ШЕ - шлункові епітеліоцити, CE - стовпчасті епітеліоцити, KK - келихоподібні клітини.

рушення диференціації клітин та тенденції до онкотрансформації [Qiang et al., 2007].

З урахуванням даних літератури, відсутність CDX2-маркування у 96% хворих на рак шлунка у наших спостереженнях вочевидь підтверджує антионкогенні властивості цього транскрипційного фактора. Так, C. Vohomme et al. [2003] спостерігали аналогічні властивості CDX2 в колоректальних аденокарциномах.

Отже, маркування транскрипційного фактора CDX2 може бути широко використане для ранньої діагностики КМ та онкотрансформації СОШ. Наші припущення про антионкогенні властивості цього транскрипційного фактора потребують подальшого вивчення.

Отримані дані дозволили нам запропонувати алгоритм діагностики КМ для оптимізації тактики ведення хворих з КМ СОШ, який представлений на рисунку 1.

КМ СОШ представляє собою перехід від шлункового епітеліального фенотипу до тонкокишкового або змішаного (неповного, гастроінтестинального) епітеліального фенотипу. Прогресування останнього з витком у дисплазію СОШ залежить від своєчасно проведеної ерадикації гелікобактерної інфекції.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Кишкова метаплазія СОШ є гетерогенним станом. Джерелом метаплазованого (кишкового) епітелію у шлунку можуть бути принаймні дві різні клітинні популяції: диференційовані клітини, що не проліфе-

рують, та стовбурові або плюрипотентні клітини, здатні до необмеженого і тривалого самовідтворення. При цьому механізм розвитку ентерального епітелію з першої популяції - трансдиференціація (прямий перехід), а з другої - накопичення мутацій при перманентній регенерації з посиленням проліфераційної активності шлункових епітеліоцитів та порушенням їх диференціації з трансформацією у кишковий фенотип.

2. Кишкова метаплазія СОШ є незворотною при закріпленні кишкового фенотипу епітеліоцитів (повністю сформованих келихоподібних клітин). За нашими даними зворотність КМ імовірна при репрограмуванні ядер шлункових епітеліоцитів до завершення повного диференціювання клітин.

3. CDX2 є раннім транскрипційним фактором репрограмування ядер за кишковим типом та може бути використаний для ранньої діагностики КМ. Максимальна експресія CDX2 має місце при повній кишкової метаплазії у поєднанні з втратою експресії MUC5AC стовпчастими епітеліоцитами і продукцією MUC2 келихоподібними екзокриноцитами та свідчить про закріплення кишкового фенотипу епітелію. Негативне маркування CDX2 в ядрах кишкового епітелію може слугувати раннім маркером їх малігнізації, на що вказує його зникнення в ядрах KK та абсорбтивних клітин у зонах дисплазії СОШ та на ділянках, прилеглих до ракової пухлини.

4. Експресія кишкового фактора транскрипції CDX2 з продукцією кишкового муцину MUC2 і шлункового муцину MUC5AC KK та CE є маркером формування гастроінтестинального фенотипу епітелію СОШ - неповної кишкової метаплазії.

Змінений фенотип епітеліоцитів є наслідком соматичних мутацій стовбурових клітин або епігенетичних змін з порушенням диференціювання клітин потомства. Становлення його в якості домінуючої популяції - результат селекційного тиску зміненого мікросередовища, в нашому дослідженні, пов'язаного з гелікобактерною інфекцією.

Таким чином, молекулярно-біологічні дослідження свідчать, що CDX2 шляхом активації власного промотору може закріпляти кишковий фенотип за клітинами, що суперечить концепції зворотності метаплазії. Тому подальші дослідження цього феномену мають з'ясувати, чи ідентичні молекулярні механізми виникнення КМ при різних патологічних процесах.

Список літератури

Cassaro M. Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia: the immunophenotype / M. Cassaro, M. Rugge, C. Tieppo [et al.] // J. Clin. Pathol. - 2007. - Vol. 60. - P. 615 - 621.
 CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer / L. Qiang, T. Ming, I. Kosei [et al.] //

Modern Pathology. - 2007. - Vol. 20. - P. 1286 - 1297.
 Cdx2 specifies the differentiation of morphological as well as functional absorptive enterocytes of the small intestine / Kentaro Sugano, Hirotsugu Sakamoto, Kiichi Satoh [et al.] // International journal of developmental biology. - 2005. - Vol. 49. - №. 7. - P. 867 - 871.

Eberhard D. Transdifferentiation and metaplasia as a paradigm for understanding development and disease / D. Eberhard, D. Tosh // Cellular and molecular life sciences CMLS - 2008. - Vol. 65. - Issue: 1. - P. 33 - 40.
 Expression of CDX2 and Li-cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach / K.

- Samuel, Kent Man Chu, John Moon Ching Luk [et al.] // Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. - 2004. - Vol. 45. - P. 4242.
- Gastrointestinal differentiation marker Cytokeratin 20 is regulated by homeobox gene CDX1 / W. M. Carol Chan, A. Wong Newton, Liu Yinget [et al.] // PNAS. - 2009. - Vol. 106, № 6. - P. 1936 - 1941.
- Metaplasia - A Transdifferentiation Process that Facilitates Cancer Development: The Model of Gastric Intestinal Metaplasia / Patrícia Mesquita, Almeida Raquel, Nuno Lunet [et al.] // Critical ReviewsTM in Oncogenesis. - 2006. - Vol. 12 (1 - 2). - P. 3 - 26.
- Mutoh H. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice / H. Mutoh, S. Sakurai, K. Satoh [et al.] // Gut. - 2004. - Vol. 53. - P. 1416 - 1423.
- The Cdx2 homeobox gene has a tumour suppressor function in the distal colon in addition to a homeotic role during gut development / C. Bonhomme, I. Duluc, E. Martin [et al.] // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 1465 - 1471.
- Tosh D. How cells change their phenotype / D. Tosh, J. M. W. Slack // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. - 2002. - № 3. - P. 187 - 94.
- Transcription of Sonic Hedgehog, a Potential Factor for Gastric Morphogenesis and Gastric Mucosa Maintenance, Is Up-regulated in Acidic Conditions / A. Dimmler, T. Brabletz, Hlubek [et al.] // Laboratory investigation. - 2003. - Vol. 83, № 12. - P. 1829 - 1837.

Вернигородський С.В.

РЕПРОГРАММІРОВАНИЕ ЯДЕР ЭПИТЕЛИОЦИТОВ КАК ОСНОВА МОДИФИКАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО ФЕНОТИПА

Резюме. На основе анализа экспрессии транскрипционного фактора кишечной дифференциации CDX2 в материале гастробиопсий определена его роль в репрограммировании эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ). Предложен алгоритм диагностики кишечной метаплазии СОЖ с учетом степени экспрессии CDX2 для выбора дальнейшей тактики ведения больных.

Ключевые слова: репрограммирование, желудочный фенотип, транскрипционный фактор кишечной дифференциации CDX2, метаплазия.

Vernygorodskiy S.V.

REPROGRAMMING OF EPITHELIAL NUCLEI AS A BASIS OF GASTRIC PHENOTYPE MODIFICATION

Summary. The role of intestinal differentiation transcription factor CDX2 in the reprogramming of gastric epitheliocytes was established on the basis of its expression in material of gastric mucosa biopsies. Taking into account of CDX2 expression intensity the diagnostic algorithm of gastric intestinal metaplasia for further tactics of patients management was proposed.

Key words: reprogramming, gastric phenotype, intestinal differentiation transcription factor CDX2, metaplasia.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2014 р.

Вернигородський Сергій Вікторович - д. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-14-01; vernset@rambler.ru

© Голубовський І.А.

УДК: 611.656:618.12

Голубовський І.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра топографічної анатомії та оперативної хірургії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ РЕГЕНЕРАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ У СТІНЦІ МАТКОВИХ ТРУБ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. Згідно мети дослідження розтинали серозну оболонку стінки рога матки статевозрілих безпородних самок собак в міжменструальний період менструального циклу поздовжнім розрізом, а м'язову оболонку розшарувували тупим шляхом, при цьому слизову оболонку рога матки не розсікали. Ділянку розрізу не ушивали. З'ясовано високі регенераторні можливості складових компонентів стінки рога матки тварин та значні морфологічні зміни в стінці рога матки, які можуть призвести в подальшому до облітерації його просвіту.

Ключові слова: маткові труби, трубна непрохідність, безпліддя трубного походження.

Вступ

Трубний фактор є однією з головних причин серед значної кількості патологічних станів і механізмів, що призводять до порушення репродуктивної функції у жінок [Сухих, 2010; Назаренко, Мишиєва, 2011; Памфаміров и др., 2012]. Результативність проведення операційних втручань для усунення інтратубарних злук виявилась досить низькою. Основним ускладненням після пластичних операцій на маткових трубах є післяопераційна облітерація їх просвіту [Казначеева, 2009; Іванова, 2010; Moura, Vieira, 2010]. Тому важливим є одержання даних

відносно процесів регенерації, які відбуваються в стінці маткових труб при проведенні пластичних операцій для запобігання подальшого утворення злук.

Мета - дослідження особливостей перебігу регенераторних процесів в стінці маткової труби в експерименті.

Матеріали та методи

Оскільки маткові труби та матка, а у самок-собак роги матки являються похідними одних і тих самих

ембріональних зародків і подібні за своєю будовою, то результати експериментів, виконаних на рогах матки можуть бути екстрапольовані і для маткових труб [Тельцов, Шаманов, 2005; Тельцов и др., 2007].

Експериментальне дослідження проведено на 15 статевозрілих безпородних самках собак віком від 2 до 5 років, масою від 15 до 20 кг в міжменструальний період менструального циклу. Проведення експерименту саме в міжменструальний період зумовлено тим, що під час фази проліферації значно покращуються процеси регенерації стінці рога матки самки-собаки [Matarurkar et al., 2000; Urhausen et al., 2011].

Тварини були поділені на контрольну та дослідну групи. До контрольної групи входили 3 тварини, в яких досліджували морфологічні особливості будови стінки рогів матки для створення групи порівняння.

За 30 хвилин до операції тваринам, що склали дослідну групу з метою премедикації вводили внутрішньом'язово 2,5% розчину аміназину з розрахунку 5 - 7,5 мг/кг та 1% розчину димедролу з розрахунку 5 мг/кг. Як базовий наркоз внутрішньоплеврально вводили свіжоприготовлений 2% розчин тіопенталу натрію з розрахунку 40 - 50 мг/кг маси тіла. Тривалість наркозу становила 1 - 3 години. Дихання і серцева діяльність залишалися в межах норми. Після введення в наркоз тварин фіксували на столі в положенні на спині. Оперативні втручання проводили в умовах асептики та антисептики.

Виконували нижню середню лапаротомію. Мобілізували ріг матки собаки. Серозну оболонку стінки рога матки розтинали поздовжнім розрізом. М'язову оболонку розшаровували тупим шляхом. Відстань між краями рани дорівнювала, в середньому, 0,5 см. Довжина розрізу становила від 1 до 2 см, при цьому слизову оболонку рога матки не розсікали. Дно рани в області розширеної ділянки рога матки було представлено слизовою оболонкою. Ділянку розрізу не ушивали. Перевірку результатів експерименту здійснювали шляхом макроскопічного і гістологічного вивчення динаміки регенераторних процесів в місці розтину стінки рога матки собаки.

Результати. Обговорення

На розтині тварин, виведених із експерименту через 3 доби, макроскопічно, в ділянці розрізу серозної оболонки мезотелій частково вкривав її поверхню, накопичення фібрину та еритроцитів заповнювали десквамовані ділянки. Рана мала веретеноподібний вигляд та була звужена до слизової оболонки.

При гістологічному дослідженні, на 3 добу післяопераційного періоду некроз в серозній та м'язовій оболонках виявлено на відстані приблизно 1 мм від місця розрізу рога матки. В м'язовій та серозній оболонках поблизу рани просвіти судин були розширеними, повнокровними. Ендотеліальна вистилка в судинах, розташованих поблизу розрізу, не суцільна. Навколо кро-

воносних капілярів виявлено петехіальні крововиливи. В ділянці дна рани рога матки ми спостерігали гіперплазію та гіпертрофію фібробластів та розростання колагенових волокон. В новоутвореній тканині кровоносні судини розташовані хаотично. Навколо новоутворених кровоносних капілярів розміщені колагенові волокна та фібробласти.

Слизова оболонка рога матки собаки витончена, складки її не виражені. Кількість залоз менша, ніж в контрольній групі тварин. Також відзначали набряк інтерстицію та лейкоцитарну інфільтрацію. Кровоносні судини в ділянці поблизу дна рани маткового рога, були повнокровними. Епітелій неповністю заміщав дефекти, які утворювалися після роз'єднання злук. Однак по краях дефекту відмічено розвиток епітеліальних клітин, які у вигляді клину наповзали на ранову поверхню.

У м'язовій оболонці рога матки собаки по краях рани гладкі міоцити некротизовані, а ті лейкоїцити, що розташовувались на відстані 1 - 1,5 мм від країв рани - гіпертрофовані. Ядра в таких клітинах також збільшені в розмірах з добре структурованим хроматином, як правило, в них розташовані 1 - 2 ядерця.

Таким чином, можна зробити висновок, що на 3 добу післяопераційного періоду на дні рани рога матки собаки утворюється сполучна тканина, яка частково заповнює дефект.

Через 7 днів, макроскопічно, роги матки собаки були гіперемованими та набряклими. Рана мала веретеноподібну форму та була звужена до слизової оболонки. Після розтину рога матки в місці проведення експерименту спостерігали ділянки злипання слизової оболонки.

Мікроскопічно через 7 днів у рані відкладання фібрину були відсутніми. Рана була частково вкрита мезотелієм.

У слизовій оболонці рога матки на 7 добу епітеліальний пласт був не суцільним. В сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки рога матки собаки спостерігали венозне повнокров'я та адгезію лейкоцитів до стінок венул. Також відмічено периваскулярний набряк, значна гістіолімфоцитарна інфільтрація інтерстиційного простору.

У ділянці слизової оболонки рога матки собаки, розташованої під раною, кількість кровоносних капілярів збільшена, навколо них розташовані тканинні базофіли, також відмічено гіперплазія та гіпертрофія фібробластів (рис. 1).

У м'язовій оболонці рогів матки тварин на 7 добу, особливо в ділянці країв рани, виражена гіперплазія міоцитів, значна нейтрофільна та макрофагальна інфільтрація, а також збільшення кількості тканинних базофілів в периваскулярних просторах. В ділянках, розташованих поблизу країв рани рога матки, відмічена гіпертрофія гладких міоцитів.

У серозній оболонці рога матки собаки дефект клиноподібної форми, але не був повністю виповнений сполучною тканиною, хоча мезотелій повністю вкривав

дефект суцільним пластом.

Таким чином, в слизовій оболонці рога матки тварин значно зменшився дефект епітеліального пласта, а в м'язовій оболонці виявлено гіперплазію та гіпертрофію лейоміоцитів. На дні рани відмічали інтенсивне утворення сполучної тканини.

Рана рога матки собаки клиноподібно виповнена сполучною тканиною, в якій ми спостерігали велику кількість кровоносних капілярів, а також виражену гіперплазію фіброblastів та гіпертрофію колагенових волокон. Кровоносні капіляри мали здебільшого вертикальний напрямок. Крім того, в сполучній тканині відмічена збільшена кількість макрофагів та лімфоцитів, а також тканинних базофілів.

Через 15 днів, макроскопічно, роги матки мали рожеве забарвлення, в черевній порожнині розташовувались вільно, явища запального процесу в очеревині відсутні. Рановий дефект рога матки заповнений сполучною тканиною, зовні вкритий мезотелієм.

Мікроскопічно, цілісність стінок рога матки була частково відновлена, але в слизовій оболонці і в сполучній тканині виражені явища запального процесу, внаслідок якого на 15 добу після операції спостерігали розростання сполучної тканини. В слизовій оболонці рога матки кількість залоз більша, ніж в попередній термін спостереження, але менша, ніж в контрольній групі тварин.

На 15 добу у м'язовій оболонці, по краях рани, особливо поблизу слизової оболонки рога, ми спостерігали ділянки вираженої гіпертрофії та гіперплазії гладких міоцитів, а також значну інфільтрацію м'язової оболонки нейтрофілами, макрофагами і збільшення кількості тканинних базофілів в порівнянні з контрольною групою тварин.

Сполучна тканина в серозній оболонці рогів матки на 15 добу в глибоких ділянках, що віддалені від поверхні рани рога матки, була ущільненою, її клітини диференційовані і, в основному, представлені фіброblastами, а також макрофагами і лімфоцитами. Кількість тканинних базофілів була збільшена в порівнянні з контрольною групою тварин. В поверхневих шарах серозної оболонки рога матки рана заповнена сполучною тканиною, в якій спостерігали добре виражені фіброblastи, макрофаги, а також сітка з хаотично розташованих колагенових волокон. Зовнішня поверхня рани рога матки була повністю вкрита мезотелієм. В ділянці пошкодження рога матки була дещо збільшена кількість кровоносних капілярів. У рані спостерігали наявність вираженої нейтрофільної інфільтрації, де зустрічали також поодинокі макрофаги і незначну кількість лімфоцитів. Кровоносні капіляри в сполучній тканині спрямовані здебільшого вертикально (рис. 2).

На 30 добу, макроскопічно, маткові роги мали рожеве забарвлення, в черевній порожнині розташовувалися вільно. Судини в серозній оболонці маткового рога в місці розрізу були помірно повнокровними. Також був сформований широкий сполучнотканинний

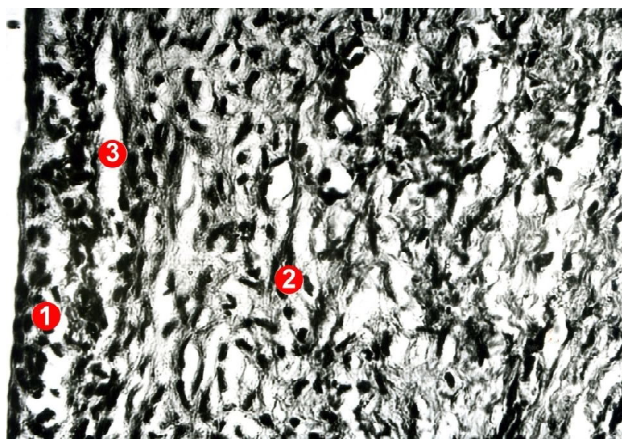


Рис. 1. Фрагмент стінки рога матки собаки. 7 доба спостереження. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Об. 10, ок. 10:

Примітка: 1 - десквамація епітелію; 2 - проліферація фіброblastів; 3 - діляткація та збільшення кількості кровоносних капілярів.

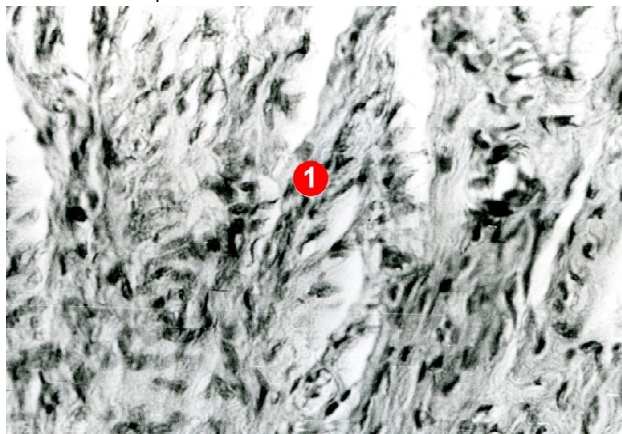


Рис. 2. Фрагмент стінки рога матки собаки. 15 доба спостереження. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Об. 10, ок. 40:

Примітка. 1 - проліферація фіброblastів в серозній оболонці.

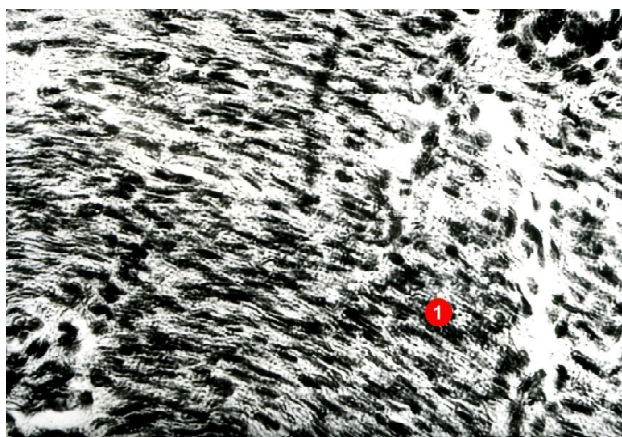


Рис. 3. Фрагмент стінки рога матки собаки. 30 доба спостереження. Забарвлення толюїдиновим синім. Мікропрепарат. Об. 10, ок. 40:

Примітка. 1 - гіпертрофія гладких міоцитів.

рубець, який деформував стінку маткового рога, внаслідок чого просвіт маткового рога був значно звужений.

При мікроскопічному дослідженні виявлено, що рубцева тканина повністю виповнювала дефект та виступала над краями рани маткового рога. В поверхневих шарах пучки колагенових волокон мали ретикулярно-волоконисту організацію, розміщені не щільно, войлокоподібні, подекуди спіральньо закрученими. В глибокій зоні рубця волокна з'єднані між собою та утворювали щільні паралельні пасма.

У слизовій оболонці рогів матки тварин спостерігали ділянки некрозу та інтенсивну лейкоцитарну інфільтрацію.

Слизова оболонка рога матки собаки була значно потовщена в порівнянні з попереднім терміном спостереження. В судинах кровоносного мікроциркуляторного русла виявлено фібриноїдний некроз стінок. Складки слизової оболонки рога матки деформовані, потовщені. В ній ми ідентифікували чисельні осередки гіперплазії з ознаками гіпертофії фіброblastів та колагенових волокон.

Характерними є зміни проникності стінки, потовщення стінок артеріол, руйнування їх ендотеліальної вистилки. Кількість кровоносних капілярів в слизовій оболонці рога матки значно збільшена в порівнянні з контрольною групою тварин. В кровоносних капілярах, розташованих поблизу осередків запалення, ендотеліоцити не утворювали суцільного шару. Навколо таких капілярів виявлено петехіальні крововиливи та значний набряк інтерстицію. В периваскулярних просторах спостерігали збільшену кількість базофілів.

Виявлено циркулярні скупчення юних фіброblastів навколо кровоносних капілярів. Кількість таких фіброblastів становила 105 в полі зору, тоді як в контрольній групі тварин вони складали лише 20 клітин в полі зору.

У свою чергу у м'язовій оболонці стінки рога матки через 30 діб відмічено часткове відновлення м'язової оболонки, шляхом вrostання гладких міоцитів в спо-

лучнотканинний рубець. Також в ділянках рога матки, віддалених від країв рани, відмічено гіпертрофію гладких міоцитів (рис. 3). В ділянках м'язової оболонки рога матки, що межує з ендометрієм, інфільтрація строми мала вогнищевий характер.

Таким чином, можна зробити висновок, що відновлення стінки маткового рога собаки при умові збереження цілісності його слизової оболонки відбувається, в цілому, на 30 добу післяопераційного періоду, що свідчить про високі регенераторні можливості тканин стінки рогів матки собаки. Але сформований широкий сполучнотканинний рубець деформує стінку маткового рога, внаслідок чого просвіт маткового рога значно звужується, а в рогах матки тварин відбуваються значні морфологічні зміни, які можуть призвести в подальшому до облітерації просвіту рога матки, що потребує окремого експериментального дослідження та розробки нових способів відновлення і запобігання розвитку трубно́ї непрохідності

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гістологічне дослідження рогів матки собак, видалених в різні терміни післяопераційного періоду, показало високі регенераторні можливості складових компонентів стінки рога матки тварин, при умові збереження цілісності слизової оболонки рога матки.

2. Зрив гомеостатичних регуляторних механізмів в стінці рога матки собаки призводить до того, що компенсаторний механізм загоєння дефекту стінки рога матки переходить в патологічний з наростанням явищ запального процесу, який викликає розростання і перебудову сполучної тканини у фіброзну рубцеву та звуження просвіту рога матки собаки.

3. Одержані при вивченні регенераторних процесів дані відносно морфологічних змін у стінці рога матки собаки важливі для розробки і морфологічного обґрунтування нових способів хірургічної корекції трубно́ї непрохідності.

Список літератури

- Биология развития и законы индивидуального развития человека и животных / Л. П. Тельцов, И. Р. Шашанов, В. А. Здравинин [и др.] // Морфологические ведомости. - 2007, №1 - 2. - С. 284 - 287.
- Іванова А. Є. Сучасні методи діагностики і лікування, фактори ризику трубно-перитоніального безпліддя / А. Є. Іванова // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Мікроеlementози в клінічній медицині : матеріали наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, 21-23 квітня 2010 р. - Суми, 2010. - С. 105.
- Казначеева Т. В. Роль хирургических техник в преодолении женского бесплодия / Т. В. Казначеева // XXXI итоговая конференция молодых ученых МГМСУ : тр. конф., 16 - 30 марта 2009 г. - Москва, 2009. - С. 142 - 143.
- Назаренко Т. А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишинева // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2011. - № 4 (44). - С. 58.
- Современные аспекты диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки / Ю. К. Памфамиров, В. А. Заболотнов, О. И. Парменов [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2012. - № 2 (53). - С. 45 - 57.
- Сухих Г. Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Г. Т. Сухих. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 784 с.
- Тельцов Л. П. Этапы индивидуального развития человека и животных / Л. П. Тельцов, И. Р. Шашанов // Морфологические ведомости. - 2005. - № 1 - 2. - С. 171 - 173.
- Apoptosis in the uterotubal junction and oviductal isthmus during the estrous cycle of the bitch / C. Urhausen, A. Beineke, M. Piechotta [et al.] // Anat. Rec. (Hoboken). - 2011. - Vol. 294, № 2. - P. 342 - 348.
- Matapurkar B. G. Organogenesis and tissue regeneration of fallopian tube: a desired metaplastic transformation of mesodermal stem cells in live animal models / B. G. Matapurkar // Indian J. Exp. Biol. - 2000. - Vol. 38, № 2. - P.

129 - 136.
Moura E. R. Tubal reconstructive surgery

and conditions for implementation of
tubal ligation / E. R. Moura, R. P.

Vieira // Rev. Gaucha. de Enferm. -
2010. - Vol. 31, №3. - P. 536 - 543.

Голубовский И.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В СТЕНКЕ МАТОЧНЫХ ТРУБ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. Согласно цели исследования рассекали серозную оболочку стенки рога матки половозрелых беспородных самок собак в межменструальный период менструального цикла продольным разрезом, а мышечную оболочку расслаивали тупым путем, при этом слизистую оболочку рога матки не рассекали. Участок разреза не ушивали. Выявлены высокие регенераторные возможности составляющих компонентов стенки рога матки животных и значительные морфологические изменения в стенке рога матки, которые могут привести в дальнейшем к облитерации его просвета.

Ключевые слова: маточные трубы, трубная непроходимость, бесплодие трубного генеза.

Golubovskiy I.A.

RESEARCH OF DYNAMICS OF REGENERATIVE PROCESSES IN THE WALL OF THE UTERINE TUBES IN THE EXPERIMENT

Summary. According to the objectives of the study the serosa wall of the uterine horn of adult female dogs was dissected in the intermenstrual period of the menstrual cycle, by the longitudinal sectional view and the muscular layer was delaminated with blunt way in this case the mucosa of the uterine horn was not dissected. The incision was not sutured. The high regenerative capabilities of the components of the wall of the uterine horn of animals were revealed and the significant morphological changes in the wall of the uterine horn were discovered, which can lead to further obliteration of its lumen.

Key words: uterine tubes, tubular obstruction, tubal infertility.

Стаття надійшла до редакції 27.04.2014 р.

Голубовський Ігор Анатолійович - к. мед. н., доцент кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 53-37-18

© Гомон М.Л., Чернопишук Р.М.

УДК: 616-089.5:599.742.1:591.482:616-092.9

Гомон М.Л., Чернопишук Р.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра хірургії № 1 з курсом анестезіології - реанімації, кафедра загальної хірургії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ШЛЯХИ ДОСЯГНЕННЯ АДЕКВАТНОСТІ ПЕРИДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ/ АНАЛГЕЗІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. Метою дослідження було визначення оптимальної концентрації бупівакаїна для перидуральної анестезії/аналгезії з позитивним впливом на спланхетичну гемодинаміку. Запропоновано оцінювати спланхетичну гемодинаміку та адекватність анестезії/аналгезії шляхом визначення швидкості капілярної перфузії еритроцитів в брижі собаки. Проведено дослідження впливу 0, 1%; 0,25%, 0,5% концентрації бупівакаїну в перидуральній анестезії на швидкість капілярної перфузії. Встановлено, що 0,25% концентрація бупівакаїну введеного в перидуральний простір оптимально покращує мікроциркуляцію в брижі кишківника, тому така концентрація рекомендована для клінічної апробації як компонент антиноцеоптивного захисту при оперативних втручаннях в абдомінальній хірургії.

Ключові слова: перидуральна анестезія/аналгезія в експерименті, 0,25 % концентрація бупівакаїну.

Вступ

Використання перидуральної анестезії в абдомінальній хірургії має певні складнощі, обумовлені вираженим депресивним впливом на гемодинаміку. Однак стійкий анагетичний ефект та стимуляція перистальтики є дуже важливим компонентом для профілактики ускладнень та прискорення видужування абдомінального хворого. Тому основною альтернативою застосування даного методу є використання таких режимів перидуральної анестезії, які мінімально впливають на показники гемодинаміки [Акопян, 2013; Глумчер та ін., 211]. Діапазон хірургічних втручань в абдомінальній хірургії характеризуються як високими по ступені операційного ризику та травматичними по об'єму і тривалості, так і малотравматичними і ендоско-

пічними оперативними втручаннями. Активне впровадження в практику інгаляційної анестезії в комбінації з внутрішньовенним компонентом гарантує достатній, висококерований та безпечний діапазон анестезіологічних забезпечень короткотривалих оперативних втручань в абдомінальній хірургії. Неадекватне знеболювання під час оперативного втручання так і в післяопераційному періоді найчастіше оцінюється по гемодинамічній дестабілізації, обумовлює формування стрес-відповіді і може привести до дисфункції шлунково-кишкового тракту, порушень дихальної, серцево-судинної систем, сприяє формуванню синдрому хронічного болю, які затримують післяопераційне відновлення, сприяють виникненню ускладнень, подо-

вжують період реабілітації і збільшують вартість лікування [Дамаскин и др., 2008; Діброва та ін., 2012]. Разом з тим, довготривалі, травматичні та реконструктивні оперативні втручання в абдомінальній хірургії вимагають гладкого та тривалого компонента анальгезії протягом оперативного втручання з мінімальним впливом на гемодинаміку, профілактику травматичної ішемії кишківника за рахунок маніпуляцій, терміну втручання [Бубало и др., 2012; Шлапак та ін., 2013]. Крім того, у пацієнтів з враженням функції травлення значно знижені компенсаторні можливості реакції на больову імпульсацію при неадекватному знеболюванні, так і на передозування засобів для анестезії на фоні зміни больового порогу. Тому анестезія повинна протікати гладко та адекватно за анальгетичним і гіпнотичним компонентам [Заболотских, Трембач, 2013; Куновський, Квіт, 2013].

Як відомо, використання перидуральної анестезії та анальгезії покращує перистальтику кишківника та мікроциркуляцію від якої залежить активність місцевих регенеративних процесів. Однак високі концентрації анестетика при спінальній анестезії і часто при перидуральній анестезії можуть сприяти зменшенню середнього артеріального тиску, що приводить до зниження перфузійних показників на капілярному рівні і як наслідок погіршення мікроциркуляції у кишківнику. Це приводить до ішемії зони оперативного втручання, анастомозу, що веде до хірургічних ускладнень. Основним сумарним критерієм адекватності анестезіологічного забезпечення при операціях на кишківнику є оцінка мікроциркуляції [Потапов, Кобеляцький, 2011; Смирнова, 2012]. Саме тому метою дослідження було визначення оптимальної концентрації бупівакаїну для перидуральної анестезії/анальгезії з позитивним впливом на спланхлетичну гемодинаміку в експерименті на собаках для рекомендацій до клінічної апробації.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження було виконано в 2011 році на трьох безпородних собаках самцях масою $11 \pm 0,5$ кг, віком 5 - 6 років. Тварини перед проведенням експерименту 14 днів знаходились на карантині (згідно санітарних правил щодо "Структури і утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)". Всі собаки утримувалися у віварії ВМУ ім. М.І.Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі з урахуванням норм годування лабораторних тварин (відповідно до доповнення "Продобові норми годування лабораторних тварин і продуктів"). Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались рекомендацій Європейської комісії щодо проведення медико - біологічних досліджень з використанням тварин та методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України. Досліди здійснювалися з урахуванням "Правил доклинической оценки безопасности фармакологических

средств (GLP)".

Одним із способів оцінки кровообігу в експерименті є прижиттєва порівняльна мікроскопія мікроциркуляторного русла брижі та якісна характеристика і підрахунок кількості капілярів в гістологічних мікропрепаратах тканин брижі та кишківника [Малащук, 1993]. Недоліком способу є те, що спостереження не дає кількісної характеристики зміни капілярного кровообігу, а для отримання якісних гістологічних характеристик мікропрепаратів потрібно вивести тварину з експерименту, що саме по собі впливає на процес кровообігу в тонкій кишці та унеможливорює динамічно досліджувати кровообіг в залежності від концентрації введеного в перидуральний простір місцевого анестетика.

Нами запропоновано такий спосіб оцінки кровообігу в кишківнику, який в залежності від зміни концентрації введеного через катетер в перидуральний простір місцевого анестетика дасть можливість якісно оцінити зміни мікроциркуляції в йому.

Поставлене завдання вирішують шляхом мікроскопічного визначення зміни швидкості капілярного кровотоку еритроцитів при відсутності дії перидуральної анестезії та після введення різних концентрацій місцевого анестетика в перидуральний катетер, тобто шляхом підрахунку зміни кількості еритроцитів, які проходять через відрізок капіляру брижі собаки за хвилину в залежності від концентрації введеного в перидуральний простір місцевого анестетика. Спосіб здійснювали на собаках, яким планували провести операцію ентеро - ентеро анастомозу. Після введення собаки в наркоз тіопенталом та кетаміном проведена катетеризація перидурального простору в ділянці переходу поперекової зони в хвостову (L7-S1), катетер проведений на величину трьох-чотирьох хребців краніально. Після середньої лапаротомії середня частина брижі кишківника виведена на столик мікроскопа, в поле об'єктива виведена ділянка впадіння капіляра в венозне русло (рис. 1, 2). В подальшому досліджували 0,1%, 0,25%, 0,5% концентрацію анестетика. При дослідженні кожної концентрації вираховували кількість еритроцитів, що пройшли через ділянку капіляра по 5 раз, при високих швидкостях використовували відеозйомку. В подальшому проводилась операція накладування ентеро - ентеро анастомозу. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики.

Результати. Обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що через капіляр при відсутності використання перидуральної анестезії за одну хвилину проходить $82,1 \pm 6,8$ еритроцита (швидкість капілярного кровотоку) (табл. 1).

Після введення перидуральний простір 4,0 мл 0,1% бупівакаїну, визначено адекватність зони дії анестезії ділянці оперативного втручання за допомогою нейростимуляторного тесту. Швидкість капілярного кровотоку склала $146,3 \pm 8,4$ еритроцита за хвилину. Визначені

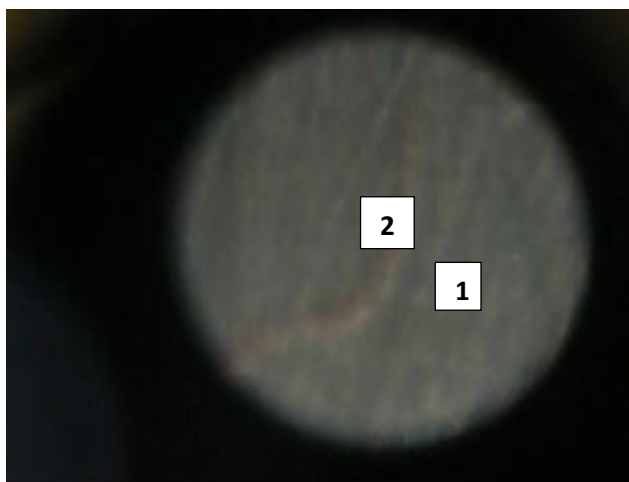
Таблиця. 1. Швидкість капілярного кровотоку в брижі собаки в залежності від використаної концентрації бупівакаїну для перидуральної анестезії.

№ проби	Концентрація введеного бупівакаїну	Швидкість перфузії еритроцитів в капілярі (за хвилину)	Середній показник (за хвилину)
1	-	64, 78, 76, 86, 81,	82,1±6,8
2	-	79, 92, 80, 73, 82	
3	-	87, 75, 68, 79, 92	
4	0,1	127, 137, 153, 148, 134	146,3±8,4 $p_1=0,0001$
5	0,1	126, 147, 134, 151, 147	
6	0,1	146, 147, 136, 146, 140	
7	0,25	194, 155, 194, 185, 180	185,2±9,7 $p_1=0,0001$ $p_2=0,0051$
8	0,25	183, 203, 182, 168, 191	
9	0,25	199, 196, 194, 179, 187	
10	0,5	142, 153, 156, 161, 168	152,6±8,9 $p_1=0,0001$ $p_2=0,018$
11	0,5	152, 153, 157, 168, 154	
12	0,5	164, 159, 146, 159, 146	

Примітки: p_1 - у порівнянні з вихідним показником; p_2 - у порівнянні з попереднім показником.



Рис. 1. Дослідження капілярного кровотоку в брижі собаки.



швидкості капілярної перфузії еритроцитів в брижі собаки при використанні для перидурального введення 0,25% та 0,5% концентрацій бупівакаїну. При використанні 0,25% концентрації бупівакаїну швидкість капілярної перфузії склала $185,2 \pm 9,7$ еритроцити за хвилину; при використанні 0,5% концентрації бупівакаїну - склала $152,6 \pm 8,9$ еритроцити за хвилину.

Таким чином, 0,25% концентрація бупівакаїну оптимально покращує мікроциркуляцію в брижі кишківника собаки, що є причиною вибору саме такої концентрації, як основної для подальших методик анестезіологічного забезпечення та післяопераційного знеболювання для впливу на процес підвищення ефективності та гармонізації кінцевого результату лікування.

Можливим варіантом меншої швидкості мікроциркуляції еритроцитів в брижі собаки при використанні високої 0,5% концентрації бупівакаїну є негативний вплив на гемодинаміку і відповідно капілярну перфузію. Однак вивчення отриманого ефекту не ставилось в задачу даного дослідження і було неможливим у зв'язку з відсутністю точних прямих методів контролю перфузійної гемодинаміки собаки та серцевого викиду. Проте дане припущення та отримані статистичні дані покращення мікроциркуляції при використанні 0,1% бупівакаїну дають можливість рекомендувати застосовувати саме таку концентрацію в клінічній практиці при використанні перидуральної аналгезії у абдомінальних хворих з ризиком розвитку гіповолемії чи ослаблених довготривалим неадекватним харчуванням.

Слід відмітити, що використання 0,1% та 0,5% концентрацій бупівакаїну для введення в перидуральний простір також суттєво покращують мікроциркуляцію в брижі кишківника собаки в порівнянні з відсутністю введення анестетика в перидуральний простір в контрольній групі, однак в меншій мірі в порівнянні з 0,25% розчином (табл. 1). Тому слід зробити наступний висновок, що використання введення місцевого анестетика в перидуральний простір взагалі, як метода суттєво покращує мікроциркуляцію в брижі кишківника і про-

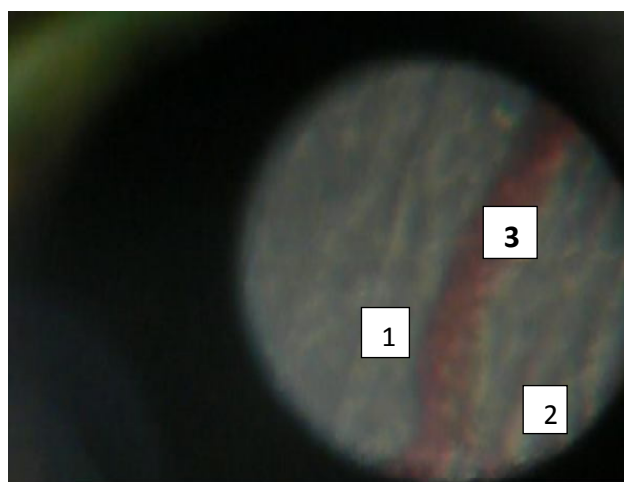


Рис. 2. Мікроскопічний підрахунок швидкості капілярної еритроцитарної перфузії: 1 - капіляри; 2 - вена; 3 - велика вена.

гностично повинно позитивно впливати на кінцеві результати лікування та прискорення регенерації при оперативних втручаннях на кишківнику.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Адекватність впливу перидуральної анестезії/аналгезії на спланхлетичну гемодинаміку можна оцінювати на основі визначення швидкості капілярної перфузії в брижі кишки.

2. Використання 0,25% розчину бупівакаїну для перидуральної аналгезії оптимально покращує спланхлетичну капілярну перфузію, тому дана концентрація

рекомендована для оптимальної антиноцеоптивної протекції під час анестезіологічного забезпечення абдомінальних оперативних втручань та в післяопераційному періоді.

3. Перидуральна анестезія/аналгезія з використанням 0,1% або 0,5% бупівакаїну також має ефект антиноцеоптивної протекції в порівнянні з використанням загальної анестезії, однак менший в порівнянні з 0,25% розчином бупівакаїну.

У перспективі подальших розробок пропонується використовувати перидуральну аналгезію 0,25% концентрацією бупівакаїну для антиноцеоптивної протекції в мультимодальній анестезії/аналгезії.

Список літератури

- Акопян Р. А. Сравнительная характеристика влияния эпидуральной и опиоидной аналгезии на частоту возникновения паралитического илеуса у послеоперационных пациентов отделения интенсивной терапии / Р. А. Акопян // Анестезиология и реаниматология. - 2013. - № 6. - С. 25 - 28.
- Бубало А. Ф. Выбор метода анестезиологического обеспечения в бариатрической хирургии / А. Ф. Бубало, А. П. Мазур, В. М. Шевченко // Клиническая хирургия. - 2012. - № 8. - С. 6 - 7.
- Глумчер Ф. С. Застосування спінальної анестезії при ургентних лапароскопічних втручаннях на органах нижнього поверху черевної порожнини / О. П. Мельник, Ю. Л. Кучин // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2011. - № 2. - С. 28 - 31.
- Дамаскин И. В. Использование бупивакаина при анестезиологическом обеспечении в абдоминальной хирургии / В. Н. Гузенко, Э. Э. Сейт-халилов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2008. - № 2(Д). - С. 94 - 95.
- Діброва Ю. А. Хірургічна тактика при вторинних виразках шлунку / О. В. Щитов, Т. Ф. Ларченко // Клиническая хирургия. - 2012. - № 4. - С. 13 - 14.
- Заболотских И. Б. Влияние анестезии на частоту развития делирия после обширных абдоминальных операций у пожилых людей / Н. В. Трёмбач / Анестезиология и реаниматология. - 2013. - № 6. - С. 4 - 7.
- Куновський В. В. Больовий синдром та шляхи його нівелювання в комплексному хірургічному лікуванні хворих з невідкладною абдомінальною патологією / В. В. Куновський, А. Д. Квіт // Медицина неотложных состояний. - 2013. - № 7 (54). - С. 106 - 110.
- Малащук А. Д. Изменения микроциркуляции и параметров микрососудов стенки толстой кишки и ее брыжейки при нарушении кровообращения в системе краниальных брыжеечных сосудов : дис. ... канд. мед. наук / Малащук А. Д. - Винница, 1993. - С. 33.
- Потапов А. Л. Обезболивание после объемных оперативных абдоминальных операций - опиаты или эпидуральная аналгезия? / Ю. Ю. Кобеляцкий // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2011. - № 4. - С. 39 - 42.
- Смирнова Л. М. Органопротективность регионарной анестезии и антиноцеоптивного внутривенного наркоза / Л. М. Смирнова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2012. - № 1. - С. 53 - 58.
- Шлапак І. П. Досвід використання гідроксіетилкрохмалю другої генерації в комплексній терапії під час оперативних втручань на черевній порожнині з використанням нейроаксіальної анестезії / С. М. Недашківський, А. П. Сидоренко // Медицина неотложных состояний. - 2013. - № 2 (49). - С. 30 - 34.

Гомон Н.Л., Чорнопищук Р.Н.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ АДЕКВАТНОСТИ ПЕРИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ/АНАЛГЕЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. Целью исследования было определение оптимальной концентрации бупивакаина для перидуральной анестезии/аналгезии с положительным влиянием на спланхетическую гемодинамику. Предложено оценивать спланхетическую гемодинамику и адекватность анестезии / аналгезии путем определения скорости капиллярной перфузии эритроцитов в брыжейке собаки. Проведено исследование влияния 0,1%; 0,25%, 0,5% концентрации бупивакаина в перидуральной анестезии на скорость капиллярной перфузии. Установлено, что 0,25% концентрация бупивакаина введенного в перидуральное пространство оптимально улучшает микроциркуляцию в брыжейке тонкой и толстой кишки, поэтому такая концентрация рекомендована для клинической апробации как компонент антиноцеоптивной защиты при оперативных вмешательствах в абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: перидуральная анестезия/аналгезия в эксперименте, 0,25% концентрация бупивакаина.

Gomon N.L., Chornopishchuk R.M.

WAYS TO ACHIEVE ADEQUACY EPIDURAL ANESTHESIA / ANALGESIA IN THE EXPERIMENT

Summary. The purpose of the study was to determine the optimal concentration of bupivacaine for epidural anesthesia / analgesia with a positive impact on splanhetic hemodynamics. It was proposed to evaluate splanhetic hemodynamics and adequacy of anesthesia / analgesia for determining the rate of capillary perfusion of erythrocytes in the mesentery of the dog. It was investigated the effect of 0,1%; 0,25%, 0,5% bupivacaine concentrations in perydural anesthesia on velocity of capillary perfusion. We found that the concentration of 0,25% bupivacaine injected into epidural space optimally improves microcirculation in the mesentery of the intestine, so this concentration is recommended for clinical testing as a component antinotoseptic protection during operation in abdominal surgery.

Key words: epidural anesthesia / analgesia in the experiment, the concentration of 0,25% bupivacaine.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2014 р.

Гомон Микола Лонгінович - к. мед. н. доцент кафедри хірургії №1, курс анестезіології-реаніматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; mgomon@meta.ua
 Чорнопищук Роман Миколайович - магістрант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; mgomon@meta.ua

© Петрик І.О.

УДК: 616.831-005.4:547.756

Петрик І.О.

Вінницький обласний наркологічний диспансер "Соціотерапія" (вул. Пархоменка, 13, м. Вінниця, Україна, 21034)

МОНІТОРИНГ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНОГО 3,2'-СПІРО-ПІРРОЛО-2-ОКСІНДОЛУ СПОЛУКИ R-86 ПРИ МОДЕЛЬНІЙ КАРДІАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ ЗА РІЗНИХ РЕЖИМІВ ВВЕДЕННЯ

Резюме. У досліджах на щурах встановлено, що похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуці R-86 (10 мг/кг внутрішньошлунково) притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась вірогідним зниженням амплітуди сегменту ST відносно групи контрольної патології, як при фармакопрофілактичному, так і при лікувальному введеннях на двох різних за генезом моделях міокардальної ішемії - діатермокоагуляційному некрозі міокарда та пітуїтрин-ізадринівому інфаркті міокарда. За величиною кардіопротекторного ефекту при превентивному введенні сполука R-86 в умовах діатермокоагуляційного некрозу міокарда не поступалась кордарону, мексидолу та тіотріазоліну, вірогідно переважаючи корвітин при терапії щурів з пітуїтрин-ізадринівим ІМ. Досліджуване похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу є перспективною біологічно-активною речовиною для подальшого поглибленого вивчення її кардіопротекторних властивостей.

Ключові слова: похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, гостра кардіальна ішемія, кардіопротекторна дія.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення у створенні нових лікарських засобів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), пошук обґрунтованих шляхів впливу на перебіг коронарної ішемії залишається актуальною задачею сучасної фармакології [Михин, Савельєва, 2009; Целуйко, 2009]. Пошук нових речовин із кардіопротекторними властивостями, які б могли стати основою для створення нового вітчизняного лікарського засобу є актуальною задачею фармакології [Михин, Савельєва, 2009; Ходаківський, 2013]. Для забезпечення кардіопротекції в умовах ІМ широко використовують лікарські засоби, в яких однією із складових механізму захисної дії на ішемізовані клітини є антигіпоксична активність. Відомо, що гіпоксичний процес обов'язково супроводжує будь-який прояв ішемічного ураження тканин. ІХС не є винятком. Гіпоксія є одним із провідних механізмів ушкодження серця у хворих із інфарктом міокарда (ІМ), що призводить до незворотних змін у кардіоміоцитах [Мойбенко та ін., 2008]. Оскільки серцевий м'яз відрізняється високим рівнем споживання кисню і великою чутливістю до його дефіциту, навіть в умовах достатнього насичення крові киснем і за нормальних показників центральної та вінцевої гемодинаміки, в осередку ішемічного вогнища клітини страждають від гіпоксичного енергодефіциту.

У цьому аспекті нашу увагу привернули синтезовані к. фарм. н., старшим науковим співробітником ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАН України" Р.Г. Редькіним похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, котрі за структурою молекули є біоізостерними рослинним алкалоїдам 3,3'-спіро-піролідін-2-оксіндольного ряду та мають високий потенці-

ал фармакологічної активності [Цубанова та ін., 2010]. Крім того, раніше серед похідних спіро-пірано-2-оксіндолу нами вже було описано сполуки з вираженими антигіпоксичними та церебропротекторними властивостями [Багаурі та ін., 2013].

Мета дослідження - оцінити величину захисних властивостей похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 в умовах гострої міокардальної ішемії за динамікою електрокардіографічних змін.

Матеріали та методи

Кардіопротекторні ефекти похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 оцінювали при фармакопрофілактичному введенні на моделі діатермокоагуляційного некрозу міокарда (ДКНМ) та у лікувальному режиму при пітуїтрин-ізадринівому ІМ. ДКНМ здійснювали шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки лівої коронарної артерії [Гуминский и др., 1991]. Для цього наркотизованих депільованих тварин фіксували на спині, спеціальним електродом у четвертому міжреб'ї на відстані 2 мм від лівого краю грудини пунктували перикард. Електрод занурювали на необхідну глибину, розташовували латерально для поперекового положення відносно маргінальної гілки лівої коронарної артерії. Пасивний пластинчатий електрод розміщували на правій половині грудної клітини. За допомогою апарату для високочастотної хірургії EH-57M використовували діатермокоагуляцію поверхневого шару міокарда та маргінальної гілки лівої вінцевої артерії. До та після маніпуляції з метою контролю наявності ІМ реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у другому стандартному відведенні одноканальним електро-

кардіографом. Пітуїтрин-ізадринний ІМ моделювали шляхом введення впродовж 3 діб коронароспастичного агента пітуїтрину (1 Од/кг підшкірно), а потім β-адреноміметика ізопреналіну (ізадрину), 200 мг/кг внутрішньом'язово (Sigma Chemical Co. (St. Louis, США)) [Беленічев и др., 2013].

Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуку R-86 вводили в умовно-ефективній дозі 10 мг/кг в/ш - доза застосування якої забезпечує максимальну реалізацію її антигіпоксичної активності [Багаурі та ін., 2013]. У якості препаратів порівняння було обрано тіотриазолін 100 мг/кг (ампули 2,5%, виробник ТОВ Галичфарм, Україна), мексидол 100 мг/кг (ампули 5% 2 мл, виробник ТОВ МЦ "Еллара", Росія), кордарон 10 мг/кг (ампули 3% 5 мл, виробник KRKA, Словенія) та корвітин 10 мг/кг ("Корвітин", Борщагівський ХФЗ, Україна), які вводили внутрішньоочеревинно (в/о) [Ходаківський, 2010]. Фармакопрофілактичне введення сполуки R-86 та референс-препаратів проводили кожні 24 год. три доби поспіль до моделювання патології (ДКНМ) Лікувальну терапію проводили впродовж 3 діб через 20 хв. після ін'єкції (ізадрину).

Усі травматичні маніпуляції на щурах (гоління, діатермокоагуляція, реєстрація ЕКГ) проводили в умовах пропофологічного наркозу (60 мг/кг в/о). Ефективність оцінювали за електрокардіографічними змінами.

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта - за його відсутності, парний критерій Т Вілкоксона - для визначення змін у динаміці всередині групи. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Одним із функціональних маркерів, який віддзеркалює глибину ішемічного ураження міокарду та ефективність фармакологічної кардіопротекції є динаміка амплітуди сегменту ST. Тому, важливим є дослідити його зміни упродовж критичного періоду ДКНМ (перші 4 год.) на тлі профілактичного введення сполуки R-86 (10 мг/кг в/ш) та референс-препаратів (табл. 1). Проведене дослідження показало, що одразу ж після моделювання експериментальної патології у 100% випадків відмічається ескалація сегменту ST над ізолінією, що у ряді випадків супроводжувалось формуванням монофазної кривої, яка є ознакою масивної ішемії. Не дивлячись на реалізацію компенсаторних авторегуляторних механізмів адаптації кардіоміоцитів до дії ішемічного чинника (на що вказувала тенденція до зниження рівня сегменту ST в середньому на 12,66% через 4 год. після моделювання патології), амплітуда досліджуваного показника у щурів групи контрольної патології була вірогідно вищою відносно початкового рівня в

Таблиця 1. Динаміка амплітуди сегменту ST (мВ) у щурів з діатермокоагуляційним некрозом міокарду на тлі профілактичного введення сполуки R-86, кордарону, мексидолу та тіотриазоліну ($M \pm m$, $n=7$).

Умови досліду	Доза	Фоновий показник (до моделювання ІМ)	Одразу після моделювання ІМ	4-та год після моделювання ІМ
0,9 % NaCl+ ДКНМ (контрольна патологія)	2 мг/кг в/о	0,217±0,083	0,664±0,053 (+ 205,99%)	0,580±0,084* + 167,28 % -12,66%
Кордарон + ДКНМ	10 мг/кг в/о	0,189±0,087	0,707±0,094* (+274,07%)	0,364±0,038*#^ +92,59% -48,52% [-37,25%]
Мексидол+ ДКНМ	100 мг/кг в/о	0,190±0,054	0,683±0,083* (+259,47%)	0,390±0,040*#^ +105,26% -42,65% [-32,76%]
Тіотриазолін+ ДКНМ	100 мг/кг в/о	0,230±0,045	0,730±0,055* (+217,39%)	0,371±0,035*#^ +61,30% -49,18% [-46,04%]
R-86+ ДКНМ	10 мг/кг в/ш	0,213±0,090	0,679±0,050* (+218,77%)	0,341±0,031*#^@ +60,09% -49,80% [-41,21%]

Примітки: ДКНМ - термокоагуляційний некроз міокарду; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньоочеревинно; * - $p < 0,05$ відносно вихідної (фонові) амплітуди сегменту ST; # - $p < 0,05$ відносно показника сегменту ST одразу після моделювання ІМ; ^ - $p < 0,05$ відносно показника сегменту ST у групі контрольної патології на 4-ту годину ІМ; @ - $p < 0,05$ відносно на 4-ту годину ІМ; у числінику зміна (у %) відносно початкового показника сегменту ST, у знаменнику - відносно першої доби; у квадратних дужках зміна (у %) відносно показника сегменту ST групи контрольної патології (на 4-ту годину ІМ).

Таблиця 2. Амплітуда сегменту ST (мм) ЕКГ щурів з модельним інфарктом міокарду (4-та доба) на тлі лікувального введення сполуки R-86 та корвітину ($M \pm m$, $n=10$).

Інтактні тварини	Контрольна патологія (ІМ+ 0,9% NaCl, 2 мг/кг в/о)	ІМ + сполука R-86 (10 мг/кг в/ш)	ІМ + корвітин (10 мг/кг в/о)
Амплітуда сегменту ST (мм)			
0,251±0,031	4,00±0,262*	1,939±0,122*#^	2,655±0,097*#

Примітки: ІМ - інфаркт міокарда; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньоочеревинно; * - $p < 0,05$ відносно показника інтактних щурів; 3.#- $p < 0,05$ відносно показника групи контрольної патології; ^ - $p < 0,05$ відносно показника групи корвітину.

середньому на 167,28% (табл. 1).

Такі зміни є свідченням що, окрім наявної зони некрозу, в перифокальній ділянці ІМ відбувається значна ішемізація кардіоміоцитів.

Превентивне введення в організм щурів сполуки R-86, так само, як і референс-препаратів гальмувало подальшу ішемізацію міокарда, на що вказувало зменшення амплітуди інтервалу ST, як відносно його значення одразу після моделювання патології (в середньому на 49,8%), так і відносно його величини у групі

контрольних щурів на 4-ту год. ДКНМ (в середньому на 41,21%).

На тлі фармакопрофілактичного застосування кордарону (10 мг/кг/в/о), мексидолу (100 мг/кг) та тіотриазоліну (100 мг/кг в/о) амплітуда інтервалу ST в кінці терміну спостереження виявилась вірогідно меншою відносно щурів яким вводили лише 0,9% NaCl в середньому відповідно на 37,25%, 32,76% та 46,04%.

За величиною кардіопротекторної дії в умовах даної патології та здатністю зменшувати ступінь ішемії міокарда, сполука R-86 в дозі 10 мг/кг в/ш не поступалась кордарону, мексидолу та тіотриазоліну. Для того, щоб стверджувати про наявність у тієї чи іншої сполуки кардіопротекторної активності, необхідно довести її хоча б на двох різних за механізмом розвитку моделях кардіальної ішемії, зокрема не тільки при фармакопрофілактичному, а й при терапевтичному введенні. Ця теза знайшла своє підтвердження при встановленні захисного впливу на ішемізований міокард у сполуки R-86 у лікувальному режимі на моделі пітуїрин-ізадринного інфаркту міокарда.

Так, на 4 добу після постадійного введення пітуїрину та ізадрину у щурів групи контрольної патології у 100% випадків відмічався підйом над ізолінією сегменту ST. Вірогідне збільшення його амплітуди порівняно з інтактними тваринами було майже у 16 разів. Причому у 4 із 10 тварин (у 40% випадків) спостерігалось формування монофазної кривої, що є свідченням розвитку трансмурального ІМ.

Лікувальне введення сполуки R-86 як і референс-препарату корвітину вірогідно сприяло зменшенню амплітуди сегменту ST. На користь такого твердження вказувало суттєве зменшення його величини порівняно з групою щурів групи контрольної патології на 4-ту добу експерименту при застосуванні сполуки R-86 в середньому на 51,53%, а - корвітину на 33,62% ($p < 0,05$).

Причому за ефективністю (зниження амплітуди сегменту ST) сполука R-86 вірогідно переважав корвітин у середньому на 26,94% (табл. 2).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуці R-86 притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась на двох моделях гострої кардіальної ішемії, як при фармакопрофілактичному, так і при лікувальному введенні. За величиною кардіопротекторної дії при превентивному застосуванні в умовах ДКНМ сполука R-86 в дозі 10 мг/кг в/ш не поступалась кордарону, мексидолу та тіотриазоліну. Поряд з цим лікувальне застосування досліджуваного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу в умовах пітуїрин-ізадринного ІМ вірогідно ліпше за корвітин сприяло зниженню амплітуди сегменту ST.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуці R-86 (10 мг/кг в/ш) притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась вірогідним зниженням амплітуди сегменту ST щодо групи контрольної патології, як при фармакопрофілактичному, так і при лікувальному введеннях.

2. За величиною кардіопротекторного ефекту при превентивному введенні сполука R-86 (10 мг/кг в/ш) в умовах ДКНМ сполука R-86 в дозі 10 мг/кг в/ш не поступалась кордарону, мексидолу та тіотриазоліну, вірогідно переважаючи корвітин при терапії щурів з пітуїрин-ізадринним ІМ.

Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполука R-86 є перспективною біологічно-активною речовиною для подальшого поглибленого вивчення її кардіопротекторних властивостей, зокрема встановлення можливих клітинних механізмів її захисної дії на ішемізований міокард.

Список літератури

- А.с. 1651315 ССР. Способ моделирования инфаркта миокарда / Ю. И. Гуминский, О. Ю. Роменский, Л. В. Фомина, И. С. Семенов (СССР). - 1991. - Бюл. №19.
- Багаурі О. В. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу / О. В. Багаурі, Р. Г. Редькін, О. А. Ходаківський // Вісник фармації. - 2013. - № 2 (74). - С. 63 - 65.
- Михин В. П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В. П. Михин, В. В. Савельева // Ліки України. - 2009. - № 7. - С. 87 - 93.
- Мойбенко А. А. Проблемы патогенеза и эндотропекции при острой ишемии и инфаркте миокарда / А. А. Мойбенко, В. Е. Косенко, А. Н. Пархоменко // Вісник фармакології та фармації. - 2008. - № 9. - С. 56 - 61.
- Пат. № 49 789 Україна, МПК (25.11.09) А61К 31/33, 31/403, 31/4353, 31/38 Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-С]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] як церебропротекторного засобу / Н. А. Цубанова, С. Ю. Штриголь, Р. Г. Редькін. - опубл. 11.05.10, Бюл. № 9.
- Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах НО-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора "лизаний" / И. Ф. Беленничев, Л. И. Кучеренко, Н. В. Бухтиярова [и др.] // Экспериментальная физиология та біохімія. - 2012. - № 2. - С. 7 - 11.
- Ходаківський О. А. Экспериментальне дослідження впливу адемола (сполуки ЮК-1) на коронарну та системну гемодинаміку в умовах наркозу / О. А. Ходаківський // Biomedical and biosocial anthropology. - 2011. - № 16. - С. 7 - 9.
- Ходаківський О. А. Оцінка захисної дії на міокард нових похідних адамантану в умовах експериментального кардіогенного шоку / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. - 2010. - Т. 16, № 3. - С. 564 - 568.
- Ходаківський О. А. Перспективи використання нового похідного адамантану як кардіопротектора при ішемії серця : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №3-2013 / Ходаківський О. А. - К., 2013. - 4 с.
- Целуйко В. И. Диагностика и лечение осложненного инфаркта миокарда / В. И. Целуйко // Ліки України. - 2009. - № 4. - С. 33 - 39.

Петрик І.А.

МОНИТОРИНГ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНОГО 3,2'-СПИРО-ПИРРОЛО-2-ОКСИНДОЛА СОЕДИНЕНИЯ R-86 ПРИ МОДЕЛЬНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Резюме. В опытах на крысах установлено, что производному 3,2'-спиро-пирроло-2-оксидола соединению R-86 (10 мг/кг внутривентрикулярно) присуще кардиопротекторное действие, которое проявилось достоверным снижением амплитуды сегмента ST относительно группы контрольной патологии, как при фармакопрофилактическом, так и при лечебном введении на двух разных за генезом моделях миокардиальной ишемии - диатермокоагуляционном некрозе миокарда и питуитрин-изадриновом инфаркте миокарда. По величине кардиопротекторного эффекта при превентивном введении соединение R-86 в условиях диатермокоагуляционного некроза миокарда не уступало кордарону, мексидолу и тиотриазолину, достоверно превышая корвитин при терапии крыс с питуитрин-изадриновым ИМ. Исследуемое производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксидола является перспективным биологически активным соединением для дальнейшего углубленного изучения ее кардиопротекторных свойств.

Ключевые слова: производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксидола, кардиальная ишемия, кардиопротекторное действие.

Petryk I. O.

MONITORING OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF DERIVATIVE 3,2'-SPIRO-PYRRHOL-2-OXINDOLE, COMPOUND R-86 IN THE COURSE OF MODEL CARDIAL ISCHEMIA WHEN DIFFERENT DRUG ADMINISTRATION IS USED

Summary. During experiments on rats it has been found that Derivative 3,2'-Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole Compound R-86 (10 mg/kg intragastric administration) has cardioprotective action that manifested itself as probable reduction of segment ST magnitude concerning a control pathology group not only by pharmacoprophylactic administration, but also by therapeutic one on two different as for genesis models of myocardial ischemia - diathermocoagulation myocardium necrosis and pituitrin-isadrine myocardial infarction. As for degree of cardioprotective effect Compound R-86 injected preventively in conditions of diathermocoagulation myocardium necrosis was as good as Cordarone, Mexidolum and Thiotriazolol, probably better than Corvitin in the course of rats' pituitrin-isadrine myocardial infarction treatment. Investigated Derivative 3,2'-Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole is a perspective biologically active substance for the further in-depth study of its cardioprotective characteristics.

Key words: Derivative 3,2'-Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole, acute cardiac ischemia, cardioprotective effect.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2014 р.

Петрик Ирина Олександрівна - лікар-нарколог Вінницького обласного наркологічного диспансеру "Соціотерапія"; +38 098 791-05-33

© Путілін Д.А., Камишний О.М., Коновалова О.О., Камишна В.А.

УДК: 616.37-031.64-018.1:616-097]:616.379-008.64]-092.9

Путілін Д.А., Камишний О.М., Коновалова О.О., Камишна В.А.

Запорізький державний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ TLR2 І TLR4 АДИПОЦИТАМИ ПАРАПАНКРЕАТИЧНОЇ КЛІТКОВИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Резюме. Досліджено вплив експериментального цукрового діабету на експресію TLR2 і TLR4 адипоцитами парапанкреатичної клітковини у щурів лінії Вістар. Встановлено, що розвиток ЕЦД збільшував кількість TLR2⁺- та TLR4⁺- адипоцитів та переважно підвищував щільність TLR2⁺- і TLR4⁺-рецепторів на їх мембрані. Введенням метформіну діабетичним щурам знижали загальну кількість TLR2⁺- адипоцитів на 16% (ЕЦД1) - 22% (ЕЦД2), TLR4⁺- адипоцитів на 36% (ЕЦД1), супроводжувалися зменшенням щільності TLR2⁺- і TLR4⁺- рецепторів на поверхні жирових клітин.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет, адипоцит, TLR2, TLR4.

Вступ

Картина патогенезу ЦД як першого, так і другого типу свідчить про активну участь імунних механізмів в порушенні ендокринної функції панкреатичних острівців [Jin, 2013; Culina, 2013]. В свою чергу, в останні роки з'являється все більше даних про роль жирової тканини в організмі як одного з регуляторів активності функціонування імунної системи [Schäffler, Schölmerich, 2010]. Жирова тканина є не тільки важливим метаболічним регулятором і ендокринним органом, що синтезує більше 30 білків - "адипокінів", але і органом імун-

ної системи [Kaminski, Randall, 2010; Kopp et al., 2009], дисрегуляція якого призводить до морфологічної перебудови - "ремоделювання" адипоцитів, розвитку запалення жирової тканини, та є невід'ємним компонентом в прогресуванні багатьох захворювань, в тому числі і ЦД [Matarese et al., 2012; Procaccini et al., 2011]. Відомо, що жирова тканина може містити цілі кластери клітин вродженої та адаптивної імунної системи, такі як макрофаги, дендритні клітини, NK- і NKT-лімфоцити, цитотоксичні лімфоцити, T-регуляторні Treg, різноманітні

субпопуляції Т-хелперів -Th1, Th2, Th17, які інфільтрують адипоцити [Feuerer et al., 2009]. Від балансу цих клітин залежить рівень прозапальної сигналізації в жировій тканині та продукція таких цитокінів як IL1 β , IL6, IL17, IL18, TNF α , IFN γ , здатних безпосередньо впливати на прогресію інсуліту [Caspar-Bauguil et al., 2009]. Проте, включення адаптивної імунної системи залежить від рівня сигналізації через паттерн-розпізнаючі рецептори (PRR - pattern-recognition receptors) спадкової, одними з важливих представників яких є толл-подібні рецептори TLR2 і TLR4 [Jialal et al., 2014]. Лігандами TLR2 є ліпопротеїди, ліпотейхоєві кислоти, пептидоглікан, ліпоарабіноманнан, зімозан, хітин практично всіх мікроорганізмів, TLR4 - ліпополісахариди (LPS) грам-негативних бактерій. Крім того, діабет супроводжується цілим рядом метаболічних порушень, а природніми лігандами TLR-4, здатними їх активувати, є насичені жирні кислоти [Yin et al., 2014]. Тому, мета цієї роботи полягала в з'ясуванні особливостей експресії TLR2 і TLR4 адипоцитами парапанкреатичної клітковини у щурів лінії Вістар з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД).

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 60 самцях щурів лінії Вістар вагою 115 - 135 грам, отриманих з розплідника Об'єднання ветеринарної медицини ПП "Біомодель-сервіс" (Київ). Тварини були розділені на 5 експериментальних груп по 12 щурів: контрольні щури, яким одноразово внутрішньочеревно вводили 0,5 мл 0,1 М цитратного буферу (рН=4,5) (група 1); щури з 3-тижневим експериментальним стрептозотозин-індукованим діабетом (ЕЦД1) (група 2); щури з 3-тижневим експериментальним стрептозотозин-нікотинамід-індукованим діабетом (ЕЦД2) (група 3); щури з 3-тижневим ЕЦД1 (група 4) та ЕЦД2 (група 5), яким в/ш щоденно на протязі 3 тижнів вводили *метформін* в дозі 50 мг/кг починаючи з 1 дня індукції діабету. Для індукції ЕЦД1 стрептозотозин (STZ) (SIGMA Chemical, США) вводили щурам внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг, розчиненого в 0,5 мл 0,1 М цитратному буфері (рН 4,5) перед самим моментом введення. Індукцію ЕЦД2 здійснювали STZ в дозі 65 мг/кг з попереднім (за 15 хв.) введенням нікотинаміду (внутрішньочеревно - 230 мг/кг) [Masiello et al., 1998; Szkudelski, 2012]. Час, що минув з дня введення препарату, в подальшому викладенні матеріалу інтерпретувався як тривалість перебігу діабету. Визначення концентрації глюкози в крові, яку брали з хвостової вени, проводили глюкозооксидазним методом із застосуванням приладу "BIONIMERigh test™GM 110" (Швейцарія) через 12 годин і на 1, 2, 3, 5, 7, 14 і 21 добу після ін'єкції стрептозотозину. Вимірювання рівня глікемії здійснювали через 6 годин з моменту останнього прийому їжі. На 21 добу після введення STZ тварин виводили з експерименту декапітуванням під ефірним наркозом. Вилучали ділянки парапанкреатичної клітковини (ППК), які на 20 годин занурювали в фіксатор Буена і після

промивки заливали в парапласт.

Структуру популяції TLR2⁺ та TLR4⁺ адипоцитів вивчали на підставі аналізу серійних гістологічних зрізів і даних їх морфометричних та денситометричних характеристик. Для проведення даного дослідження на ротацийному мікромомі MICROM HR-360 (Microm, Німеччина) робили 5-мікронні серійні зрізи ППК, які потім депарафінізували в ксилолі, проводили регідратацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), відмивали у 0,1 М фосфатному буфері (рН=7,4) і фарбували з первинними кролячими поліклональними антитілами (ПКАТ) до TLR2 та TLR4 (Santa Cruz Biotechnology, США) протягом 18 годин у вологій камері при Т=4°C. Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері, зрізи інкубували 60 хвилин (Т=37°C) з вторинними антитілами до повної молекули IgG кролика (Santa Cruz Biotechnology, США), кон'югованими з FITC. Після інкубації всі зрізи промивали 0,1 М фосфатним буфером і розміщували в суміші гліцерину та фосфатного буфера (1 : 9) для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Оброблені гістологічні зрізи вивчали за допомогою комп'ютерної програми Image J (NIH, США). Зображення, що отримується на мікроскопі Primo Star (ZEISS, Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм (FITC) за допомогою високочутливої камери Axio Cam 5c (ZEISS, Німеччина) і пакета програм для отримання, архівування та підготовки зображень до публікації Axio Vision 4.7.2 (ZEISS, Німеччина) негайно вводили в комп'ютер. При цьому в автоматичному режимі визначалися області зі статистично значущою флуоресценцією, характерною для адипоцитів, експресуючих TLR. Обчислювалися морфометричні та денситометричні характеристики імунопозитивних клітин. Щільність TLR на поверхні адипоцитів визначали враховуючи інтенсивність флуоресценції ідентифікованих імунопозитивних клітин і неспецифічну флуоресценцію препарату (так званий "фон"). На підставі цих показників обчислювалася коректована клітинна флуоресценція (в умовних одиницях інтенсивності флуоресценції УОІФ): Integrated Density (інтегрована щільність) - (площа виділених клітин * середню флуоресценцію фона).

Результати. Обговорення

Розвиток експериментального стрептозотозин-індукованого діабету (ЕЦД1) супроводжувався збільшенням загальної кількості TLR2⁺ адипоцитів у 2,5 рази (р<0,05) в порівнянні з контролем, в той час як цей же показник при експериментальному стрептозотозин-нікотинамід-індукованому діабеті (ЕЦД2) зростав на 83% (р<0,05) (рис. 1 А). Індукція ЕЦД1 призводила до зростання щільності TLR2⁺ рецепторів на поверхні адипоцитів всіх класів на 9 - 23% (р<0,05) відносно контролю, а при ЕЦД2 цей показник зростав у великих адипоцитів в 9,4 рази (р<0,05) і зменшувався у середніх та малих адипоцитів на 8% (р<0,05) та на 13% (р<0,05), відповідно.

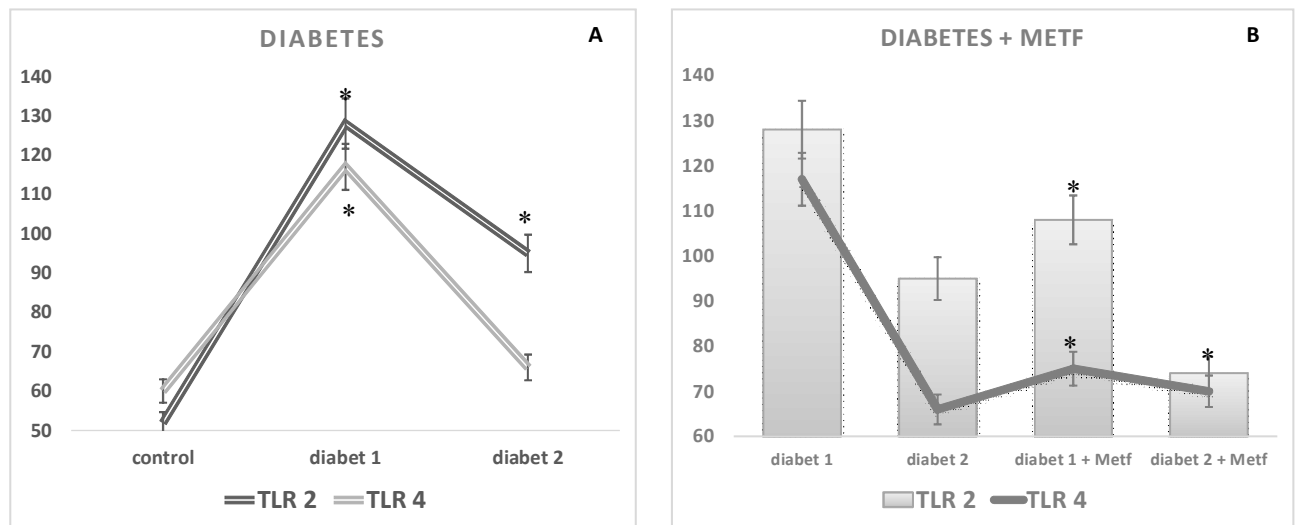


Рис. 1. Сумарна щільність (на 10мм²) TLR2⁺- і TLR4⁺- адипоцитів у ППК при розвитку діабету (А) і введенні метформіну (Metf) діабетичним тваринам, * - $p < 0,05$.

Вивчення розподілу TLR4⁺ адипоцитів показало, що в умовах індукції ЕЦД1 спостерігається збільшення їх сумарної щільності на 95 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, тоді як в умовах ЕЦД2 достовірних змін не виявлено. Розвиток ЕЦД1 призводив до зниження щільності TLR4⁺ рецепторів на поверхні великих адипоцитів на 12% ($p < 0,05$) відносно контролю. В той час як цей же показник серед великих адипоцитів при ЕЦД2, навпаки, зріс на 33% ($p < 0,05$).

Після введення метформіну сумарна щільність TLR2⁺ адипоцитів знизилася на 16% (ЕЦД1) ($p < 0,05$) та на 22% (ЕЦД2) ($p < 0,05$) у порівнянні з діабетичними щурами, тоді як загальна кількість TLR4⁺ адипоцитів зменшувалася на 36% ($p < 0,05$) тільки у випадку ЕЦД1 (рис. 1 В). Введення в умовах ЕЦД1 метформіну знайшло відображення у зниженні щільності TLR2⁺ рецепторів на 21% ($p < 0,05$) у середніх адипоцитів та на 12% ($p < 0,05$) у малих, в порівнянні з діабетичними тваринами. Схожі зміни спостерігались і у випадку ЕЦД2 - введення метформіну викликало зниження щільності TLR2⁺ рецепторів на поверхні великих адипоцитів на 92% ($p < 0,05$) та на поверхні середніх - на 7% ($p < 0,05$). Щільність TLR4⁺ рецепторів в умовах введення метформіну односпрямовано знижувалась як при ЕЦД1 (на поверхні великих адипоцитів на 10 % ($p < 0,05$), середніх - на 14% ($p < 0,05$), малих - на 13% ($p < 0,05$)), так і при ЕЦД2 (на 14% ($p < 0,05$) у великих адипоцитів в порівнянні з діабетичними тваринами).

У ряді інших досліджень також була показана здатність адипоцитів людини та гризунів експресувати практично весь спектр відомих Toll-подібних рецепторів, від TLR-1 до TLR-9 [Schäffler, Schölmerich, 2010; Kopp et al., 2009]. Із них найбільш детально досліджені TLR-2 і TLR-4, представлені в жировій тканині в суттєво більших кількостях в порівнянні з іншими TLRs [Watanabe et al., 2013]. Характерно, що наші результати

показують активне залучення рецепторів вродженої імунної системи у розвиток не тільки ЦД 2 типу, а і ЕЦД1, а також участь в цьому процесі TLR-2. Між тим, існуючі експериментальні роботи стосуються в основному ролі TLR-4 в патогенезі ЦД2. Так, отримано цілий ряд доказів того, що TLR4 є привабливим кандидатом для зв'язку вроджених імунних реакцій та резистентності до інсуліну: по-перше, експресія TLR4 підвищується в адипоцитах при ожирінні [Shi et al., 2006], по-друге, TLR4 - нокаутні миші захищені від визваної ожирінням інсулінорезистентності [Tsukumo et al., 2007], по-третє, делеція TLR4 в гематопоетичних клітинах покращує індуквану високожировою дієтою резистентність жирової тканини до інсуліну [Saberj et al., 2009]; по-четверте, насичені жирні кислоти активують NF- κ B в макрофагах жирової тканини TLR4-залежним шляхом [Watanabe et al., 2013]. У діабетичних мишей рівень TLR-4 підвищений, а стимуляція ЛПС веде до надмірної активації секреції запальних цитокінів і зниження утворення протизапального цитокіна ІЛ-10 [Watanabe et al., 2013]. У хворих на ЦД 2 типу на 76% підвищений рівень циркулюючих ЛПС, жирова тканина достовірно більше експресує TLR-2, MyD88, NF- κ B, а ЛПС в ізольованих адипоцитах, отриманих із підшкірно-жирової клітковини людей з ЦД 2 типу, в більшій мірі стимулювала експресію TLR-2, TRAF6, NF- κ B в порівнянні з адипоцитами здорових людей [Shvarts, 2010]. Одноразове введення інсуліну хворим ЦД-2 знижувало експресію мРНК TLR-1, -2, -4, -7 і -9 [Shvarts, 2010] в мононуклеарних клітинах крові.

Коепен Т. et al. (2011) показали, що вісцеральна жирова тканина (ВЖТ) володіє більш вираженим про-запальним потенціалом в порівнянні з підшкірною (ПЖТ) [Коепен et al., 2011]. Зокрема, процент CD8⁺-Т-лімфоцитів у ВЖТ був значно вище, ніж в ПЖТ (41,6 проти 30,4%, $p < 0,05$). Адипоцити ВЖТ характеризува-

лися більш високою продукцією IL-1 β (у 10 раз, $p < 0,05$), IL-18 (у 3 рази, $p < 0,05$), IL-6 і IL-8 (у 3 і у 4 рази відповідно, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЖТ [Koenen et al. 2011]. І нарешті, активність каспази-1 в адипоцитах ВЖТ була у 3 рази вище, що створює умови для активації інфламасоми та пояснює більш високу "схильність" ВЖТ до розвитку запалення [Koenen et al., 2011]. В свою чергу, контроль рівня глікемії у хворих на ЦД 1 типу призводить до зміни співвідношення ВЖТ до ПЖТ [Jacob et al., 2006]. Так, якщо без лікування це співвідношення складало $0,29 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), то нормалізація рівня глюкози призводила до зміни даного індексу до $0,36 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) [Jacob et al., 2006].

Важливим стратегічним завданням є пошук ефективних шляхів корекції імунних порушень, що розвиваються при ЦД та підтримують його прогресію. В зв'язку з цим ми зупинили свій вибір на метформіні, що здатний знижувати концентрацію глюкози в крові через АМФ-активуюему протеїнкіназу (АМФК) [Russo et al. 2013]. Проте, значно більший інтерес представляє нещодавно відкрита здатність метформіну через АМФК впливати на активність ключового регулятора клітинного метаболізму, росту, проліферації та виживання клітин mTOR (mammalian target of rapamycin) [Hardie, 2013]. mTOR-протеїнкіназасерин - треоїнової специфічності, яка в клітині існує як субодинаця внутрішньоклітинних мультимолекулярних сигнальних комплексів mTORC1 і mTORC2. mTOR-сигналізація є однією із основних детермінант Т-клітинного диференціювання [Xu et al., 2013; Yang, Chi, 2012]. При високій активності mTOR відбувається диференціювання наївних CD4⁺-клітин в ефекторні прозапальні субпопуляції Th1, Th2, Th17, а також активація цитотоксичних CD8⁺-клітин [Waickman, Powell, 2012]. І навпаки, якщо активність mTOR в CD4⁺ клітинах низька, то вони диференціюються в Treg клітини, які блокують розвиток інсуліну і прогресію діабету [Chi, 2012; Powell et al. 2012]. Метформін, як і рапаміцин, але більш м'яко,

без розвитку імуносупресії, пригнічує активність mTOR, і зменшує інтенсивність запалення в жировій тканині [Hardie, 2013]. Отримані нами дані свідчать про здатність метформіну зменшувати щільність TLR2⁺- і TLR4⁺-рецепторів на поверхні жирових клітин. Одержані результати побічно підтверджуються і для інших типів клітин. Так, Н. Soraya et al. [2012] показали здатність метформіну пригнічувати експресію TLR4 та його адаптерного білка MyD88 в кардіоміоцитах, знижувати продукцію TLR-залежних прозапальних цитокінів TNF α і IL-6. Була встановлена здатність метформіну пригнічувати активність NF- κ B і продукцію IL-1 β , IL-6 і IL-8 ендотеліальними клітинами людини [Isoda et al. 2006]. М. Andrews et al. [2012] продемонстрували здатність метформіну знижувати рівні мРНК TNF- α і TLR 2/4 в моноцитах периферичної крові у хворих з ЦД2 типу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток ЕЦД1 збільшував кількість TLR2⁺- та TLR4⁺- адипоцитів у 2,5 рази і на 95% відповідно, підвищував щільність TLR2⁺-рецепторів на поверхні адипоцитів всіх класів на 9 - 23%, різноспрямовано впливав на щільність TLR4⁺- рецепторів.

2. Індукція ЕЦД2 призводила до зростання кількості TLR2⁺-адипоцитів на 83%, не впливала на чисельність TLR4⁺-жирових клітин, збільшувала щільність TLR2⁺- і TLR4⁺- рецепторів на мембрані у великих адипоцитах.

3. Введенням метформіну діабетичним щурам знижували загальну кількість TLR2⁺- адипоцитів на 16% (ЕЦД1)-22% (ЕЦД2), TLR4⁺- адипоцитів - на 36% (ЕЦД1) і супроводжувалися зменшенням щільності TLR2⁺- і TLR4⁺- рецепторів на поверхні жирових клітин.

Значний інтерес представляє подальше вивчення компонентів вродженого та адаптивного компартментів імунної системи жирової тканини при експериментальному цукровому діабеті.

Список літератури

- Andrews M. Effect of metformin on the expression of tumor necrosis factor - α , Toll like receptors 2/4 and C reactive protein in obese type - 2 diabetic patients / M. Andrews, N. Soto, M. Arredondo // Rev. Med. Chil. - 2012. - Vol. 140. - P. 1377 - 1382.
- Caspar - Bauguil S., Cousin B., Bour S. Adipose tissue lymphocytes: types and roles. / S. Caspar - Bauguil, B. Cousin, S. Bour // J. Physiol. Biochem. - 2009. - Vol. 65. - P. 423 - 436.
- Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions / H. Chi // J. Nat. Rev. Immunol. - 2012. - Vol. 325. - P. 38.
- Culina S. Insulin and type 1 diabetes: immune connections / S. Culina, V. Brezar, R. Mallone // Eur. J. Endocrinol. - 2013. - Vol. 17. - P. 19 - 31.
- Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide / P. Masiello, C. Broca, R. Gross [et al.] // J. Diabetes. - 1998. - Feb. - Vol. 224. - P. 9.
- Feuerer M. Fat Treg cells: a liaison between the immune and metabolic systems / M. Feuerer, L. Herrero, D. Cipolletta // J. Nat. Med. - 2009. - V. 15. - P. 930 - 939.
- Hardie D. AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer / D. Hardie // J. Diabetes. - 2013. - Jul. 62. - Vol. 2164. - P. 72.
- Jacob A. The visceral and subcutaneous fat changes in type 1 diabetes: a pilot study / A. Jacob, B. Adams - Huet, P. Raskin // J. Diabetes Obes. Metab. - 2006. - Sep. 8. - Vol. 524. - P. 30.
- Jialal I. Toll - like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective / I. Jialal, H. Kaur, S. Devaraj // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2014. - Jan. - Vol. 99. - P. 39 - 48.
- Jin C. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression / C. Jin, J. Henao - Meija, R. Flavell // J. Cell Metab. - 2013. - Jun. - Vol. 873. - P. 82.
- Kaminski D. Adaptive immunity and adipose tissue biology / D. Kaminski, T. Randall // J. Trends Immunol. - 2010. - Octob. 31. - P. 384 - 390.
- Koenen T. The inflammasome and caspase - 1 activation: a new mechanism underlying increased inflammatory activity in human visceral adipose tissue / T. Koenen, R. Stienstra, L. van Tits // J. Endocrinology. - 2011. - Oct. - Vol. 3769. - P. 78.
- Kopp A. Innate immunity and adipocyte function: ligand - specific activation of multiple Toll - like receptors modulates cytokine, adipokine, and chemokine secretion in adipocytes / A. Kopp, C. Buechler, M. Neumeier // J. Obesity. - 2009. - Apr. 17. - Vol. 648. - P. 56.
- Matarese G. At the crossroad of T cells, adipose

- tissue, and diabetes / G. Matarese, C. Procaccini, V. De Rosa // J. Immunol. Rev. - 2012. - Sep. - Vol. 116. - P. 34.
- Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor - kappaB in human vascular wall cells / K. Isoda, J. L. Young, A. Zirik [et al.] // J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2006. - Vol. 611. - P. 7.
- mTOR, linking metabolism and immunity / X. Xu, L. Ye, K. Araki [et al.] // J. Semin. Immunol. - 2012. - Vol. 429. - P. 35.
- Procaccini C. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases / C. Procaccini, F. Carbone, M. Galgani // J. Expert Rev. Clin. Immunol. - 2011. - Vol. 287. - P. 94.
- Regulation of immune responses by mTOR / J. D. Powell, K.N. Pollizzi, E. B. Heikamp [et al.] // Annu Rev. Immunol. - 2012. - P. 30, 39 - 68.
- Russo G. L. AMP - activated protein kinase: a target for old drugs against diabetes and cancer / G. L. Russo, M. Russo, P. Ungaro // J. Biochem. Pharmacol. - 2013. - Vol. 339. - P. 50.
- Saberi M. Hematopoietic cell - specific deletion of toll - like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high - fat - fed mice / M. Saberi, N. Woods, C. de Luca // J. Cell Metab. - 2009. - Nov. - Vol. 419. - P. 29.
- Schäffler A. Innate immunity and adipose tissue biology / A. Schäffler, J. Schälmerich // J. Trends Immunol. - 2010. - Jun. - Vol. 228. - P. 35.
- Short - term treatment with metformin suppresses toll like receptors (TLRs) activity in isoproterenol-induced myocardial infarction in rat: are AMPK and TLRs connected? / H. Soraya, S. Farajnia, S. Khani [et al.] // J. Int. Immuno-pharmacol. - 2012. - Dec. - Vol. 785. - P. 91.
- Shvarts V. Physiological and pathological role of adipose tissue innate immune system receptors / V. Shvarts // J. Patol. Fiziol. Eksp. Ter. - 2010. - 7. - Sep. - P. 45 - 51.
- Szkudelski T. Streptozotocin - nicotinamide - induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model / T. Szkudelski // J. Exp. Biol. Med. - 2012. - May. - Vol. 481. - P. 90.
- TLR4 links innate immunity and fatty acid - induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // J. Clin. Invest. - 2006. - Nov. - Vol. 3015. - P. 25.
- Toll-like receptor 2/4 links to free fatty acid - induced inflammation and α -cell dysfunction / J. Yin, Y. Peng, J. Wu [et al.] // J. Leukoc. Biol. - 2014. - V.1 - P. 47-52.
- Tsukumo D. Loss - of - function mutation in Toll - like receptor 4 prevents diet - induced obesity and insulin resistance / D. Tsukumo, M. Carvalho - Filho, J. Carnevali // J. Diabetes. - 2007. - Aug. - Vol. 1986. - P. 98.
- Waickman A. T. mTOR, metabolism, and the regulation of T - cell differentiation and function / A. T. Waickman, J. D. Powell // J. Immunol. Rev. - 2012. - 9. - P. 43-58.
- Watanabe Y. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity - induced adipose tissue inflammation and insulin resistance / Y. Watanabe, Y. Nagai, K. Takatsu // J. Nutrients. - 2013. - Sep. - Vol. 3757. - P. 78.
- Yang K. mTOR and metabolic pathways in T cell quiescence and functional activation / K. Yang, H. Chi // J. Semin. Immunol. - 2012. - Vol. 421. - P. 8.

Путілін Д.А., Камышний А.М., Коновалова О.А., Камышная В.А.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ TLR2 И TLR4 АДИПОЦИТОВ ПАРАПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ КЛЕТЧАТКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Резюме. Исследовано влияние экспериментального сахарного диабета на экспрессию TLR2 и TLR4 адипоцитами парапанкреатической клетчатки у крыс линии Вистар. Установлено, что развитие ЕСД увеличивало количество TLR2⁺- и TLR4⁺- адипоцитов и преимущественно повышало плотность TLR2⁺- и TLR4⁺- рецепторов на их мембране. Введением метформина диабетическим крысам снижали общее количество TLR2⁺-адипоцитов на 16% (ЕСД1) - 22% (ЕСД2), TLR4⁺-адипоцитов на 36% (ЕСД1), сопровождалось уменьшением плотности TLR2⁺- и TLR4⁺- рецепторов на поверхности жировых клеток.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, адипоцит, TLR2, TLR4.

Putilin D.A., Kamyshny A.M., Konovalova O.O., Kamyshnaya V.A.

THE PECULIARITIES OF THE EXPRESSION OF TLR2 AND TLR4 ADIPOCYTES OF PARAPANCREATIC CONNECTIVE TISSUE OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Summary. It is researched the influence of experimental diabetes mellitus on the expression of TLR2 and TLR4 by adipocytes of parapancreatic fibrous in the rats of Wistar line. It is detected that the development of EDM increased the number of TLR2⁺- and TLR4⁺- adipocytes and increased the density TLR2⁺- and TLR4⁺-receptors on their membran. The introduction of metformin to the diabetic rats reduced the general number of TLR2⁺- adipocytes in 16% (EDM1)-22% (EDM2), TLR4⁺- adipocytes in 36% (EDM1) accompanied by the decrease of the density TLR2⁺- and TLR4⁺-receptors of the surface of adipose cells.

Key words: experimental diabetes mellitus, adipocytes, TLR2, TLR4.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2014 р.

Путілін Денис Анатолійович - асистент кафедри нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету; +38 067 732-23-12; des.doctor@mail.ru

Камышний Александр Михайлович - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 061 234-26-31

Коновалова Ольга Александрівна - магістр з лабораторної діагностики, ст. лаборант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 066 871-49-14; Olya_konovalova_81@mail.ru

Камышная Виктория Анатоліївна - к. мед. н., ст. викладач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; +38 0612 34-26-31, +38 066 926-63-08; alexkamyshny@yandex.ru

© Чайка Г.В.

УДК: 613.99:611.65/67:612.62:613.956:572:575.191:576.75

Чайка Г.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ РОЗРОБКИ НОРМАТИВНИХ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ

Резюме. У статті висвітлено клінічне значення розробки індивідуальних нормативних показників організму людини, коротко викладені сучасні напрямки і проблеми.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, підлітковий вік, поняття норми, гормональний фон, конституція, соматотип.

Вступ

Мета роботи: проаналізувати за досвідом вітчизняних і зарубіжних вчених клінічне значення розробки нормативних морфофункціональних показників репродуктивного здоров'я дівчат підлітків на різних етапах статевого дозрівання.

Здоров'я жінок і дітей є основною передумовою для розвитку демографічного, економічного й культурного потенціалу суспільства. Високий рівень захворюваності жіночого населення в Україні, що реєструється з підліткового віку, який спричинений самими різноманітними факторами, є чинником ризику росту гінекологічної та акушерської патології, які у подальшому поглиблюють кризову демографічну ситуацію [Гойда та ін., 2004; Миклин и др., 2006].

Стан здоров'я населення є інтегральним індикатором загально соціального і демографічного благополуччя країни. Він відображає рівень і характер соціально-економічного розвитку, і у свою чергу, є важливим чинником у формуванні демографічного, економічного і культурного потенціалу суспільства в контексті його стійкого розвитку. Здоров'я жінок і дітей - основна передумова для розвитку цього потенціалу, а також для забезпечення сприятливих демографічних і економічних перспектив України. Охороні репродуктивного здоров'я жінок, починаючи з дитячого віку, надається пріоритетне значення на державному рівні [Вовк, 2007; Гойда та ін., 2004; Гуркин, 2000]. Гармонічний розвиток організму в дитячому і юнацькому віці багато в чому визначає подальшу долю жінки, як у медичному, так і в соціальних аспектах. Вирішення цієї проблеми пов'язано з накопиченням знань про закономірності індивідуального розвитку організму жінки, її дитородної функції, особливостях соматотипу і компонентного складу маси тіла. Однак серед опублікованих даних не зустрічаються повідомлення про співвідношення антропометричних показників у практично здорових дівчат підліткового та юнацького віку на різних етапах статевого дозрівання. Наявні по цьому питанню роботи в основному відображають середньостатистичні особливості популяції жінок з урахуванням таких індивідуальних особливостей, як вік, професійна приналежність і т.п. Не приділяється належної уваги індивідуально-біологічним особливостям організму, які прийнято поєднувати в поняття конституція людини, що включає будову тіла, темпи росту і розвитку, реактивність організму, його нейродинамічні властивості.

Важливість еталонних значень нормальних морфологічних параметрів не викликає сумніву. Вони необхідні для коректного визначення таких понять як норма і патологія, здоров'я і хвороба [Никитюк и др., 1998]. Широка розповсюдженість патологічних станів, які супроводжуються змінами у розмірах матки та яєчників робить необхідним визначення нормального діапазону розмірів

цих органів [Чайка, 2009; 2010]. Для кожного етапу онтогенезу характерні свої специфічні анатомо-фізіологічні особливості. Відмінності між віковими групами визначаються не тільки кількісними, але й якісними особливостями морфологічних структур і функціональних ознак окремих органів, систем та усього організму загалом.

Якщо для зрілого організму питання про залежність розмірів внутрішніх статевих органів від віку є доведеним, то для організму, що розвивається відсутні дані про оцінку стану внутрішніх статевих органів в залежності від календарного віку, ступеня розвитку вторинних статевих ознак і менархе при нормальному статево-фізичному розвитку [Мартыш и др., 1994; Чайка та ін., 2000]. У вирішенні цієї проблеми важливою ланкою є визначення особливостей розвитку репродуктивних органів у порівнянні з ростом та розвитком організму в цілому. Як і всі інші органи, матка та яєчники проходять протягом короткого періоду утробного життя та в препубертатний і пубертатний періоди складний, але стрімкий шлях розвитку від простого до складного, перетворюючись у досить досконалу конструкцію, завдяки чому в подальшому жіночий організм здатний повноцінно здійснювати репродуктивну функцію. Зміни, що відбуваються у матці та додатках під впливом різноманітних внутрішніх та зовнішніх факторів продовжують привертати увагу сучасних дослідників.

Визначення значень ехометричних показників жіночої статевої системи та гормонального фону у здорового населення тісно переплітаються з поняттям медичної норми [Ильичева, Стажадзе, 2001; Cook et al., 1997]. До оцінки стану здоров'я конкретної людини лікар, як правило, підходить, порівнюючи його з так званою "нормою". Спочатку припускалось, що для всього людства ця норма практично універсальна. Потім була розроблена концепція "вікової" або "середньостатистичної норми", яка передбачає, що більшість параметрів, які характеризують стан організму, протягом онтогенезу змінюються в певному напрямку, у чому й полягає процес старіння [Фролькис, 1988]. Ще пізніше була обґрунтована точка зору на стан здоров'я як розвиток так званих "нормальних хвороб". У цьому випадку морфофункціональні показники для віку 20-25 років (тобто у вік, в якому реєструється мінімальна смертність від найбільш поширених хвороб) приймаються за "ідеальну норму". Дитячі показники розглядаються як такі, що близькі до цієї норми, а характерні для більш старшого віку - як шлях до вікової патології [Дубова, 2002].

Для "створення" найкращих адаптаційних можливостей (найкращої адаптабельності) під час освоєння всіх необхідних екологічних ніш на планеті, людині сучасного виду притаманні відносно широкі межі мінливості [Ямпольская, 2000; Hui et al., 2003]. Індивідуальний

рівень адаптації є тим об'єктом, на який першим діють біологічні та соціальні стресори. Важливим показником нормальної адаптації, як це добре відомо, є стан психічного та фізичного здоров'я людини [Николаев, 1990; Ricardo, 2002; Chae et al., 2003; Maldonado-Martin et al., 2004]. Для того, щоб оцінити стан здоров'я окремого індивіда, необхідно мати уявлення про ті показники, які можуть вважатись нормальними саме для нього. Отже, не людина загалом, а представник конкретної популяції з певною амплітудою акліматизаційних можливостей і спадково закріпленим адаптивним стереотипом має зайняти основне місце в медико-біологічному прогнозуванні [Farenc et al., 2003; Kasmel et al., 2004].

На сучасному етапі однією з основних цілей діяльності лікаря є профілактика захворювань, збереження й зміцнення здоров'я людини, продовження активного періоду її життя. Важливого значення набуває індивідуальний підхід до кожної конкретної людини, у тому числі й у плані встановлення певних нормативних параметрів як організму в цілому, так і його окремих органів та систем. У зв'язку з цим, особливої актуальності набуває розвиток ідей інтегративної біомедичної антропології, задача якої полягає в тому, щоб "з урахуванням цілісності, багатоваріантності та індивідуальності кожної людини з'ясувати рівні його здоров'я та їх мінливість, персоніфікувати діагностичні та лікувальні заходи, враховувати роль конституціональних й екологічних факторів ризику та благополуччя в етіології, патогенезі та патокинезі захворювань" [Никитюк и др., 1998]. Лише провівши межу між нормою та патологією, виділивши перехідну ланку у вигляді передзахворювання, можна вирішувати задачі зміцнення здоров'я населення країни. Але й дотепер основою визначення нормативних величин у діагностичних обстеженнях є середні показники, а поодинокі індивідуальні нормативні параметри не знаходять широкого розповсюдження в практичній медицині.

Не викликає сумнівів, що уявлення про норму, як біологічний оптимум життєдіяльності з позиції функціонування цілісної системи є більш наукове й продуктивне, ніж визначення норми як середньостатистичної величини окремих показників. Проте визначення системних критеріїв норми значно складніше, ніж визначення норми окремих показників [Green, 1999; Allard et al., 2004]. Поняття норми при дослідженні репродуктивної системи не співпадає з поняттям норми організму в цілому. Головним критерієм останньої є клінічне здоров'я людини. Проте цей критерій є доволі суб'єктивним, оскільки клінічному здоров'ю людини можуть відповідати періоди ремісії хронічних та рецидивуючих захворювань [Медведева, Николаев, 2004].

Про поняття норми ідуть нескінченні дискусії. Найбільш традиційний підхід - це поділ на вікові норми [Николаев, 1990; Медведева, Николаев, 2004]. Згідно з таким підходом для кожної вікової групи існують свої межі коливань показників, що визначені середньостатистичним шляхом, та отримані у пацієнтів, які визнані

на момент обстеження здоровими. В практичному плані це зручно. З цього статистичного дослідження видно, що чим старшою є вікова група, тим очевиднішою є неправильність формування вікових груп похилого віку.

Стать індивідуума, як і процеси, що протікають у його організмі генетично детерміновані. При цьому на реалізацію спадкової інформації в конкретних умовах середовища глибоко впливають статеві гормони. Останні відіграють визначальну роль у статевій диференціації і здійсненні основних специфічних функцій. Крім того, вони володіють регулюючим і координуючим впливом на основні метаболічні, пластичні й адаптаційні процеси в організмі, запобігають формуванню різноманітної патології практично всіх органів і систем [Жданович и др., 2000].

Якими б нелогічними не здавались нам нормативи показників у людей різних вікових груп, з віком, хочемо ми цього чи ні, відбувається природна втрата здоров'я, тому вони безумовно, необхідні, щоб оцінити у конкретного пацієнта ступінь відставання, відповідності або випередження формування патологічних змін у репродуктивній системі від його "середньостатистичного" однолітка. Щоправда, при цьому під віковою нормою потрібно розуміти не саму норму, а середньопопуляційні коливання показників для даної вікової норми, і нормою вони можуть бути вказані тільки умовно.

Серед найважливіших критеріїв стану здоров'я організму дітей та підлітків одне з провідних місць займають показники фізичного розвитку. Саме вони найбільш конкретно та точно відображають особливості морфофункціонального стану та рівень біологічного розвитку організму, закономірності процесів формування, розвитку та дозрівання його репродуктивної системи [Громбах, 1981; Wolanski, 1986; Cook et al., 1997; Liu et al., 2001; Kornev, Komissarova, 2003; Kasmel, 2004].

Оцінка параметрів фізичного розвитку дозволяє визначити стан пластичних процесів, що відбуваються в організмі, який росте, критеріальні характеристики харчування та способу життя індивідуума, його функціональні можливості, ступінь впливу як сприятливих, так і несприятливих чинників навколишнього середовища і, отже, дійсно є своєрідним інтегральним показником здоров'я як окремої особистості, так і провідним критерієм санітарного стану населення певного територіального регіону та, навіть, країни в цілому [Ямпольская, 2000].

Підлітковий вік - найбільш складний етап онтогенезу, протягом якого організм дитини досягає біологічної зрілості. Тому інтенсивні морфологічні та функціональні перетворення органів і репродуктивної системи у пубертатний період, з однієї сторони, обумовлюють більшу чутливість підлітків до будь-яких змін навколишнього середовища, а з другої - перетворюють процеси росту та диференціації і, відповідно, кінцеві результати розвитку в одну з головних цілей чи індикаторів впливу зовнішнього середовища [Алексеев и др., 1993]. У загальній проблемі росту та розвитку підростаючого покоління особливий інтерес викликає вивчення тен-

денції цього процесу впродовж останніх років, що в певній мірі пов'язано з акселерацією, яка спостерігається [Кучма, 1998; Kromeyer-Hauschild, Jaeger, 1998].

Однак в останні 10-15 років з'явилося ряд повідомлень про тенденцію до астенізації та граціалізації підлітків, яка особливо чітко проявляється в міських популяціях [Глащенкова, Негашева, 2002]. Тому для практичної медицини велике значення має вивчення стандартів фізичного розвитку підлітків, що належать до різних етнотериторіальних груп [Шевченко, 2001].

Індивідуальна анатомічна мінливість визначає власність організму людини реагувати на комплекс подразників навколишнього середовища, які одночасно діють. Останнє обумовлює раціональну будову організму людини, адекватну до конкретно сформованих умов [Бородин, Щедрина, 1988; Бекова и др., 1988; Bartsch et al., 2003]. Фізичний та психофізіологічний розвиток підлітків, які відносяться до різних конституційних типів у післянатальному онтогенезі, відбувається неоднаково й залежить від впливу найрізноманітніших факторів, у тому числі й географічних координат популяції [Корнев, Комиссарова, 2002].

Суть вчення про типи конституції, зокрема про соматотип, полягає в тому, що кожному типу властиві характерні особливості не тільки в первинно виділених антропометричних показниках, але й у складі тіла, діяльності нервової, ендокринної, імунної та кровоносної систем, структурі й функціях репродуктивних органів [Никитюк и др., 1988; Хрисанфова, 1990; Николаев, 2001]. Тому, скоріше за все, різні соматотипи характеризуються різними ультразвуковими показниками жіночої статеві системи та гормонального фону у дівчат підліткового та юнацького віку на різних етапах статевого дозрівання.

Медична антропология, мета якої полягає в розробці комплексних уявлень про межі мінливості особистісних та організменних особливостей людини для створення моделі здорової людини, диференційованої відповідно до віку, статі, етно-територіальної належності, особливостей конституції, професії та інших факторів, дозволяє ефективно вирішувати питання щодо розробки нормативних індивідуальних морфофункціональних показників здоров'я населення України [Жафярова, 1997; Никитюк и др., 1998; Койносов и др., 2003].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виходячи з того, що лабораторні та інструментальні показники для здорової людини останній раз розглядалися в 60-і роки, тобто понад 40 років тому, і були єдиними на всій території СРСР, та не враховували індивідуальні особливості будови людини, розробка нормативних показників здоров'я (у тому числі й нормативних ультразвукових показників жіночої статеві системи та гормонального фону у практично здорових дівчат підліткового та юнацького віку на різних етапах статевого дозрівання) для української етнічної групи є актуальною як для теоретичної так і практичної медицини.

Для більшої деталізації нормативних стандартів необхідно в подальших дослідженнях визначити зв'язок особливостей будови тіла дівчат підліткового та юнацького віку і рівня статевих гормонів з розмірами матки та яєчників. Отримані результати будуть використовуватись в подальших дослідженнях в якості банку даних при вивченні різних захворювань репродуктивної системи.

Список літератури

- Алексеев С. В. Гигиенические и клинические проблемы экологии детства / С. В. Алексеев, И. М. Воронцов, М. В. Неженцев [и др.] // Вестник РАМН. - 1993. - № 5. - С. 15.
- Бородин Ю. И. Учение о конституции человека в связи с задачами первичной профилактики / Ю. И. Бородин, А. Г. Щедрина // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине : тезисы 4-го Всес. симпозиума. - Хмельницкий, 1988. - С. 41 - 42.
- Вовк І. Б. Репродуктивне здоров'я дівчаток-підлітків та контроль за його станом / І. Б. Вовк // ПАГ. - 2007. - № 1. - С. 48 - 49.
- Глащенкова И. А. Возрастная изменчивость морфологических признаков и оценка физического развития 17-24-летних московских юношей / И. А. Глащенкова, М. А. Негашева // Мат. 4 междунар. конгресса по интегративной антропологии. - Санкт-Петербург, 2002. - С. 81 - 82.
- Гойда Н. Г. Репродуктивне здоров'я: стратегія, принципи, український досвід / Н. Г. Гойда, Н. Я. Жилка, М. Є. Єнікеєва // Репродуктивное здоровье женщины. - 2004. - № 4 (20). - С. 31 - 34.
- Громбах С. М. О критериях оценки состояния здоровья детей и подростков / С. М. Громбах // Вестник АМН СССР. - 1981. - № 12. - С. 42 - 46.
- Гуркин Ю. А. Гинекология подростков / Гуркин Ю. А. - СПб. : Фолиант, 2000. - 574 с.
- Дубова Н. А. Здоровье популяции: антропологический подход / Н. А. Дубова // Материалы 4 международного конгресса по интегративной антропологии. - С-Пб., 2002. - С. 126 - 128.
- Жафярова С. А. Конституция и морфофункциональные особенности детского организма / С. А. Жафярова // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии : труды междунар. конф. - Красноярск, 1997. - С. 31 - 32.
- Жданович В. Н. Возрастные изменения пропорций основных размеров тела и гормонального статуса у девочек 9-15 лет, проживающих на территории с высоким уровнем радиационного загрязнения / В. Н. Жданович, С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич // Морфология. - 2000. - Т. 117, № 3. - С. 46.
- Ильичева Н. П. Экономическая эффективность компьютерного мониторинга здоровья / Н. П. Ильичева, Л. Л. Стажадзе // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2001. - № 4. - С. 27 - 29.
- Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека ; под ред. проф. Д. Б. Бекова. - К. : Здоров'я, 1988. - 224 с.
- Койносов П. Г. Конституциональный подход в комплексной оценке состояния здоровья обследуемых / П. Г. Койносов, В. Ф. Бабина, А. П. Койносов // Научный вестник ТМА. - 2003. - Т. 24, №2. - С. 43.
- Корнев М. А. Сомато-типологические особенности развития девочек в возрасте 4-7 лет / М. А. Корнев, Е. Н. Комиссарова // Мат. 4 междунар. конгресса по интегративной антропологии. - С-Пб., 2002. - С. 189 - 190.
- Кучма В. Р. Физическое развитие детей и

- подростков на современном этапе / В. Р. Кучма // Здоровье населения и среда обитания. - 1998. - Вып. 65, № 8. - С. 4.
- Мартыш Н. С. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста / Н. С. Мартыш, М. Н. Кузнецова, В. И. Кулаков. - М. : Медицина, 1994. - С. 18 - 35.
- Медведева Н. Н. Физический статус и костный компонент тела населения г. Красноярска в постнатальном онтогенезе и во времени / Н. Н. Медведева, В. Г. Николаев // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2004. - № 2. - С. 48 - 49.
- Никитюк Б. А. Теория и практика интегративной антропологии. Очерки / Никитюк Б. А., Мороз В. М., Никитюк Д. Б. - Киев-Винница : Здоров'я, 1998. - 301 с.
- Николаев В. Г. Конституциональный подход в оценке здоровья человека / В. Г. Николаев // Вопросы спортивной и медицинской антропологии. - 1990. - № 3. - С. 80 - 81.
- Николаев В. Г. Состояние, проблемы и перспективы интегративной антропологии / В. Г. Николаев // Актуальные вопросы интегративной антропологии : сб. трудов респуб. конф. - Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2001. - С. 4 - 12.
- Особенности полового развития девочек в подготовке к репродуктивной функции / О. П. Миклин, А. Н. Рыбалка, В. А. Заболотнов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2006. - Т. 9, № 1. - С. 61 - 68.
- Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни / Фролькис В. В. - Л. : Наука, 1988. - 239 с.
- Хрисанфова Е. Н. Конституция и биохимическая индивидуальность человека / Хрисанфова Е. Н. - М. : Изд-во Моск. ун-та, 1990. - 153 с.
- Чайка В. К. Возрастные эхографические параметры внутренних гениталий у девочек и девочек-подростков Донецкого региона / В. К. Чайка, Л. А. Матыцина, В. Ю. Яценко // Мед.-соц. пробл. семьи. - 2000. - Т. 5, № 1. - С. 31-34.
- Чайка Г. В. Взаємозв'язки антропосоматометричних показників з ультразвуковими параметрами яєчників у здорових міських дівчат підліткового віку в різні фази менструального циклу / Г. В. Чайка // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К. : Інтермед, 2010. - С. 850 - 854.
- Чайка Г. В. Вікові ультразвукові параметри матки та яєчників у соматично здорових дівчат Подільського регіону в залежності від фаз менструального циклу / Г. В. Чайка // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. - 2009. - Т. 145, Часть II. - С. 297 - 301.
- Чайка Г. В. Вікові ультразвукові параметри матки та яєчників у соматично здорових дівчат Подільського регіону в залежності від фаз менструального циклу / Г. В. Чайка // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здоров'я. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. - 2009. - Т. 145, Часть II. - С. 297 - 301.
- Шевченко В. М. Мінливість форм і віковий розвиток параметрів тулуба у дітей віком 4-12 років / В. М. Шевченко // Вісник морфології. - 2001. - Т. 2, № 7. - С. 279 - 282.
- Ямпольская Ю. А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков / Ю. А. Ямпольская // Педиатрия. - 2005. - № 6. - С. 73 - 77.
- An alternative way to individualized medicine: psychological and physical traits of Sa-sang typology / H. Chae, I. K. Lyoo, S. J. Lee [et al.] // J. Altern. Complement. Med. - 2003. - Vol. 9, № 4. - P. 519 - 528.
- Body build classes as a method for systematization of age-related anthropometric changes in girls aged 7-8 and 17-18 years / J. Kasmel, H. Kaarma, S. Koskel, E. M. Tiit // Anthropol. Anz. - 2004. - Vol. 62, № 1. - P. 93 - 106.
- Cook N. R. Prediction of Young Adult Blood Pressure from Childhood Blood Pressure? Height and Weight / N. R. Cook, M. W. Gillman, B. A. Rosner // J. Clin. Epidemiol. - 1997. - Vol. 50. - P. 571 - 579.
- Difference in bone mass between black and white American children: attributable to body build, sex hormone levels, or bone turnover? / S. L. Hui, L. A. Dimeglio, C. Longcope [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88 (2). - P. 642-649.
- Effect of body morphology on standing balance in adolescent idiopathic scoliosis / P. Allard, P. Chavet, F. Barbier [et al.] // Am. J. Phys. Med. Rehabil. - 2004. - Vol. 83, № 9. - P. 689 - 697.
- Farenc I. The influence of gender and body characteristics on upright stance / I. Farenc, P. Rougier, L. Berger // Ann. Hum. Biol. - 2003. - Vol. 30, № 3. - P. 279 - 294.
- Green L. W. Health education's contributions to public health in the twentieth century: A glimpse through health promotion's real-view mirror / L. W. Green // Ann. Rev. Public Health. - 1999. - Vol. 20, № 1. - P. 67 - 88.
- Implementation of whole body scanner for determining somatotype index at Chang Gung Memorial Hospital / T. H. Liu, W. K. Chiou, J. D. Lin, C. Y. Yu // Chang. Gung. Med. J. - 2001. - Vol. 24, № 11. - P. 697 - 707.
- Kornev M. A. Effect of different somatotypes on the intensity of changes of indices of height and body mass during early childhood / M. A. Kornev, E. N. Komissarova // Morphologia. - 2003. - Vol. 123(1). - P. 72-75.
- Kromeyer-Hauschild K. Growth studies in Jena, Germany / K. Kromeyer-Hauschild, U. Jaeger // Amer. Hum. Biol. - 1998. - Vol. 10, № 5. - P. 579.
- Maldonado-Martin S. Physiological variables to use in the gender comparison in highly trained runners / S. Maldonado-Martin, I. Mujika, S. Padilla // J. Sports Med. Phys. Fitness. - 2004. - Vol. 44, № 1. - P. 8 - 14.
- Ricardo D. R. Body mass index: a scientific evidence-based inquiry / D. R. Ricardo, C. G. Araujo // Arq. Bras. Cardiol. - 2002. - Vol. 79, № 1. - P. 61 - 78.
- Shall the anthropometry of physique cast new light on the diagnoses and treatment of eating disorders? / A. J. Bartsch, A. Brummerhoff, H. Greil, K. J. Neumarker // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. - 2003. - Vol. 12, №1. - P. 154 - 164.
- Wolanski N. Rozwoj biologiczny człowieka / Wolanski N. - Warszawa, 1986. - 332 p.

Чайка Г. В.

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ РАЗРАБОТКИ НОРМАТИВНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Резюме. Проведен обзор данных отечественной и зарубежной литературы относительно медицинской "нормы". Обоснована необходимость разработки нормативных морфофункциональных показателей репродуктивного здоровья девочек подростков на разных этапах полового созревания.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, подростковый возраст, понятие нормы, гормональный фон, конституция, соматотип.

Chaika G.V.

THE APPROVING OF NECESSITY OF DEVELOPMENT NORMATIVE MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF REPRODUCTIVE HEALTH OF TEENAGE GIRLS AT DIFFERENT STAGES OF PUBESCENCE

Summary. The review of data of different literature concerning medical "norm" is carried out. Here approved the necessity of development normative morphofunctional parameters of reproductive health of teenage girls at different stages of their pubescence. Definitions of individual normative parameters of the human body in modern medicine in most studies are conducted without regard to ethno-territorial, individual-typological, age and constitutional characteristics of women. Today extremely important is to study the complex structure of reproductive system of healthy women in Ukrainian ethnic group, of different ages with constitutional peculiarities of the organism. The results will be used in further studies as a data bank in the study of various diseases of the reproductive system.

Key words: reproductive health, junior age, definition of norm, level of hormones, constitution, somatotype.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2014 р.

Чайка Григорій Васильович - д. мед. н., завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; чайка_g@mail.ru

© Чорнокнижний С.І., Назарчук О.А., Палій І.Г., Геращенко І.І., Буркот В.М., Олійник Д.П.

УДК: 615.281.9:615.453.2

Чорнокнижний С.І.¹, Назарчук О.А.¹, Палій І. Г.¹, Геращенко І.І.², Буркот В.М.¹, Олійник Д.П.¹

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України (вул. Наумова, 17, м. Київ, Україна, 03164)

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОРОШКОВИХ КОМПОЗИЦІЙ

Резюме. У роботі наведено результати вивчення протибактерійної та протигрибкової активності композиційних складів (поліметилсилоксану, декаметоксину, метронідазолу, діоксиду кремнію) у лікарській формі присипок. Встановлено високу протимікробну активність присипок, які містять в складі декаметоксин, метронідазол на штами мікроорганізмів, які найчастіше колонізують ранові поверхні, викликають гнійно-запальні ускладнення.

Ключові слова: антимікробна активність, декаметоксин, метронідазол, поліметилсилоксан, силікс, порошкова композиція.

Вступ

Шкіра - важливий орган організму людини, який є відкритою системою з притаманними їй саморегулюючими функціями. В умовах надлишкового пото- та сальовиділення, при підвищеній вологості у природних складках шкіри утворюються сприятливі умови для розвитку мікроорганізмів. Серед причин гнійно-запальних уражень шкіри велике значення має умовнопатогенна мікрофлора, зокрема, мікроорганізми з резистентністю до антимікробних засобів.

Збудниками гнійно-запальних захворювань є стафілокок, який виділяють часто від пацієнтів в асоціаціях з кишковою паличкою, стрептококом, псевдомонадою, грибами роду *Candida*. Комплексне лікування захворювань шкіри передбачає застосування місцевих засобів. Найпоширенішим є використання розчинних форм антисептичних лікарських препаратів (декасан, хлоргексидин, мірамістин, етакридину лактат, фурацилін, лініменти стрептоциду, грізеофульвін), мазі неоміцину, еритроміцину, леворину, декаміну та антимікробні присипки.

Виходячи з патогенезу ранового процесу, з урахуванням його фаз, а також властивостей збудників і їх чутливості до лікарських препаратів, необхідно диференційовано підходити до вибору лікарських засобів для місцевого лікування інфікованих і гнійних ран [Абаев, 2009].

Застосування розчинних форм антисептичних лікарських препаратів не завжди дає достатній ефект, оскільки промивання розчинами не забезпечує необх-

ідної концентрації препарату в рані протягом тривалого часу. Згідно сучасних уявлень, підходи лікування гнійно-запальних захворювань шкіри і м'яких тканин передбачають застосування лікарських засобів комбінованої дії [Абаев, 2010].

Для місцевої профілактики, лікування інфекційних уражень шкіри успішно використовують асперсепт, який містить у своєму складі декаметоксин (0,01 - 0,5%); крохмаль висушений (70 - 90%); аеросил (15 - 5%); воду очищену (решта - до 100%). Порошкова композиція асперсепт проявляє високу антимікробну, десенсибілізуючу, обволакаючу та адсорбуючу дію. Асперсепт проявляє антибактеріальну та протигрибкову активність, але характеризується недостатньою сорбуючою активністю [пат. UA 39988].

Адсорбційний лікарський препарат гентаксан є комбінованим антимікробним препаратом пролонгованої дії для місцевого застосування, який містить гентаміцину сульфат, кремнійорганічний сорбент - поліметилсилоксан, координаційну сполуку цинку з триптофаном. Він успішно пройшов випробування в якості засобу для місцевого хірургічного лікування ран, трофічних виразок, але характеризується недостатньою сорбуючою активністю [Біляєва та ін., 2009].

Проведені дослідження комплексного препарату "Метроксан" виявили позитивні результати лікування [Вільцанюк та ін., 2008]. Показано, що хірургічна складова у комплексі з місцевим лікуванням наноконпозицією "Метроксан" прискорювала очищення ран та стро-

ки закриття їх швами, що в свою чергу впливало на терміни одужання та покращувало результати лікування [Сотников, та ін. 2010].

Мета - вивчення протимікробної активності порошкових композицій.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження є порошкова композиція метроксан, яка складається з декаметоксину та метронідазолу, діоксиду кремнію, поліметилсилоксану, в кількостях, зазначених у патенті [пат. UA 33629].

Для підвищення ранозагоювальної активності лікарської форми в порошкову композицію вводили сполуки цинку (цинку оксид або цинку сульфат) [Бабушкина, 2011]. Для обґрунтування складу було виготовлено 6 порошкових композицій з різним вмістом компонентів (табл. 1).

Протимікробну активність дослідних композиційних складів присипок вивчали по відношенню до клінічних штамів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів (*S. aureus* (n 5); *E. coli* (n 5); *C. albicans* (n 5)). Усі виділені мікроорганізми були наділені типовими видами, морфологічними, тінкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями. Антимікробні, властивості присипок вивчали за загальноприйнятим методом послідовних серійних розведень препаратів у рідких поживних середовищах із визначенням мінімальних бактеріостатичних (фунгістатичних) концентрацій (МБсК, МФсК). Посіви інкубували при 37°C протягом 24 годин. Бактерицидну (МБцК), фунгіцидну (МФцК) дію препаратів визначали шляхом посіву вмісту пробірок, в яких спостерігали відсутність росту, на відповідні щільні поживні середовища. Результати враховували через 24, 48 годин [Волянський та ін., 2004].

Результати. Обговорення

Дослідженнями композицій статистично достовірно встановлено високі протимікробні властивості композиційних складів присипок М3, М4, М6, що свідчить про високу антимікробну активність антисептика декаметоксину при поєднанні його з сорбентами (поліметилсилоксан, силікс; табл. 2, 3).

Найкращі протимікробні властивості по відношенню до штамів золотистого стафілококу визначили у складів М3 та М6 з вмістом декаметоксину (2 мас %). Дещо меншу протимікробну дію встановили у інших композиційних складів, що можна пояснити меншим вмістом антисептика. Додавання оксиду цинку не знижує протимікробну дію основної діючої речовини в складі композиції. Ефективну бактерицидну дію спостерігали при застосуванні в складі композиції $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (0,2%). Концентрація декаметоксину 1,15 - 2 мас% (в перерахунку на суху речовину) є оптимальною в складі присипки з силіксом (28 мас%), поліметилсилоксаном (55,5 мас%), оксидом цинку (10 мас%), метронідазолом (4,5 мас%), забезпечуючи достатню про-

Таблиця 1. Склад дослідних порошкових композицій.

Компонент	Вміст компонента в композиції, %					
	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Силікс	54	41	28	63,5	50,5	37,5
Поліметилсилоксан	30	43	55,5	30	43	55,5
Декаметоксин	1,5	1,5	2	1,5	1,5	2
Метронідазол	4,5	4,5	4,5	4,8	4,8	4,8
Цинку оксид	10	10	10	-	-	-
Цинку сульфат	-	-	-	0,2	0,2	0,2

Таблиця 2. Антимікробна активність присипок по відношенню до *S. aureus* (n 5).

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МБсК*	МБцК**
			мкг/мл	
2	M1	15,0	225,33±24,67	350,0±61,33
3	M2	15,0	225,33±24,67	350,0±61,33
4	M3	20,0	122,5±35,5	175,0±30,5
5	M4	15,0	175,33±30,67	300,0±50,0
6	M5	15,0	200,0±30,67	350,0±61,33
7	M6	20,0	87,5±15,5	175,0±30,5

Примітка. * - мінімальна бактеріостатична концентрація; ** - мінімальна бактерицидна концентрація.

Таблиця 3. Антимікробна активність присипок по відношенню до *S. aureus* (n 5) в перерахунку на декаметоксин, (мкг/мл).

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МБсК*	МБцК**	ρ***
			мкг/мл		
1	Д	1000	1,56±0,24	3,12±0,48	-
2	M1	15,0	3,38±0,37	5,25±0,92	>0,05
3	M2	15,0	3,38±0,37	5,25±0,92	>0,05
4	M3	20,0	2,45±0,71	3,5±0,61	>0,05
5	M4	48,0	2,63±0,46	4,5±0,75	>0,05
6	M5	15,0	3,0±0,46	5,25±0,92	>0,05
7	M6	20,0	1,75±0,31	3,5±0,61	>0,05

Примітка. * - мінімальна бактеріостатична концентрація; ** - мінімальна бактерицидна концентрація; *** - в порівнянні з декаметоксином (0,1%).

Таблиця 4. Антимікробна активність присипок по відношенню до *E. coli* (n 5).

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МБсК*	МБцК**
			мкг/мл	
2	M1	15,0	700,0±122,67	900,0±100,0
3	M2	15,0	700,0±122,67	800,0±122,67
4	M3	20,0	400,0±61,0	600,0±100,0
5	M4	15,0	450,0±50,0	800,0±122,67
6	M5	15,0	550,0±122,67	800,0±122,67
7	M6	20,0	350,0±61,0	600,0±100,0

Примітка. * - мінімальна бактеріостатична концентрація; ** - мінімальна бактерицидна концентрація.

Таблиця 5. Антимікробна активність присипок по відношенню до *E. coli* (п 5) в перерахунку на декаметоксин, (мкг/мл).

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МБсК*	МБцК**	р***
			мкг/мл		
1	Д	1000	6,24±0,96	10,92±1,91	-
2	М1	15,0	10,5±1,84	13,5±1,5	<0,05
3	М2	15,0	10,5±1,84	12,0±1,84	>0,05
4	М3	20,0	8,0±1,22	12,0±2,0	>0,05
5	М4	15,0	6,75±0,75	12,0±1,84	>0,05
6	М5	15,0	8,25±1,84	12,0±1,84	>0,05
7	М6	20,0	7,0±1,22	12,0±2,0	>0,05

Примітки: * - мінімальна бактериостатична концентрація; ** - мінімальна бактерицидна концентрація; *** - в порівнянні з декаметоксином (0,1%).

Таблиця 6. Антимікробна активність присипок по відношенню до *C. albicans* (п 5).

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МФсК*	МФцК**
			мкг/мл	
2	М1	15,0	550,0±122,66	1100,0±244,67
3	М2	15,0	350,0±61,33	700,0±122,67
4	М3	20,0	400,0±61,0	700,0±122,5
5	М4	15,0	600,0±100,0	900,0±100,0
6	М5	15,0	600,0±100,0	1000,0±0,0
7	М6	20,0	700,0±122,5	900,0±100,0

Примітки: * - мінімальна фунгістатична концентрація; ** - мінімальна фунгіцидна концентрація.

Таблиця 7. Антимікробна активність присипок по відношенню до *C. albicans* (п 5) в перерахунку на декаметоксин, (мкг/мл).

№ п/п	Умовне позначення	Кількість декаметоксину в складі присипки (мкг/мл)	МФсК*	МФцК**	р***
			мкг/мл		
1	Д	1000	9,36±1,56	18,73±3,13	-
2	М1	15,0	8,25±1,84	16,5±3,67	>0,05
3	М2	15,0	5,25±0,92	10,5±1,84	>0,05
4	М3	20,0	8,0±1,22	14±2,45	>0,05
5	М4	15,0	9,0±1,5	13,5±1,5	>0,05
6	М5	15,0	9,0±1,5	15,0±0	>0,05
7	М6	20,0	14,0±2,45	18±2,0	>0,05

Примітки: * - мінімальна фунгістатична концентрація; ** - мінімальна фунгіцидна концентрація; *** - в порівнянні з декаметоксином (0,1 %).

тимікробну дію на штами стафілококу, які найчастіше колонізують ранові поверхні, викликають розвиток гнійно-запальних ускладнень ран.

Частою причиною гнійно-запальних захворювань є грамнегативні мікроорганізми, серед яких значну частку займає кишкова паличка. Високі антимікробні властивості композицій по відношенню до клінічних штамів

E. coli встановили у присипок М3, М4, М6. Визначили переваги даних складів по відношенню до кишкових паличок. Так, бактерицидні властивості щодо *E. coli* визначали в присутності МБцК декаметоксину 12,0±1,84 мкг/мл і 12,0±1,84 мкг/мл, що відповідало меншим ваговим кількостям порошкових форм (600±100 мкг/мл) в порівнянні з іншими композиційними складами (табл. 4; 5).

Одержані результати досліджень, що наведено в табл. 4, показали гарні протимікробні властивості у присипок з вмістом антисептичного лікарського препарату декаметоксину від 1,15 до 2,0 мас% в перерахунку на суху речовину. Встановлено, що додавання цинк-вмісних сполук (ZnO до мас10%; ZnSO₄·7H₂O до 0,2 мас%) не знижувало протимікробної дії декаметоксину на *E. coli*. (табл. 5).

Дослідженнями протигрибкових властивостей розробленої антимікробної встановили високу чутливість клінічних штамів *C. albicans* до М2, М3, М4. Всі виділені штами *C. albicans* були чутливі до МБцК 10,5±1,84 мкг/мл, 14±2,45 мкг/мл, 13,5±1,5 мкг/мл відповідно. Встановили, що високі протимікробні властивості присипок забезпечували зразки присипок з вмістом декаметоксину в концентраціях 10 - 20 мас%. Проте, слід зазначити, що неоднакові протимікробні властивості спостерігали в композицій, які містили однакову кількість декаметоксину та різні співвідношення сорбентів (силікс, поліметилсилоксан). Зокрема, ефективні фунгіцидні властивості продемонстрували присипки, які містили по 1,5 мас% декаметоксину. Зразок М2 виявляв протимікробну дію в кількості 700,0±122,67 мкг/мл, тоді як присипка М3 900,0±100,0 мкг/мл (табл. 6, 7).

За результатами досліджень протигрибкових властивостей антимікробних присипок, наведених в таблицях 6, 7, найвищу активність щодо штамів *C. albicans* спостерігали у зразків М2, М3. На основі цих даних можна судити про те, що оптимальними концентраціями декаметоксину необхідними для забезпечення ефективної протигрибкової дії, були 1,15 - 2,0 г декаметоксину в 100 г присипки. Результати дослідження свідчать про те, що протигрибкові властивості декаметоксину дещо посилюються в присутності ПМС та силіксу. Вміст ZnO (10 мас%), ZnSO₄·7H₂O (0,2 мас%) також помірно потенціює протимікробну дію декаметоксину на *C. albicans* (табл. 6).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дослідженнями статистично достовірно встановлено високу протимікробну активність щодо штамів *S. aureus* та *E. coli* порошкових композицій М3, М4, М6, що свідчить про високу антимікробну активність антисептика декаметоксину при поєднанні його з сорбентами. Найвищі протигрибкові властивості щодо штамів *C. albicans* мають зразки М2, М3.

2. Потенціювання протибактерійної та протигриб-

кової активності декаметоксину проявляється в присутності сполук цинку, в порівнянні з композиціями антисептика лише з сорбентами. Також потенціювання протибактерійної та протигрибкової активності відмічали при комбінації двох сорбентів (ПМС, силікс) з декаметоксином.

3. Порошкова композиція МЗ наступного складу: декаметоксин (2 мас. %), силікс (28 мас. %), поліметилсилоксан (55,5 мас. %), оксид цинку (10 мас. %),

метронідазол (4,5 мас. %), є оптимальною та забезпечує достатню протимікробну дію на штами мікроорганізмів, які найчастіше колонізують ранові поверхні, викликають розвиток гнійно-запальних ускладнень ран.

Доцільно провести дослідження фізико-хімічних властивостей розроблених порошкових композицій - визначити насипну густину, водопоглинаючу та адсорбційну активність; провести подальші доклінічні дослідження.

Список літератури

- Абаев Ю. К. Заживление острых и хронических ран. Сообщение 1. / Ю. К. Абаев // Военная медицина. - 2009. - № 4. - С. 59 - 65.
- Абаев Ю. К. Заживление острых и хронических ран. Сообщение 2. / Ю. К. Абаев // Военная медицина. - 2010. - № 2. - С. 106 - 110.
- Бабушкина И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / И. В. Бабушкина // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 530 - 533.
- Біляєва О. О. Вплив апікаційних сорбентів нового покоління на результати комплексного лікування хворих з синдромом діабетичної стопи / О. О. Біляєва, В. В. Нешта, В. П. Курилишин // Клін. хір. - 2009. - № 5. - С. 35 - 37.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рекомендації МОЗ України / Ю. Л. Волянський, В. П. Широков, С. В. Бірюкова, В. Г. Палій. - Київ, 2004. - С. 38.
- Вильцанюк А. А. Экспериментально-клиническое обоснование применения гидрофильно-гидрофобных кремнеземосодержащих композиций для местного лечения гнойных ран / А. А. Вильцанюк, И. И. Геращенко, А. Н. Чепляка // Харьковська хірургічна школа: Медичний науково-практичний журнал. - 2008. - № 1. - С. 53- 56.
- Досвід лікування хворих на анаеробні неклостридіальні флегмони тазу з використанням наноконпозиції "Метроксан" / А. В. Сотников, І. А. Лурін, І. А. Сапа, І. І. Геращенко // Матеріали національного конгресу "IV міжнародні Пироговські читання". - Вінниця, 2010. - Т. 2.
- Пат. UA 33629 А, опубл. 10.07.2008. - Бюл. №13, 2008.
- Пат. UA 39988 С2, 7 А61К31/14, 7/48, А61Р17/00. Антимікробний засіб "асперсепт" та спосіб лікування та профілактики інфекційних уражень шкіри за допомогою цього засобу / Палій Г. К., Корет Т. О., Палій В. Г., Ковальчук В. П.; заявник і власник патенту Палій Г. К. - № 39988; заявл. 24.07.1997; опубл. 16.07.2001; Бюл. №6, 2001.

Чернокнижний С.І., Назарчук А.А., Палій І.Г., Геращенко І.І., Буркот В.М., Олійник Д. П. ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ПОРОШКОВЫХ КОМПОЗИЦИЙ

Резюме. В работе изучали противомикробную и противогрибковую активность композиционных составов декаметоксина, метронидазола, двуокиси кремния, полиметилсилоксана, в форме присыпок. Установлено высокую противомикробную активность присыпок, содержащих в своем составе декаметоксин на штаммы микроорганизмов, которые чаще всего колонизируют раневые поверхности, вызывают гнойно-воспалительные осложнения.

Ключевые слова: антимикробная активность, декаметоксин, метронидазол, полиметилсилоксан, силікс, порошковая композиция

Chornoknizhnyi S.I., Nazarchuk O.A., Paliy I.G., Geraschenko I.I., Burkot V.M., Oliynyk D.P. STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF POWDER COMPOSITIONS

Summary. In the research, we studied antimicrobial activity of powder compositions of decamethoxine, metronidazole, silica dioxide, polymethylsiloxane. We established the high antimicrobial activity of composite powders compositions, containing decamethoxine against strains of microorganisms, often colonizing wound surfaces, causing purulent-inflammatory complications of wounds.

Key words: antimicrobial activity, decamethoxin, metronidazole, polymethylsiloxane, silks, powder composition.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2014 р.

Чернокнижний Сергій Ілліч - асистент кафедри фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 430-84-19; chip_software@pochta.ru

Назарчук Олександр Адамович - к. мед. н., асистент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 729-37-6; nazarchukoa@gmail.com

Палій Ірина Гордіївна - д. мед. н., професор кафедри сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; g_paliy@ukr.net

Геращенко Ігор Іванович - д. хім. н., провідний науковий співробітник Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України

Буркот Віта Михайлівна - ст. лаборант кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 096 963-16-80

Олійник Дмитро Петрович - лаборант кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; dimon.ol@mail.ru

© Андрощук О.В.

УДК: 615.28:599.325.4:591.461

Андрощук О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ЩУРІВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ УРАЖЕННІ РИФАМПІЦИНОМ ТА ІЗОНІАЗИДОМ

Резюме. У статті наведені дані щодо гістологічного дослідження структурних компонентів нирок статевонезрілих щурів на тлі введення протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду та рифампіцину) та корекції кверцетином та тіотриазоліном. Установлено, що тіотриазолін, у порівнянні із кверцетином, чинить більш виразну нефропротекторну дію, зменшуючи порушення кровопостачання структур нирки та сприяє швидшому відновленню епітеліоцитів проксимальних та дистальних канальців.

Ключові слова: медикаментозне ураження нирок, статевонезрілі щури, протитуберкульозні препарати.

Вступ

Медикаментозні ураження нирок займають суттєве місце у структурі захворюваності і смертності населення економічно розвинутих країн. Окремі наукові публікації свідчать, що медикаментозні нефропатії складають близько 15% всієї ниркової патології людини [Панова, 2006]. Медикаментозні ураження нирок досить часто виникають внаслідок дії низки ліків, з яких близько 60% спричинено вживанням антибіотиків [Гоженко, 2006]. Розвиток медикаментозної нефропатії обумовлений як високим нирковим кровотоком, великою швидкістю метаболічних та транспортних процесів у ниркових канальцях, особливостями виведення метаболітів медикаментозних засобів за рахунок канальцевої секреції, так і прямою нефротоксичною дією антибактеріальних препаратів [Кельманская, 2009 і ін.].

Серед усіх нефротоксичних антибактеріальних лікарських препаратів одне із перших місць займають протитуберкульозні препарати, зокрема рифампіцин та ізоніазид. Це пов'язано, з одного боку, з тяжкою епідеміологічною ситуацією щодо захворюваності на туберкульоз. Туберкульоз став глобальною, а в Україні - національною проблемою сьогодення, що пов'язано з погіршенням соціально-економічних та екологічних факторів, демографічними змінами, зростанням частки імунодефіцитних станів та розповсюдженням ВІЛ - інфекції [Білогорцева, 2010]. З іншого боку, особливий ризик розвитку токсичних уражень нирок пов'язаний зі зростанням частоти випадків мультирезистентного туберкульозу, що передбачає довготривале призначення поліхіміотерапії, зокрема, комбіноване застосування рифампіцину та ізоніазиду [Фещенко, 2008].

Мета - дослідити морфологічні зміни нирок статевонезрілих щурів при їх медикаментозному ураженні ізоніазидом і рифампіцином та корекції кверцетином і тіотриазоліном.

Матеріали та методи

Проведено експериментальне дослідження на 50 нелінійних білих лабораторних статевонезрілих щурах-самцях початковою масою тіла 60 - 70 г для максимального наближення патології, що вивчається, у дітей. Дос-

лідження медикаментозного ураження нирок протитуберкульозними препаратами було проведено на основі експериментальної моделі хронічного медикаментозного гепатиту, розробленої за методикою [Рикало, 2012 і ін.] шляхом інтрагастрального введення рифампіцину та ізоніазиду тричі на тиждень протягом 29 днів. Експериментальні тварини були розподілені на 4 групи: 1 - інтактні тварини (n=12, контроль), 2 - модулювання ХМГ (n=14), тваринам 3 групи (n=12) паралельно із рифампіцином та ізоніазидом протягом 29 днів щоденно інтрагастрально вводили кверцетин ("Квертин", ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") із розрахунку 75 мг/кг, тваринам 4 групи (n=12) паралельно із рифампіцином та ізоніазидом протягом 29 днів щоденно інтрагастрально було введено тіотриазолін (АТ "Галичфарм", корпорація "Артеріум") із розрахунку 22,5 мг/кг. Перерахунок ОД50 для кверцетину та тіотриазоліну проводили за методикою Ю.Р. Рыболовлева [Рыболовлев, 1979]. Для здійснення гістологічного дослідження матеріал (шматочки нирок) фіксували в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну. Подальше проведення гістологічних препаратів здійснювалося згідно загальноприйнятих методик [Сорочинников, Доросевич, 2000]. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм проводилося на санному мікромомі. Фарбування препаратів здійснювалося гематоксиліном і еозиномпікрофуксиною сумішшю за Ван Гізон. Використані нами методики дозволили ґрунтовно і всебічно вивчити патоморфологічні особливості змін нирок.

Висловлюємо подяку доценту кафедри патологічної анатомії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Т.В. Дацко за допомогу у проведенні морфологічних досліджень.

Результати. Обговорення

При гістологічному дослідженні структурних компонентів нирки контрольних тварин виявлено незначне венозно-капілярне повнокров'я судин як кіркової, так і мозкової речовини. Мали місце поодинокі еритростази, лейкоцитоз та плазмостази не виявлялися. Стінки ниркових артерій слабо візуалізувались, проте мав місце

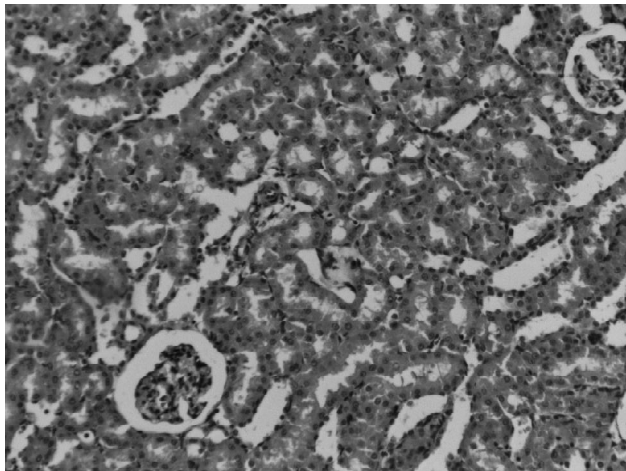


Рис. 1. Структура кіркового шару тканини нирки контрольної тварини. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

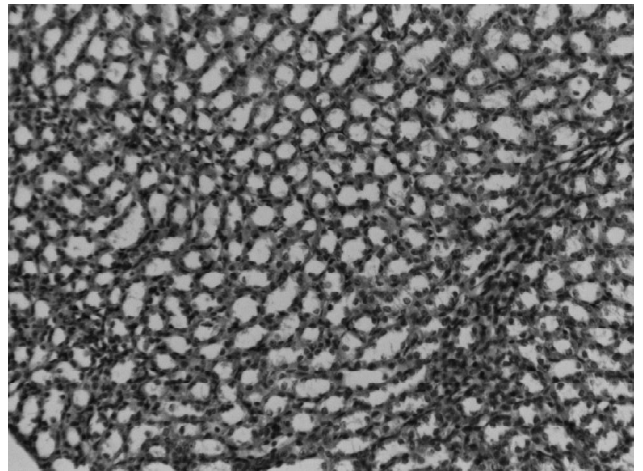


Рис. 2. Структура мозкового шару тканини нирки контрольної тварини. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

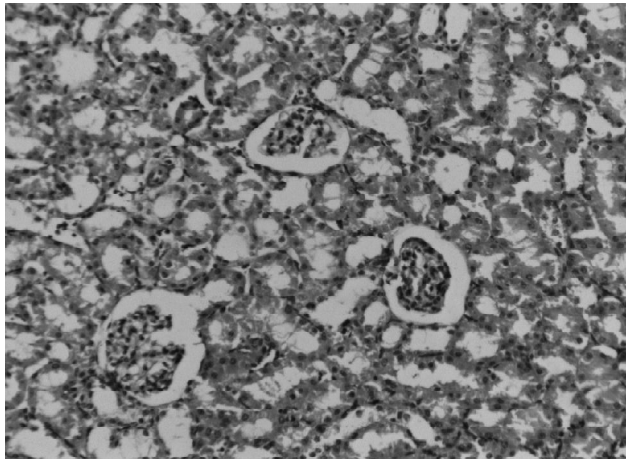


Рис. 3. Структура кіркового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

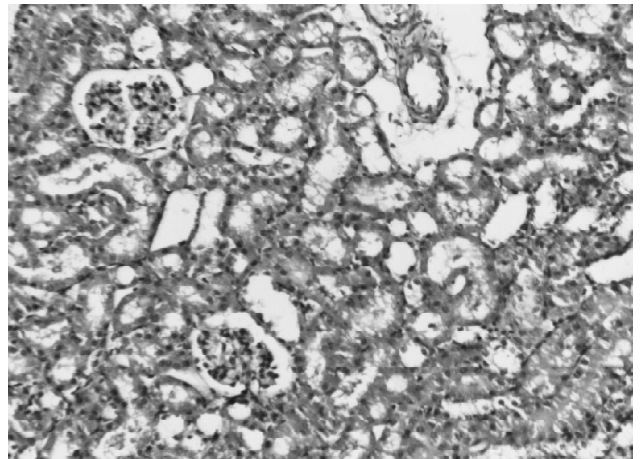


Рис. 4. Структура кіркової шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

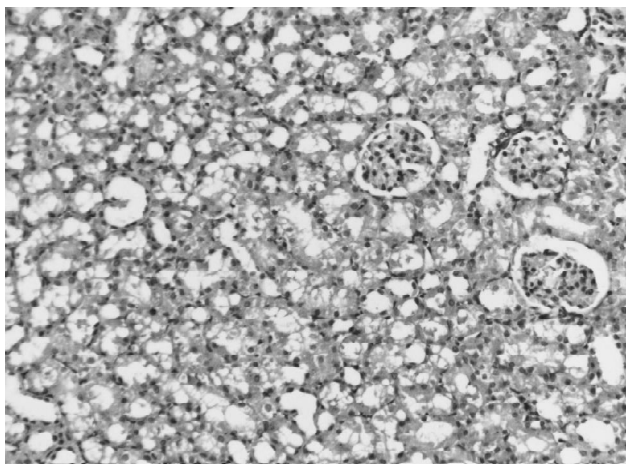


Рис. 5. Структура кіркового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

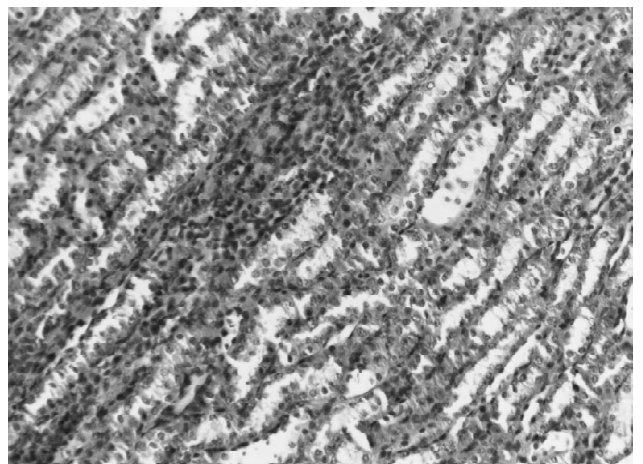


Рис. 6. Структура мозкового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

слабовиразний набряк інтерстицію. Будова клубочків була збереженою, кровонаповнення переважної

більшості - помірне (рис. 1).

Епітелій ниркових каналців був збереженим, струк-

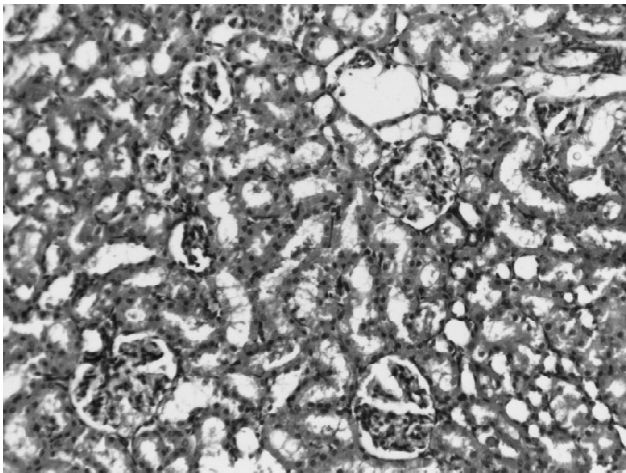


Рис. 7. Структура кіркового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду, рифампіцину та кверцетину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100.

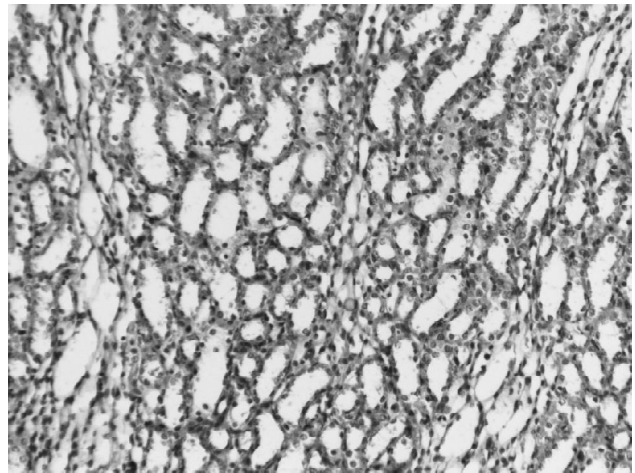


Рис. 8. Структура мозкового шару нирки тварини при дії ізоніазиду, рифампіцину та корекції кверцетином. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100.

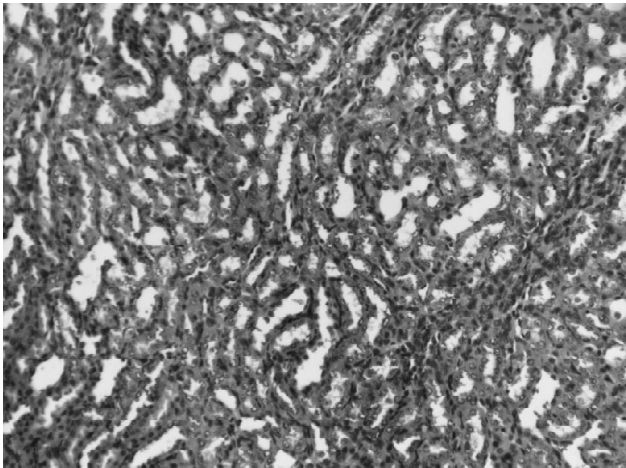


Рис. 9. Структура мозкового шару нирки тварини при дії ізоніазиду, рифампіцину та корекції кверцетином. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100.

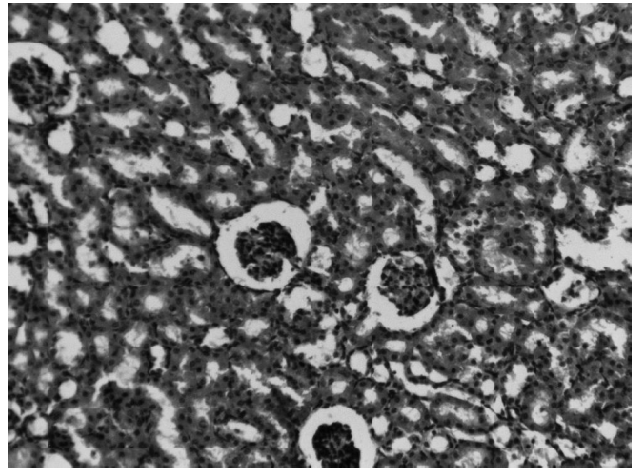


Рис. 10. Структура тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду, рифампіцину та корекції тіотриазоліном. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100.

тура його однорідною (рис. 2), просвіти каналців вільні від клітинних елементів та ексудату. Структура нефроцитів дистальних звивистих каналців контрольних тварин була звичайною, вони розміщувались на базальних мембранах, усі клітини мали добре виразні ядра.

При дії на організм протитуберкульозних препаратів гістологічно встановлено, що будова ниркових клубочків залишалася збереженою, проте з'являвся виразний набряк капсул Шумлянського-Боумена, розширення капілярів судинних клубочків, набряк ендотеліоцитів, їх інтими (рис. 3). Стінки ниркових артерій потовщувалися за рахунок плазматичного просочування, що призводило до дифузного помірного набряку інтерстицію. Розвивалось дифузне венозно-капілярне повнокров'я, переважно мозкової речовини, яке поєднувалось із еритростазами. Велика кількість клітин епітеліального шару звивистих каналців зазнавали гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії (епітеліоцити виглядали набубнявленими, втрачали щіточкову облямівку, цитоплазма їх була ваку-

олізованою, мала пінистий вигляд та містила дрібнозернисті включення). Переважна більшість ядер ставали гіпохромними, місцями з ознаками каріорексису (рис. 4). За рахунок великих вогнищ альтерації, некрозу і десквамації нефротелію просвіт проксимальних каналців часто мав фестончастий вигляд.

У багатьох дистальних каналцях некроз набував субтотального характеру, епітелій мав вигляд гомогенних аморфних без'ядерних еозинофільних мас (рис. 4). Просвіт каналців був виповнений злущеними загиблими епітеліальними клітинами, фібриновими конгломератами, лейкоцитами та поодинокими еритроцитами (рис. 4, 5).

При застосуванні кверцетину для корекції токсичного впливу протитуберкульозних препаратів у тканині нирки виявлені наступні зміни. У кірковій та мозковій речовині нирки кровонаповнення залишалось нерівномірним, проте візуально менш виразним, ніж у попередній групі досліджень. Мало місце плазматичне

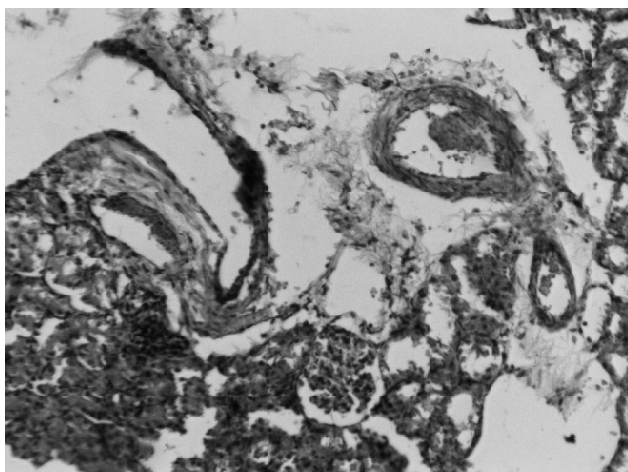


Рис. 11. Структура тканини нирки тварини на фоні ізоніазиду, рифампіцину та тіотриазоліну. Забарвлення пікрофуксиназовою сумішшю за Ван Гізон. $\times 100$.

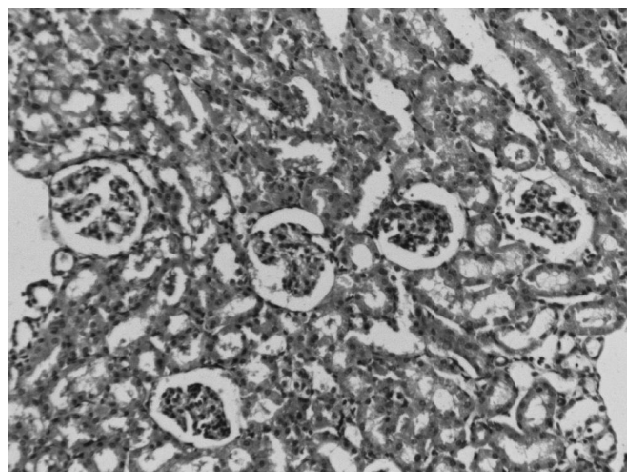


Рис. 12. Структура мозкової тканини нирки на фоні ізоніазиду, рифампіцину та корекції тіотриазоліном. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

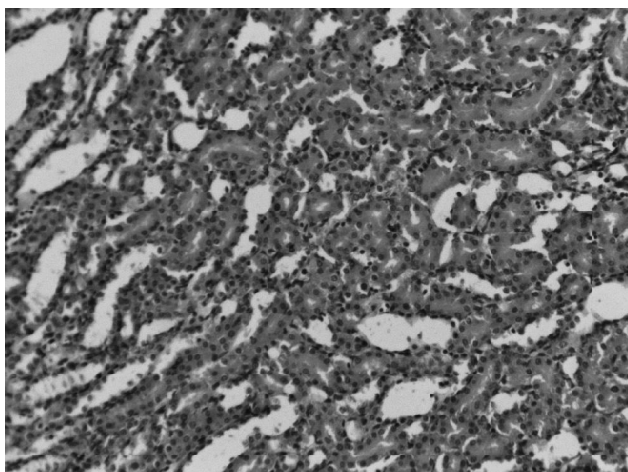


Рис. 13. Структура мозкового шару нирки тварини при впливі ізоніазиду, рифампіцину та корекції тіотриазоліном. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

просякання не лише артеріального, але венозного русла та посилення набряку інтерстицію, місцями із виразним геморагічним компонентом та лімо- і гістіоцитарною інфільтрацією (рис. 7).

Окремі зміни спостерігались і у канальцевому компоненті. У просвітах проксимальних звивистих канальців візуалізувався ексудат та поодинокі клітинні компоненти. У переважній більшості епітеліоцитів спостерігалась білкова зерниста дистрофія різної ступені виразності, в окремих полях зору із розвитком великовакуольної дистрофії по всьому об'єму цитоплазми. Некротичні зміни епітеліоцитів не зменшувались, про що свідчить зменшення діаметра ядер клітин. Епітелій дистальних звивистих канальців все ще перебував у різному ступені виразності білкової дистрофії, частина із них із великовакуольною дистрофією по всьому об'єму цитоплазми. Проксимальні та дистальні канальці на гістологічних зрізах мали різну форму, тісно прилягали один до одного (місцями просвіт між ними не візуалізував-

ся). Базальна мембрана канальців контурувалася чітко, на всьому протязі мала звивистий вигляд, проте спостерігались поодинокі ділянки її деструкції (рис. 8, 9).

При застосуванні тіотриазоліну для корекції токсичного впливу протитуберкульозних препаратів у тканині нирки виявлені наступні зміни. У кірковій та мозковій речовині нирки кровонаповнення залишалось нерівномірним, проте візуально менш виразним, ніж у нелікованій групі тварин. Проте, як і в попередній групі досліджень, в судинах артеріального та венозного русла мало місце плазматичне просякання (рис. 10), яке посилювало набряк інтерстицію, периваскулярних просторів, місцями із виразним геморагічним компонентом та лімо- і гістіоцитарною інфільтрацією. Такі зміни посилювали гіпоксію та призводили до формування сполучної тканини (рис. 11).

Значні зміни спостерігались і у канальцевому компоненті. Просвіти канальців були вільними, проте в окремих полях зору в них виявлявся ексудат та клітинні елементи. У переважній більшості епітеліоцитів спостерігалось зменшення проявів білкової зернистої дистрофії. Окремі епітеліоцити дистальних звивистих канальців все ще перебували у різній ступені виразності білкової дистрофії, частина із них крупновакуольна дистрофія по всьому об'єму цитоплазми (рис. 12).

Проксимальні та дистальні канальці на гістологічних зрізах мали різну форму, тісно прилягали один до одного (місцями просвіт між ними не візуалізувався). Базальна мембрана канальців контурувалася чітко, на всьому протязі мала звивистий вигляд, проте ще виявлялися поодинокі ділянки її деструкції (рис. 13).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, виявлені зміни ниркових тілець та ниркових канальців можна вважати цінними морфологічними критеріями, що характеризують ураження ниркової

паренхіми в умовах токсичного ураження протитуберкульозними засобами та корекцію кверцетином а тіатриазололіном. При цьому має місце зменшення їх зовнішніх периметрів та звуження просвіту, що є наслідком дистрофічних і некротичних змін нефроте-

лію, а також його десквамації.

Таким чином, тіатриазолін зменшує порушення кровопостачання структур нирки та сприяє швидшому відновленню епітеліоцитів проксимальних та дистальних канальців.

Список літератури

- Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація з дитячого туберкульозу в Україні та завдання педіатричної та фтизіатричної служб щодо удосконалення протитуберкульозної роботи серед дітей / О. І. Білогорцева // Современная педиатрия. - 2010. - № 2. - С. 22 - 26.
- Гоженко А. І. Патогенез токсических нефропатий / А. І. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини. - 2006. - № 2. - С. 9 - 15.
- Оцінка значущості побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні туберкульозу / Ю. І. Феценко, С. О. Черенко, В. І. Мальцев [та ін.] // Український медичний часопис. - 2008. - № 3. - С. 117 - 125.
- Панова Л. Д. Патоморфологические изменения и состояние перекисного окисления липидов в тканях почек при экспериментальной лекарственной нефропатии / Л. Д. Панова, Р. Р. Фархутдинов // Эфферентная терапия. - 2006. - Т. 12, № 2. - С. 47 - 50.
- Побочное действие антимикобактериальных препаратов у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями / С. И. Кельманская, С. М. Лепшина, Е. Г. Гуренко [и др.] // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. - 2009. - Т. 1, № 13. - С. 52 - 55.
- Рикало Н. А. Экспериментальная модель хронического медикаментозного гепатита у статовнезрілих щурів / Н. А. Рикало, О. Ю. Гумінська, О. В. Андрощук // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 1 (59). - С. 283 - 286.
- Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии Наук СССР. - Т. 247. - С. 1513 - 1516.
- Сорочинников А. П. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство / А. П. Сорочинников, А. Е. Доросевич. - Смоленск : "САУ". - 2000. - 476 с.

Андрощук О.В.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК КРЫС ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ПОРАЖЕНИИ РИФАМПИЦИНОМ И ИЗОНИАЗИДОМ

Резюме. В статье представлены данные гистологического исследования структурных компонентов почек неполовозрелых крыс на фоне введения противотуберкулезных препаратов (изониазида и рифампицина) и коррекции кверцетином и тиотриазололином. Установлено, что тиотриазолин, в сравнении с кверцетином, оказывает более выраженную нефропротекторное действие, уменьшая нарушения кровоснабжения структур почек и способствует быстрому восстановлению эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев.

Ключевые слова: медикаментозное поражение почек, неполовозрелые крысы, противотуберкулезные препараты.

Androshchuk O. V.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF KIDNEYS OF RATS AT MEDICAMENTOUS DAMAGE BY RIFAMPICIN AND THE ISONIAZID

Summary. The data of histologic research of structural components of kidneys of immature of rats on the background of the introduction of the antituberculous preparations (isoniazid and rifampicin) and the correction by quercetin and tiotriazolol are presented in the article. It is established that tiotriazolol, in comparison with quercetin, has more expressed nephrotyre-tread effect, reducing disorder of blood supply of structures of kidneys and promotes fast restoration of epithelial cell proximal and the distal of tubules.

Key words: medicamentous damage of kidneys, immature of rats, antitubercular preparations.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2014 р.

Андрощук Ольга Василівна - ст. викладач кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; androshuk75@mail.ru

© Власенко О.В., Гунас І.В., Шеремета Р.О., Рокунець І.Л.

УДК: 611.9:575.191:612.017.1:612:656

Власенко О.В., *Гунас І.В., **Шеремета Р.О., Рокунець І.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); *Міжнародна академія інтегративної антропології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); Вінницький державний педагогічний університет імені М. Коцюбинського (вул. Острозького, 32, м. Вінниця, Україна, 21100)

ПОКАЗНИКИ КІНЦЕВОГО ДІАСТОЛІЧНОГО І СИСТОЛІЧНОГО ОБ'ЄМІВ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, УДАРНОГО Й ХВИЛИННОГО ОБ'ЄМУ СЕРЦЯ, ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ТА УДАРНОГО Й СЕРЦЕВОГО ІНДЕКСІВ У ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК ПОДІЛЛЯ ЗА ДАНИМИ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ

Резюме. У 109 практично здорових чоловіків віком від 22 до 35 років і 158 жінок віком від 21 до 35 років, мешканців Поділля, при ультразвуковому дослідженні серця встановлені межі довірчих інтервалів і процентильного розмаху кінцевого діастолі-

чного й систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного й хвилинного об'єму серця, фракції викиду та ударного й серцевого індексів. Доведено, що у жінок 26 - 35 років кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка достовірно більший порівняно із жінками віком 21 - 25 років. Між чоловіками загальної групи та двох вікових груп всі досліджувані показники статистично значуще не відрізнялися. У чоловіків загальної групи та різного віку визначені достовірно більші значення досліджуваних показників порівняно із жінками відповідних груп.

Ключові слова: ехокардіографія, здорові чоловіки та жінки, статевий диморфізм, вікові відмінності.

Вступ

Система кровообігу забезпечує адекватне кровопостачання органів і тканин завдяки багаторівневій організації, складним нервово-рефлекторним і нейрогуморальним механізмам. У кожен віковий період вона зазнає змін, які продиктовані фізіологічною доцільністю [Барабанов и др., 2001; Kleiger et al., 2012].

Дослідження серцево-судинної системи на сучасному етапі розвитку фізіології вимагають виражати всі її характеристики кількісно. Тільки це дозволяє однозначно судити про величину функціональних відправлень в системі, зіставити окремі її ділянки, визначити ефективність регулювання, діапазон відхилень при розвитку патологічних процесів [Жвавий и др., 2008; Devereux et al., 2004; Leliuk et al., 2009; Kleiger et al., 2012].

Важко переоцінити значення в сучасній медичній практиці ультразвукової діагностики. За допомогою сучасної техніки стало можливим неінвазивно бачити саме серце, його структуру, його роботу. Метод ехокардіографії дозволяє в реальному масштабі часу представляти інформацію про всі основні характеристики серця: морфологію, кінетику окремих структур і серця в цілому; а також оцінювати стан гемодинаміки [Шиллер, Осипов, 2005; Рыбакова и др., 2008]. Цей метод може краще реєструвати в якісному й кількісному відношенні практично всі фази серцевого циклу, ніж раніше використовували аекскардіографія та інші поліграфічні методи [Samad et al., 2012].

Основними параметрами систолічної функції є: кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний діаметри шлуночків, кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний об'єми, фракція викиду [Волков, 2013; Samad et al., 2012]. Внутрішні розміри порожнин серця, у тому числі лівого шлуночка (діастолічний і систолічний), реєстровані на ехокардіограмі, відповідають істинним розмірам, що було кількісно доведено при венстрікулографії [Sinak, Clements, 2009; Sweeney, Rosenquist, 2009].

Ряд авторів встановили безперервне збільшення ударного об'єму серця з віком [Спирина, 2007; Мутафов, 2007; Hirata et al., 2002]. Однак немає єдиної думки про вікові періоди, в яких ударний об'єм зазнає найбільших змін. Розвиток морфофізіологічних систем взагалі й серцево-судинної зокрема відбувається з віком нерівномірно [Барабанов и др., 2001; Спирина, 2007; Fumiaki et al., 2001]. Отже, ця обставина має бути покладена в основу досліджень вікової динаміки показників серцево-судинної системи. Принцип гетерохронії повною мірою відноситься і до серця як складної системи, проте дані про це отримані в основному за допомогою морфологічних методів на трупному й па-

тологічно зміненому матеріалі та в значно меншому ступені - за допомогою сучасних методів дослідження у здорових осіб з подальшою математичною обробкою отриманих результатів [Клюшин, Петунин, 2008; Маєвський, 2012].

Отже, метою дослідження було встановлення нормативних значень та особливостей ехокардіографічних показників діастолічного й систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного й хвилинного об'єму серця, фракції викиду та ударного й серцевого індексів у практично здорових чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку та різних вікових груп.

Матеріали та методи

На базі НДЦ Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова після первинного анкетування було відібрано 1139 міських чоловіків і жінок у третьому поколінні мешканців Поділля, які не мали будь-яких скарг на стан здоров'я на момент обстеження та хронічних захворювань у анамнезі. В результаті проведення скринінг-оцінки стану здоров'я (за допомогою спеціального опитувальника) залишилося 247 чоловіків і 235 жінок яким було здійснено ретельне клініко-лабораторне дослідження (ультразвукова діагностика серця, магістральних судин, щитоподібної залози, паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура, матки та яєчників; комп'ютерна томографія голови, грудної клітки і хребта; спірографія; кардіографія; реовазографія; стоматологічне обстеження; визначення основних біохімічних показників крові та рівня гормонів щитоподібної залози і яєчників). Для подальшого детального ультразвукового дослідження серця було відібрано 109 практично здорових чоловіків віком від 22 до 35 років і 158 жінок віком від 21 до 35 років.

Ехокардіографічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою [Шиллер, Осипов, 2005; Рыбакова и др., 2008] в трьох стандартних позиціях в М- і D-режимах з трансторакального доступу на апараті "Ultramark-9". Проводили визначення *кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка* - відстань між ендокардіальними поверхнями задньої стінки лівого шлуночка й міжшлуночкової перегородки в діастолу (мл) та *кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка* - відстань між ендокардіальними поверхнями задньої стінки лівого шлуночка й міжшлуночкової перегородки в систолу (мл). *Ударний індекс* визначали за формулою: $UI = UO / S$, де, UI - ударний індекс (л/м²); UO - ударний об'єм (л); S - площа поверхні тіла (м²). *Ударний об'єм* визначали

за формулою: $УО = КДО - КСО$, де, $УО$ - ударний об'єм (мл); $КДО$ - кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл); $КСО$ - кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (мл). Серцевий індекс визначали за формулою: $СІ = ХОК / S$, де, $СІ$ - серцевий індекс (л/хв/м²); $ХОК$ - хвилинний об'єм кровообігу (л); S - площа поверхні тіла (м²). Фракцію викиду визначали за формулою: $ФВ = УО / КДО$, де, $ФВ$ - фракція викиду (%); $УО$ - ударний об'єм (мл); $КДО$ - кінцевий діастолічний об'єм (мл).

Статистична обробка отриманих результатів здійснена в статистичному пакеті "STATISTICA 6.1" (належить НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХР901Е246022FA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стюдента, а в інших випадках - за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

Результати. Обговорення

Встановлені межі довірчих інтервалів і процентильного розмаху значень ехокардіографічних показників кінцевого діастолічного й систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного й хвилинного об'ємів серця, фракції викиду та ударного й серцевого індексів для чоловіків і жінок загальної групи та різних вікових груп (табл. 1), а також вивчені вікові та статеві особливості цих показників.

Кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка становив: у чоловіків загалом - $122,3 \pm 31,2$ мл; у чоловіків віком 22-25 років - $119,8 \pm 27,3$ мл; у чоловіків віком 26 - 35 років - $124,9 \pm 34,7$ мл; у жінок загалом - $87,69 \pm 24,84$ мл; у жінок віком 21 - 25 років - $84,09 \pm 26,93$ мл; у жінок віком 26-35 років - $91,78 \pm 21,70$ мл. Встановлено, що кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка у жінок віком 26 - 35 років був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у жінок віком 21 - 25 років. У чоловіків загалом та двох вікових груп кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка виявився достовірно ($p < 0,001$) більшим порівняно із жінками відповідного віку.

Кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка дорівнював: у чоловіків загалом - $40,75 \pm 15,05$ мл; у чоловіків віком 22 - 25 років - $39,87 \pm 14,94$ мл; у чоловіків віком 26 - 35 років - $41,66 \pm 15,25$ мл; у жінок загалом - $27,89 \pm 11,39$ мл; у жінок віком 21-25 років - $27,47 \pm 10,85$ мл; у жінок віком 26 - 35 років - $28,37 \pm 12,03$ мл. При порівнянні показника кінцевого систолічного об'єма лівого шлуночка між відповідними віковими групами осіб різної статі в усіх випадках зафіксовані достовірно ($p < 0,001$) більші його значення у чоловіків, ніж у жінок.

Фракція викиду лівого шлуночка становила: у чоловіків загалом - $67,38 \pm 9,03$ %; у чоловіків віком 22 - 25 років - $67,09 \pm 9,05$ %; у чоловіків віком 26 - 35 років - $67,67 \pm 9,08$ %; у жінок загалом - $69,25 \pm 9,35$ %; у жінок віком 21 - 25 років - $68,48 \pm 9,16$ %; у жінок віком 26 -

Таблиця 1. Межі довірчих інтервалів (Confid. -95 + 95) і процентильного розмаху (25 - 75 percntnl) показників кінцевого діастолічного й систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного й хвилинного об'ємів серця, фракції викиду та ударного й серцевого індексів у чоловіків і жінок першого зрілого віку.

Розміри	Групи	Чоловіки	Жінки
Кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл)	Загальна (Confid. -95 + 95)	116,4 - 128,2	83,79 - 91,59
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	100,3 - 138,3	68,30 - 101,1
	26-35 років (25-75 percntnl)	103,9 - 147,4	81,70 - 104,4
Кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (мл)	Загальна (Confid. -95 + 95)	37,90 - 43,61	26,10 - 29,68
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	29,80 - 49,47	19,43 - 34,45
	26-35 років (25-75 percntnl)	31,65 - 52,27	21,43 - 33,03
Фракція викиду лівого шлуночка (%)	Загальна (Confid. -95 + 95)	65,66 - 69,09	67,78 - 70,72
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	61,30 - 70,73	61,88 - 74,02
	26-35 років (25-75 percntnl)	63,00 - 73,26	66,40 - 75,90
Ударний об'єм серця (мл)	Загальна (Confid. -95 + 95)	77,93 - 85,82	58,64 - 64,12
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	68,45 - 91,48	46,53 - 71,07
	26-35 років (25-75 percntnl)	68,97 - 101,2	53,71 - 72,22
Ударний індекс серця (мл/м ²)	Загальна (Confid. -95 + 95)	41,55 - 45,79	36,16 - 39,41
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	37,10 - 50,72	29,40 - 43,65
	26-35 років (25-75 percntnl)	38,30 - 53,62	33,40 - 43,20
Хвилинний об'єм серця (л/хв)	Загальна (Confid. -95 + 95)	4,725 - 5,299	4,020 - 4,399
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	3,850 - 5,920	3,210 - 5,045
	26-35 років (25-75 percntnl)	4,120 - 6,080	3,640 - 5,020
Серцевий індекс (л/хв/м ²)	Загальна (Confid. -95 + 95)	2,550 - 2,852	2,475 - 2,706
	22 (21) - 25 років (25-75 percntnl)	2,020 - 3,120	1,990 - 2,985
	26-35 років (25-75 percntnl)	2,260 - 3,220	2,210 - 3,200

35 років - $70,13 \pm 9,54$ %. При порівнянні фракції викиду лівого шлуночка між чоловіками та жінками загалом та різних вікових груп виявлено достовірно ($p < 0,05$) більше її значення у чоловіків віком 26-35 років, ніж у жінок віком 26 - 35 років.

Встановлено, що ударний об'єм серця складав: у чоловіків загалом - $81,88 \pm 20,78$ мл; у чоловіків віком 22 - 25 років - $79,99 \pm 18,83$ мл; у чоловіків віком 26 -

35 років - $83,81 \pm 22,61$ мл; у жінок загалом - $61,38 \pm 17,44$ мл; у жінок віком 21 - 25 років - $59,45 \pm 18,76$ мл; у жінок віком 26 - 35 років - $63,58 \pm 15,65$ мл. При порівнянні ударного об'єму серця між відповідними за віком групами осіб різної статі в усіх випадках зафіксовані достовірно ($p < 0,001$) більші його значення у чоловіків порівняно із жінками.

Ударний індекс серця становив: у чоловіків загалом - $43,67 \pm 11,16$ мл/м²; у чоловіків віком 22 - 25 років - $42,28 \pm 9,69$ мл/м²; у чоловіків віком 26 - 35 років - $45,08 \pm 12,42$ мл/м²; у жінок загалом - $37,78 \pm 39,41$ мл/м²; у жінок віком 21 - 25 років - $36,75 \pm 10,99$ мл/м²; у жінок віком 26 - 35 років - $38,96 \pm 9,50$ мл/м². Виявлені достовірні відмінності між чоловіками та жінками за даним показником: у чоловіків загалом - більше значення, ніж у жінок загалом ($p < 0,001$); у чоловіків віком 22 - 35 років - більше значення порівняно з жінками віком 21-25 років ($p < 0,01$) та у чоловіків 26 - 35 років - більше значення, порівняно із жінками аналогічного віку ($p < 0,01$).

Хвилинний об'єм серця дорівнював: у чоловіків загалом - $5,012 \pm 1,510$ л/хв; у чоловіків віком 22 - 25 років - $4,908 \pm 1,302$ л/хв; у чоловіків віком 26-35 років - $5,118 \pm 1,703$ л/хв; у жінок загалом - $4,210 \pm 1,192$ л/хв; у жінок віком 21 - 25 років - $4,083 \pm 1,196$ л/хв; у жінок віком 26 - 35 років - $4,346 \pm 1,182$ л/хв. При порівнянні хвилинного об'єму серця між відповідними віковими групами осіб різної статі в усіх випадках зафіксовані достовірно (від $p < 0,01$ - $0,001$) більші його значення у чоловіків, ніж у жінок.

Серцевий індекс дорівнював: в чоловіків загалом - $2,701 \pm 0,795$ л/хв/м², чоловіків віком 22 - 25 років - $2,592 \pm 0,700$ л/хв/м², чоловіків віком 26 - 35 років - $2,812 \pm 0,875$ л/хв/м²; в жінок загалом - $2,590 \pm 0,723$ л/хв/м², в жінок віком 21 - 25 років - $2,520 \pm 0,711$ л/хв/

м², в жінок віком 26 - 35 років - $2,667 \pm 0,733$ л/хв/м². Як між загальними групами, групами чоловіків або жінок відповідного віку, так і між групами чоловіків та жінок різного віку не виявлено достовірних відмінностей, або тенденцій до відмінностей серцевого індексу.

Таким чином, серед чоловіків загальної групи та двох вікових груп всі досліджувані показники статистично значуще не відрізнялися. У жінок 26 - 35 років кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка достовірно ($p < 0,05$) більший порівняно із жінками віком 21 - 25 років.

У чоловіків загальної групи та різного віку визначені достовірно ($p < 0,001$) більші значення досліджуваних показників порівняно із жінками відповідних вікових груп.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У практично здорових чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку, серед вікових особливостей показників кінцевого діастолічного й систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного й хвилинного об'ємів серця, фракції викиду та ударного й серцевого індексів, лише у жінок 26 - 35 років кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка достовірно більший порівняно із жінками віком 21 - 25 років.

2. Для більшості досліджуваних ехокардіографічних показників встановлені достовірно більші значення у чоловіків загалом та різних вікових груп порівняно із жінками відповідних груп.

Подальші дослідження ехокардіографічних показників у здорових чоловіків і жінок дозволять розширити й доповнити теоретичні основи вивчення вікової фізіології та анатомії серця людини, функціональної діагностики, терапевтичної та хірургічної кардіології.

Список літератури

- Волков В. П. Новые подходы к органометрии сердца / В. П. Волков // Современная медицина: актуальные вопросы: материалы XXII международной заочной научно-практической конференции (26 августа 2013 г.). - Новосибирск : СибАК, 2013. - С. 29 - 39.
- Жвавий Н. Ф. Медицинская антропология - наука о человеке / Н. Ф. Жвавий, П. Г. Койносов, С. А. Орлов // Морфология. - 2008. - Т. 133, № 3. - С. 42 - 43.
- Клюшин Д. А. Доказательная медицина. Применение статистических методов / Д. А. Клюшин, Ю. И. Петунин. - М.: Диалектика, 2008. - 315 с.
- Маєвський О. Є. Закономірності вікових і конституціональних параметрів серця у здорових юнаків і дівчат Поділля : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук : 14.03.01 "Нормальна анатомія" / О. Є. Маєвський. - Вінниця, 2012. - 37 с.
- Мутафов О. А. Исследование возрастных особенностей гемодинамики детей методом измерения ударного объема крови / О. А. Мутафов // Педиатрия. - 2007. - № 4. - С. 51 - 57.
- Рыбакова М. А. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / Рыбакова М. А., Алехин М. Н., Митьков В. В. - М.: Изд. дом Видар-М, 2008. - 512 с.
- Спирина Г. А. Индивидуальная изменчивость структурной организации желудочков сердца человека / Г. А. Спирина // Естествознание и гуманизм: сб. науч. тр.; под ред. Н. Н. Ильинских. - 2007. - Т. 4, № 2. - С. 36 - 37.
- Физиология сердца / [Барабанов С. В., Евлахов В. И., Пуговкин А. П.]. - СПб.: Спец Лит, 2001. - 142 с.
- Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. - М., Практика, 2005. - 344 с.
- Evaluation of left atrial function by the functional volume change curve derived from Doppler flow spectra / Nakao Fumiaki, Wasaki Yuichiro, Rimura Masayasu [et al.] // Jap. Circ. J. - 2001. - Vol. 65, № 11. - P. 953 - 957.
- Kleiger R. E. Time domain measurement of heart rate variability / R. E. Kleiger, P. K. Stein, M. S. Bosner, J. N. Rottman // Cardiol. Clin. - 2012. - № 10 (3). - P. 487 - 498.
- Leliuk V. G. Changes of arterial and venous hemodynamics in migraine patients / V. G. Leliuk, S. E. Leliuk, A. V. Rezaikin // Cerebrovasc. Disease. - 2009. - S. 2. - P. 39.
- Pitfalls of echocardiographic measurement in tissue harmonic imaging: in vitro and in vivo study / K. Hirata, H. Watanabe, S. Beppu [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2002. - Vol. 15. - P. 1038 - 1044.
- Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute

- myocardial infarction / B. A. Samad, M. Alam, K. Jensen-Urstad [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2012. - Vol. 90. - P. 778-781.
- Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R.B. Devereux, K. Wachtell, E. Gerds [et al.] // JAMA. - 2004. - Vol. 292. - P. 1-7.
- Sinak L. Influence of age and sex on left ventricular filling at rest in subjects without clinical cardiac disease / L. Sinak, I. Clements // Am. J. Cardiol. - 2009. - № 64. - P. 646 - 650.
- Sweeney L. J. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart / L. J. Sweeney, G. Rosenquist // Amer. Heart J. - 2009. - Vol. 98, № 2. - P. 194-199.

Власенко О.В., Гунас И.В., Шеремета Р.А., Рокунець И.Л.

ПОКАЗАТЕЛИ КОНЕЧНОГО ДИАСТОЛИЧЕСКОГО И СИСТОЛИЧЕСКОГО ОБЪЕМОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, УДАРНОГО И МИНУТНОГО ОБЪЕМА СЕРДЦА, ФРАКЦИИ ВЫБРОСА, УДАРНОГО И СЕРДЕЧНОГО ИНДЕКСОВ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПОДОЛЬЯ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Резюме. У 109 практически здоровых мужчин в возрасте от 22 до 35 лет и 158 женщин в возрасте от 21 до 35 лет, жителей Подолья, при ультразвуковом исследовании сердца установлены границы доверительных интервалов и процентильного размаха конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, ударного и минутного объема сердца, фракции выброса, ударного и сердечного индексов. Доказано, что у женщин 26 - 35 лет конечный диастолический объем левого желудочка достоверно больше по сравнению с женщинами в возрасте 21 - 25 лет. Среди мужчин общей группы и двух возрастных групп все исследуемые показатели статистически значимо не отличались. У мужчин общей группы и разного возраста установлены достоверно большие значения исследуемых показателей по сравнению с женщинами соответствующих групп.

Ключевые слова: эхокардиография, здоровые мужчины и женщины, половой диморфизм, возрастные отличия.

Vlasenko O.V., Gunas I.V., Sheremeta R.O., Rokunets I.L.

INDICATORS OF FINAL DIASTOLIC AND SYSTOLIC VOLUME OF THE LEFT VENTRICLE, PERCUSSIONS AND CARDIAC OUTPUT, EJECTION FRACTION AND HEART AND ATTACK INDEX IN HEALTHY MEN AND WOMEN PODILLYA ACCORDING TO THE DATA OF ECHOCARDIOGRAPHY

Summary. In 109 practically healthy men aged from 22 to 35 years and 158 women aged from 21 to 35 years, residents of Podillya, by ultrasound of the heart set limits of confidence intervals and magnitude Percentile of the final diastolic and systolic volumes of the left ventricular, shock and minute volume of the heart, ejection fraction, stroke and cardiac index. It has been proved that women 26-35 years end diastolic volume of the left ventricle was significantly greater compared with women aged 21-25 years. Between men of general group and two age groups all studied parameters did not differ statistically significant. In general group of men and all ages identified significantly higher values of the studied parameters compared with women of these groups.

Key words: echocardiography, healthy men and women, sexual dimorphism, age-related differences.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2014 р.

Власенко Олег Володимирович - д. мед. н., доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 760-00-62

Гунас Ігор Валерійович - д. мед. н., професор, Виконавчий директор Міжнародної академії інтегративної антропології, igor.gunas@mail.ru

Шеремета Руслан Олександрович - ст. викладач кафедри медико-біологічних основ фізичного виховання та фізичної реабілітації Інституту фізичного виховання та спорту Вінницького державного педагогічного університету імені М. Коцюбинського; +38 067 460-12-67

Рокунець Ігор Леонідович - к. мед. н., ст. викладач кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 66-12-10; rokunets@vsmu.vinnica.ua

© Гара А.В.

УДК: 616.5-002-053.2(477.44)

Гара А.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХЛОПЧИКІВ І ДІВЧАТОК ПОДІЛЛЯ, ХВОРИХ НА ЕРИТЕМАТОЗНО-СКВАМОЗНУ Й ЛІХЕНОЇДНУ ФОРМИ ОБМЕЖЕНОГО АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

Резюме. Вивчено перебіг АД у хлопчиків і дівчаток Подільського регіону України. Виявлені регіональні особливості клінічних проявів діагностичних ознак atopічного дерматиту. Встановлені більш виражені прояви об'єктивних симптомів і кількісних показників SCORAD (за винятком вираженості ліхеніфікації та сухості шкіри лише у дівчаток при різних формах АД) при еритематозно-сквамозній формі та середньому ступені важкості обмеженого АД, ніж при ліхеноїдній формі та легкому ступені захворювання.

Ключові слова: обмежений atopічний дерматит, форма, ступінь важкості, клінічні показники, статевий диморфизм, рівень IgE слини.

Вступ

Атопічний дерматит (АД) не має специфічних лабораторних маркерів діагностики, і тому діагностика захворювання ґрунтується на характерних клінічних ознаках [Мачарадзе, 2007]. При постановці діагнозу

лікарі, в першу чергу, опираються на типові клінічні ознаки захворювання, сформовані еталонні симптомо-комплекси АД, основані на критеріях J. M. Hanifin і G. Rajka [1980]. Основна проблема пов'язана як з труднощами їх використання в рутинній клінічній практиці через їх чисельність, так і гетерогенність захворювання за клінічними проявами, які варіюють у залежності від етнічної належності [Pugliarello et al., 2011] та віку [Julian-Gonzalez et al., 2012], створюють плутанину та складнощі у постановці діагнозу. Супроводжуючись дефектом клітинного імунітету та дефектом епідермального бар'єру, АД досить часто ускладнюється вторинною інфекцією, яка, в свою чергу, загострює його симптоми [Kim, 2014] і розмиває клінічну картину. Крім того, АД має свої особливості перебігу в окремих географічних регіонах [Борбоева, 2005; Клименко, 2009; Гашимова, 2011; Шумна, 2014]. Наслідком окреслених проблем є високий рівень діагностичних помилок (24% гіпердіагностики) [Варданян, 2005]. У зв'язку з цим об'єктивізація діагностики atopічного дерматиту залишається актуальною та можлива шляхом визначення рейтингового ряду клінічних ознак і виділення критеріїв з найбільшою специфічністю для певної вікової, гендерної і популяційної категорії хворих.

Мета роботи - вивчити особливості перебігу АД у хлопчиків і дівчаток Подільського регіону України шляхом аналізу їх клініко-лабораторних показників і визначити регіональний рейтинговий ряд головних і додаткових діагностичних критеріїв АД.

Матеріали та методи

Обстежено 143 підлітки (64 хлопчика та 79 дівчаток) віком від 12 до 17 років, хворих на різні клініко-морфологічні форми АД, які у третьому поколінні були мешканцями Поділля та знаходились на амбулаторному спостереженні дитячих медичних закладів Подільського регіону України. Верифікація діагнозу АД проводилась у відповідності до діагностичних критеріїв J.M. Hanifin та G. Rajka [1980]. Для об'єктивної оцінки важкості перебігу і площі ураження використовували бальну систему оцінки згідно шкали SCORAD [Stadler et al., 1993]. Оцінювали розподіл головних і додаткових критеріїв atopічного дерматиту (АД) у хлопчиків і дівчаток, хворих на еритематозно-сквамозну (АД-Е) й ліхеноїдну (АД-Л) форми обмеженого АД. Оцінювали розподіл показників уніфікованої шкали симптомів АД (SCORAD) (еритема, набряк/інтенсивність папул, кірки/мокнуття, екскоріації, ліхеніфікація, сухість шкіри) та кількісні показники уніфікованої шкали симптомів АД (SCORAD) і рівень IgE в сліні (площу ураження, середнє значення суб'єктивних симптомів, SCORAD, рівень IgE в сліні) у хворих на обмежений АД хлопчиків і дівчаток з легким і середнім ступенем важкості. Рівень загального Ig E у сліні хворих на atopічний дерматит визначали методом імуноферментного аналізу (набір реагентів для імуноферментного визначення IgE у сироватці та сетах ООО "Хема-Медика", м. Москва).

Результати. Обговорення

Встановлено, що *головні критерії АД* між хлопчиками або дівчатками хворими на еритематозно-сквамозну й ліхеноїдну форми обмеженого АД та з легким і середнім ступенем важкості обмеженого АД не мають статистично значущих, або тенденцій розбіжностей. Статеві розбіжності головних критеріїв АД проявляються лише достовірно більшою частотою особистої або сімейної історії atopії у дівчаток хворих на еритематозно-сквамозну форму захворювання (62,5 % проти 18,2 %) та тенденцією до більших значень показника типової локалізації та морфології висипу у хлопчиків із легким ступенем АД (100 % проти 84,8 %).

При порівнянні *додаткових критеріїв АД* встановлені: достовірно більша частота блідості або еритеми обличчя у дівчаток (45,8 %) і хейліту у хлопчиків (72,7 %), хворих на еритематозно-сквамозну, ніж у дівчаток (11,1 %) або хлопчиків (20,0 %), хворих на ліхеноїдну форму обмеженого АД; достовірно більша частота у дівчаток із середнім ступенем важкості, ніж у дівчаток із легким ступенем важкості обмеженого АД іхтіозу (переважно долоневого) (18,2 % проти 0 %), перифолікулярної локалізації висипу (54,6 % проти 18,2 %), свербіжу при підвищеному потовиділенні (63,6 % проти 24,2 %), реакції ГЧНТ при шкірному тесті з алергенами (81,8 % проти 15,2 %), рецидивуючого кон'юнктивіту (45,5 % проти 12,1 %) та тріщин за вухами (36,4 % проти 0 %), а також тенденція до більших значень частоти непереносимості вовни та ліпідних розчинників (81,8 % проти 48,5 %). Статеві розбіжності додаткових критеріїв АД проявляються: у дівчаток хворих на еритематозно-сквамозну форму обмеженого АД достовірно більшою частотою гіперлінійності долонь та підшв (45,8 %) та тенденцією до більшої частоти перифолікулярної локалізації висипу (29,2 %), ніж у хлопчиків, хворих на аналогічну форму обмеженого АД (відповідно 9,1 % і 0 %); а також лише тенденцією до більших значень частоти непереносимості їжі у дівчаток із легким ступенем важкості (69,7 %), ніж у відповідній групі хлопчиків (42,9 %).

При порівнянні *об'єктивних симптомів SCORAD* між хлопчиками або дівчатками, хворими на еритематозно-сквамозну й ліхеноїдну форми обмеженого АД та з легким і середнім ступенем важкості обмеженого АД, встановлені наступні розбіжності: у хлопчиків і дівчаток хворих на ліхеноїдну форму АД достовірно більша частота відсутності еритеми (100 % в обох випадках) та слабо вираженої ліхеніфікації (відповідно 90,0 % та 77,8 %), ніж у хлопчиків і дівчаток, хворих на еритематозно-сквамозну форму АД (відповідно 45,5 і 50,0 % та 18,2 і 29,2 %), та навпаки, достовірно менша частота слабо вираженої еритеми (0 % в обох випадках проти 54,5 % і 41,7 %) та відсутності ліхеніфікації (0 % в обох випадках проти 72,7 % і 62,5 %); у дівчаток, хворих на ліхеноїдну форму АД, достовірно більша частота відсутності набряку/інтенсивності па-

пул (55,6 %) та помірно вираженої сухості шкіри (61,1 %), ніж у дівчаток, хворих на еритематозно-сквамозну форму АД (відповідно 4,2 % та 25,0 %), та навпаки, достовірно менша частота слабо вираженого набряку/інтенсивності папул (44,4 % проти 87,5 %) та слабо вираженої сухості шкіри (27,8 % проти 75,0 %); у дівчаток із середнім ступенем важкості обмеженого АД достовірно більша частота помірно вираженої еритеми (18,2 %), слабо виражених кірок/мокнуття (36,4 %), слабо вираженої екскоріації (63,6 %), сильно вираженої сухості шкіри (18,2 %), ніж у дівчаток із легким ступенем важкості (відповідно 0 %, 0 %, 27,3 %, 0 %), та навпаки, достовірно менша частота відсутності еритеми (45,5 % проти 78,8 %), відсутності кірок/мокнуття (63,6 % проти 100 %), відсутності екскоріації (63,6 % проти 72,7 %), слабо вираженої сухості шкіри (27,3 % проти 63,6 %); також у дівчаток із середнім, порівняно із легким, ступенем важкості обмеженого АД встановлено достовірно більшу частоту помірно вираженого набряку/інтенсивності папул (18,2 % проти 0 %), тенденцію до більшої частоти помірно вираженої ліхеніфікації (27,3 % проти 6,1 %) та достовірно меншу частоту відсутності ліхеніфікації (0 % проти 48,5 %). Статистично значущих або тенденцій статевих розбіжностей об'єктивних симптомів SCORAD не встановлено.

При порівнянні кількісних показників SCORAD та рівня IgE в слині встановлені наступні розбіжності: лише тенденцію до більших значень площі ураження у дівчаток, хворих на ліхеноїдну форму АД ($2,983 \pm 1,896$), ніж у дівчаток, хворих на еритематозно-сквамозну форму АД ($2,077 \pm 1,983$); у дівчаток із середнім ступенем важкості обмеженого АД достовірно більша частота площі ураження ($4,628 \pm 2,194$), середнього значення суб'єктивних симптомів ($9,000 \pm 2,646$) та SCORAD ($24,60 \pm 3,20$), ніж у дівчаток із легким ступенем важкості (відповідно $1,668 \pm 1,107$, $3,273 \pm 1,842$, $10,89 \pm 3,45$). Середній рівень IgE був в межах від $4,908 \pm 1,053$ до $6,023 \pm 1,813$. Статеві розбіжності кількісних показників SCORAD та рівня IgE в слині проявляються лише достовірно більшою частотою середнього значення суб'єктивних симптомів у дівчаток, хворих на ліхеноїдну форму захворювання ($5,167 \pm 3,528$ проти $2,800 \pm 2,251$). Середній рівень IgE був в межах від $4,908 \pm 1,053$ до $6,023 \pm 1,813$.

Аналіз отриманих нами даних щодо клінічних проявів діагностичних ознак атопічного дерматиту в Центральному регіоні України (на прикладі м. Вінниця) і порівняння їх з даними у Східному (на прикладі м. Харків), Південному (на прикладі м. Запоріжжя) та Західному регіонах України (на прикладі м. Івано-Франківськ) вказує на наявність їх регіональних особливостей.

Так, серед дітей Івано-Франківської області віком 13 - 18 років домінуючими були такі прояви АД, як свербіж шкіри (який спостерігався майже у всіх обстежених), типова для різних вікових періодів локалізація ураження, хронічний рецидивуючий перебіг [Дутчак, Синоверська, 2011], що співпадає з даними, отриманими нами.

Однак, у нашому регіоні додатково з великим відсотком зустрічались сухість шкіри та прояви еритеми, тоді як в дітей Івано-Франківської області частіше спостерігались розчухи та ліхеніфікація на згинальних поверхнях кінцівок. В обох регіонах був підвищений рівень IgE. В той же час, наші результати відповідають таким, що отримані на вибірці хворих м. Запоріжжя [Шумна, 2014]: як за нашими даними, так і даними названого автора основними клінічними проявами АД у дітей є сухість шкіри (98,9 % і 97,4 % відповідно), свербіж (96,1 % і 80,52 % відповідно) і еритема (48,11 % і 54,55 % відповідно). Окрім того, наші дані щодо індексу SCORAD виявились найбільш зіставними також з даними Т. Є. Шумної [2014] (м. Запоріжжя), де середній показник індексу SCORAD залежно від ступеня тяжкості становить $12,18 \pm 4,81$ при легкому (за нашими даними $10,99 \pm 3,35$) і $29,71 \pm 5,09$ бали при середньо-важкому перебігу АД (за нашими даними $24,60 \pm 3,20$). У той же час відповідні дані по Західному регіону є значно вищими: $28,71 \pm 3,67$ бала при легкому і $43,52 \pm 2,98$ бали при середньо-важкому перебігу недуги (м. Івано-Франківськ) [Дутчак, Синоверська, 2011].

Для Центрального регіону, за нашими даними, характерне переважання обмеженого АД (93%), еритематозно-сквамозної форми (51,3%) та легкого ступеня тяжкості захворювання (88,11%), а також - переважання серед хворих дівчаток (55,24%). Схожі результати отримані В.А. Клименко [2009] для Харківського регіону, для якого також основними клінічними відмінностями АД у дітей у сучасних умовах є переважання легкого перебігу (48 %), обмежених (51 %) форм хвороби та еритемато-сквамозного клініко-морфологічного варіанту АД (62 % хворих). Однак, на відміну від наших даних, у цьому регіоні в усі вікові періоди частіше хворіють хлопчики: у періоді пубертату, наприклад, хлопчиків було в 1,53 рази більше, ніж дівчаток.

Клінічні дослідження, проведені в Івано-Франківську, продемонстрували інші, не зіставні з нашими, результати: у Західному регіоні найчастіше спостерігається ліхеноїдна (45,3%) та дифузна (30,7%) форми захворювання [Хімейчук, 2003], підтверджені даними Г.М. Дутчак [2011] щодо переважання дифузного ураження та середньо важкого перебігу. У цьому регіоні, як і на Харківщині, також частіше хворіють хлопчики.

У клінічних особливостях перебігу АД, виявлених нами, спостерігаються також розбіжності при їх порівнянні з даними російських науковців. На відміну від наших даних, що вказують на переважання обмеженого АД, легкого ступеня важкості, частіше в стадії ремісії, або у варіанті еритематозно-сквамозної форми, переважання поширеного АД зазначають К.А. Ларина [2007] у мешканців м. Москви та А. С. Борбоева [2005] у підлітків, що проживають на території Прибайкалля. Однак, якщо у Прибайкаллі переважає АД середнього ступеня, то в Москві - важкого ступеня тяжкості захворювання. Крім того, у москвичів переважає

варіант еритематозно-сквамозного ураження з ліхеніфікацією шкіри. Середні показники клінічних індексів тяжкості перебігу SCORAD у корінних жителів Дагестана [Гашимова, 2011] мали значення $29,43 \pm 5,28$, в той час як наші дані варіювали від $10,89 \pm 3,45$ (при легкому ступеню важкості) до $24,60 \pm 3,20$ (при середньому ступеню важкості).

Наведені порівняння переконливо демонструють, що для перебігу АД характерним є поліморфізм клінічних форм ураження шкіри, обумовлений особливостями окремих регіонів: еколого-географічними, етнічними, соціально-економічними, що створюють відмінності у домінуванні провокуючих факторів в окремих популяціях. Тому відомості про поширеність захворювання і епідеміологічні особливості в кожному регіоні вкрай важливі для розробки лікувальних і профілактичних програм.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хлопчиків і дівчаток Поділля незалежно від форми та ступеня важкості захворювання, більшість достовірних розбіжностей клініко-лабораторних особливостей обмеженого АД стосуються об'єктивних сим-

птомів і кількісних показників SCORAD.

2. У більшості випадків, як у хлопчиків, так і у дівчаток при еритематозно-сквамозній формі та середньому ступені важкості обмеженого АД встановлені більш виражені прояви об'єктивних симптомів і кількісних показників SCORAD (за винятком вираженості ліхеніфікації та сухості шкіри лише у дівчаток при різних формах АД), ніж при ліхеноїдній формі та легкому ступені захворювання.

3. Прояви статевого диморфізму обов'язкових і додаткових критеріїв АД, а також об'єктивних симптомів і кількісних показників SCORAD та рівня IgE в сліні при різних формах та ступенях важкості обмеженого АД у більшості випадків відсутні або не мають систематичного характеру.

Отримані результати щодо головних і додаткових критеріїв АД, об'єктивних симптомів і кількісних показників SCORAD у хлопчиків і дівчаток Поділля, хворих на еритематозно-сквамозну й ліхеноїдну форми обмеженого АД з легким і середнім ступенем важкості, оптимізують можливості типологічної диференціації захворювання та мають прикладний характер для визначення тактики та стратегії ведення пацієнтів і ефективності проведеної терапії.

Список літератури

- Борбоева А. С. Особенности течения атопического дерматита у подростков : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / А. С. Борбоева. - Иркутск, 2005 - 21 с.
- Варданян К. Л. Анализ факторов прогноза и дифференциальная диагностика атопического дерматита у больных разных возрастных групп : автореф. дис. на соискание уч. степени : спец. 14.00.11 / К. Л. Варданян. - М., 2005. - 21 с.
- Гашимова Х. А. Клинико-эпидемиологические особенности атопического дерматита с сопутствующей паразитарной инфекцией у коренных жителей Республики Дагестан : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Х. А. Гашимова. - Москва, 2011. - 23 с.
- Дутчак Г. М. Особливості перебігу атопічного дерматиту у дітей / Г. М. Дутчак, О. Б. Синоверська // Здоровье ребенка. - 2011. - № 6. - С. 21 - 25.
- Клименко В. А. Клініко - патогенетичні особливості та обґрунтування терапії атопічного дерматиту у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / В. А. Клименко. - Харків, 2009 - 37 с.
- Ларина К. А. Динамика структурных изменений кожи и ее кровотока у детей при атопическом дерматите : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.00.09 / К. А. Ларина. - Москва, 2007. - 23 с.
- Мачарадзе Д. Ш. Атопический дерматит у детей : руководство / Мачарадзе Д. Ш. - М. : ГЕОТАР-Медиа, 2007. - 141 с.
- Хімейчук Л. О. Клініко-патогенетичні особливості сучасного перебігу атопічного дерматиту та методи їх медикаментозної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.20 / Л. О. Хімейчук. - К., 2003. - 20 с.
- Шумна Т. Є. Основні аспекти алергодіагностики та лікування дітей з атопічним дерматитом, мешканців промислового регіону / Т. Є. Шумна // Астма та алергія. - 2014. - № 1. - С. 25-29.
- Hanifin J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis / J. M. Hanifin, G. Rajka // Acta Dermatol. Venereol. - 1980. - Vol. 92. - P. 44.
- Kim K. H. Clinical pearls from atopic dermatitis and its infectious complications / K. H. Kim // British Journal of Dermatology. - 2014. - Vol. 170, Iss. Supp. s1. - P. 25 - 30.
- Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: prevalence by age / R. E. Julian-Gonzalez, L. Orozco-Covarrubias, C. Duran-McKinster [et al.] // Pediatr. Dermatol. - 2012. - Vol. 29. - P. 580 - 583.
- Phenotypes of atopic dermatitis / S. Pugliarello, A. Cozzi, P. Gisondi [et al.] // J. Dtsch. Dermatol. Ges. - 2011. - Vol. 9. - P. 12 - 20.
- Severity of Atopic Dermatitis: the SCORAD Index. Consensus report of the European task force Atopic Dermatitis / J. F. Stadler., A. Taieb., D. J Atherton [et al.] // Dermatology. - 1993. - Vol. 186. - P. 23 - 31.

Гара А.В.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК ПОДОЛЬЯ, БОЛЬНЫХ ЭРИТЕМАТОЗНО-СКВАМОЗНОЙ И ЛИХЕНОИДНОЙ ФОРМОЙ ОГРАНИЧЕННОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Резюме. Изучено течение атопического дерматита у мальчиков и девочек Подольского региона Украины. Выявлены региональные особенности клинических проявлений диагностических признаков атопического дерматита. Установлены более выраженные проявления объективных симптомов и количественных показателей SCORAD (за исключением выраженности лихенификации и сухости кожи лишь у девочек при разных формах АД) при эритематозно-сквамозной форме и средней степени тяжести ограниченного АД, чем при лихеноидной форме и легкой степени заболевания.

Ключевые слова: ограниченный атопический дерматит, форма, степень тяжести, клинические показатели, уровень IgE слюны, половой диморфизм.

Gara A.V.

CLINICAL CHARACTERISTIC OF BOYS AND GIRLS OF PODOLIA, PATIENTS OF ERITEMATO-SQUAMOUS AND LICHENOID FORM OF LIMITED ATOPIC DERMATITIS

Summary. The current the atopic dermatitis at boys and girls of the Podolsk region of Ukraine is studied. Regional peculiarities of clinical manifestations diagnostic features of atopic dermatitis were identified. More expressed manifestations of objective symptoms and quantitative indices of SCORAD (except for expressiveness of a lichenification and dryness of skin only at girls at different forms of atopic dermatitis) at an eritemato-squamous form and average degree limited atopic dermatitis, than at a lichenoid form and easy degree of a disease are established.

Key words: limited atopic dermatitis, form, degree, clinical-laboratory indicators, sexual dimorphism.

Стаття надійшла до редакції 09.06.2014 р.

Gara Алла Вікторівна - асистент кафедри шкірно-венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; alla.ghara@gmail.com

© Лонський К.Л.

УДК: 591.461:591.462:591.149-599742:616-089.844

Лонський К.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ЄДИНОЇ НИРКИ У СОБАК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ УРЕТЕРОГІДРОНЕФРОЗІ В УМОВАХ ВІДНОВЛЕННЯ ВІДТОКУ СЕЧІ ЗА ДОПОМОГОЮ ПЛАСТИКИ СЕЧОВОДУ СЕЧОВОДОМ

Резюме. Вивчення морфологічних особливостей і прогнозування можливих шляхів прогресування втрати функції нирки при гідронефрозі є актуальною проблемою урології. Існують досить суперечливі думки вчених щодо гідронефрозу, що виникає на фоні тривалого порушення відтоку сечі, відсутній єдиний методологічний підхід до оцінки структурно-функціональних змін нирки та сечових шляхів та розробки адекватних методів хірургічного лікування. В статті представлені основні морфологічні зміни сечовидільної системи при експериментальному гідронефрозі єдиної нирки в умовах відновлення відтоку сечі за допомогою пластики сечоводу сечоводом.

Ключові слова: уретерогідронефроз, методи хірургічного лікування, клубочково-каналцевий апарат нирки, пластика, нирковий кровообіг.

Вступ

Порушення евакуаторної функції сечовидільних шляхів є одним з основних факторів в генезі багатьох захворювань нирок. Серед них особливе місце займає гідронефроз, характерними рисами якого є розширення ниркової лоханки, застій сечі і атрофія паренхіми нирки внаслідок порушення відтоку сечі. Пієлоектазія є початковою формою гідронефрозу, коли підвищується тиск у нирковій лоханці, порушується нирковий кровообіг і розвивається атрофія клубочково-каналцевого апарату нирки, зменшується кількість функціонуючих нефронів. Для оцінки структури нирок та вибору методу хірургічного втручання при гідронефрозі найбільш достовірними є морфологічні методи дослідження.

Компенсаторна перебудова єдиної нирки, що залишилась після нефректомії, протікає в дві стадії. В першій стадії функціонують всі нефрони, що вказує на відносну недостатність органа та втрату функціонального резерву. Також для неї характерно повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла нирки та гіпертрофія ниркових тілець. Для другої стадії характерні: повна функціональна компенсація, відновлення функціонального резерву (частина нефронів не функціонує), помірне повнокрів'я судин кровоносного мікроциркуляторного русла, як і в першій стадії та посилена гіпертрофія нир-

кових тілець [Козырев, 2007].

Процес компенсації функцій втраченої нирки довготривалий. Деякі автори вважають [Кузовлева, 2004], що він завершується лише через 1 - 2 роки після операції. З скороченням наполовину кількості нефронів в результаті ліквідації однієї нирки до збережених нефронів підвищуються вимоги, їх діяльність поступово призводить до функціонального виснаження збереженої нирки. А. Я. Пытель и др. [1992] и С. Д. Голигорский и др. [1977] відмічають, що, осіб, які перенесли нефректомію не можна вважати абсолютно здоровими, навіть якщо в них відсутні ознаки пошкодження нирки, яка залишилась. Для успішної діагностики і лікування цієї патології необхідне знання патоморфологічних змін єдиної нирки та сечоводів і сечового міхура.

Мета дослідження - встановити основні патоморфологічні зміни органів сечовидільної системи при експериментальному гідронефрозі єдиної нирки в умовах відновлення відтоку сечі за допомогою пластики сечоводу сечоводом.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на 20 собаках (10 собак - контрольна група з уретерогідро-

нефрозом єдиної нирки без оперативного втручання, 10 - з уретерогідронефрозом єдиної нирки в умовах відновлення відтоку сечі за допомогою пластики сечоводу сечоводом) у віварії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Для виконання даного дослідження відбирали собак середнього віку, вагою 15 - 50 кг. Оперативне втручання виконували в умовах асептики та антисептики. За 30 хвилин до початку операції з метою премедикації тваринам внутрішньом'язово вводили 2 мл 50% розчину анальгін з 1 мл 1% розчину дімедролу та 1 мл 0,1% розчину атропіну. У передопераційній кімнаті в ділянці операційного поля ретельно вистригали волосяний покрив. Через 30 хвилин собакам внутрішньоплеврально в ділянці заднього кута правої лопатки вводився розчин тіопенталу натрію з розрахунку 40 мг на кг маси тіла, але не більше, ніж 1 г протягом всієї операції. Тварину фіксували до операційного столу. Операційне поле обробляли тричі розчином спиртного. Паралельно з розчином тіопенталу внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно після венесекції вводився розчин кетаміну. Паралельно проводилась інфузія 0,9% розчином хлориду натрію та 5% розчину глюкози.

Відповідно моделі уретерогідронефрозу єдиної нирки, виконували косий заочеревинний доступ до правої нирки, де по класичній методиці виконувалась нефректомія. Після перевірки на гемостаз рана зашивалась пошарово. З протилежного боку виконували такий самий доступ, метою якого було виділення середньої третини сечоводу. Сечовід фіксували та скелетизували його середню третину. Після чого виконували один або декілька "Z"-подібних перегинів, які відповідно зшивалися шовковим або іншим шовним матеріалом, який не розсмоктується. Після перевірки на гемостаз рана пошарово зашивали.

Собак відповідно до строку спостереження виводили із експерименту шляхом передозування наркотиком. Візуально досліджували органи черевної порожнини та заочеревинного простору. Після цього проводили пальпацію, вимірювання розмірів органів та фотграфування.

Тваринам, які загинули протягом першого тижня після операції проводили ретельну ревізію органів заочеревинного простору, черевної порожнини та порожнини малого тазу.

Для гістологічного дослідження вирізали 6 - 10 шматочків нирки, розширеної проксимальної ділянки сечоводу, перехідної проксимальної частини сечоводу у трансплантат, перехідної частини з трансплантату у дистальну частину сечоводу (з фрагменту сечоводу). Взятий матеріал фіксували у 10% нейтральному формаліні, спирті, рідинах Карнуа і Буена. Фіксовані тканини заливали у целоїдин, вибірково в парафін. Використовували методику забарвлення гістологічних препаратів - гематоксилін-еозин.

Результати. Обговорення

При довготривалому уретеротрогідронефрозі єдиної нирки без корекції у контрольній групі тварин мікроскопічні зміни в клітинах дистальних відділів нефрону наростали і призводили до атрофії та деструкції. Подібні структурні зміни спостерігали в клітинах тонких канальців петель нефронів і збірних трубочок. Ниркові тільця були деформованими та набували еліпсоподібної сплющеної форми.

Ряд авторів вказують [Комяков, 2003], що при уретеротрогідронефрозі проходить перебудова кровоносного русла нирки, при перев'язці сечовода діаметр просвіту ниркової артерії збільшується більше, ніж наполовину, що призводить до зменшення інтенсивності кровотоку на 50%. На рентгенограмах при розвитку уретеротрогідронефрозу спостерігали зменшення кількості дрібних судинних розгалужень [Лоран, 2002]. У більш пізні терміни гілки ниркової артерії I і II порядку значно подовжуються. В склеротичній стадії захворювання деякі судини різко стоншені, стають звивистими. В просвіті міжчасточкових артерій відсутні форменні елементи крові. Поряд з загальною перебудовою кровоносного русла в уретерогідронефротичній нирці помітно збільшується кількість кровоносних судин. В збережених ниркових артеріях проходить проліферація ендотелію, потовщення інтими і зміни в еластичному каркасі, витончення, розволокнення, фрагментація внутрішньої еластичної мембрани. Значні зміни при уретеротрогідронефрозі проходять як у клубочкових, так і в перитубулярних капілярах нирки.

Є ряд робіт, де висвітлюються зміни, які наступають у перитубулярних гемокапілярах при уретеротрогідронефрозі [Морозов, 2004]. Проведений в експерименті структурний аналіз їх змін показав, що після перев'язки сечоводу діаметр просвіту гемокапілярів кіркової речовини збільшується. В нирковій мозковій речовині, навпаки, проходить зменшення діаметру просвіту капілярів. Зливаючись, вони утворюють лакуни і озерця, які дають початок тонким безклапанним судинам [Петров, 2002]. Результати проведених нами досліджень підтверджують наявність таких морфологічних змін.

Оперативне втручання - пластика сечоводу сечоводом з метою відновлення сечовиділення проводилась у експериментальних тварин з єдиною ниркою на початкових стадіях розвитку гідронефрозу (рис. 1, 2).

В єдиній нирці з уретерогідронефрозом через 1 рік після проведеної пластики сечоводу сечоводом також спостерігали розширені просвіти судин мікроциркуляторного русла, особливо стосовно лімфатичних капілярів, які були значно збільшені в діаметрі. В меншому ступені був збільшений діаметр кровоносних капілярів, і проміжне значення займав діаметр артеріол. Виражене розширення судин середнього діаметру спостерігали в на межі кіркової та мозкової речовини в меншому ступені - розширення судин кіркової речовини нирки.

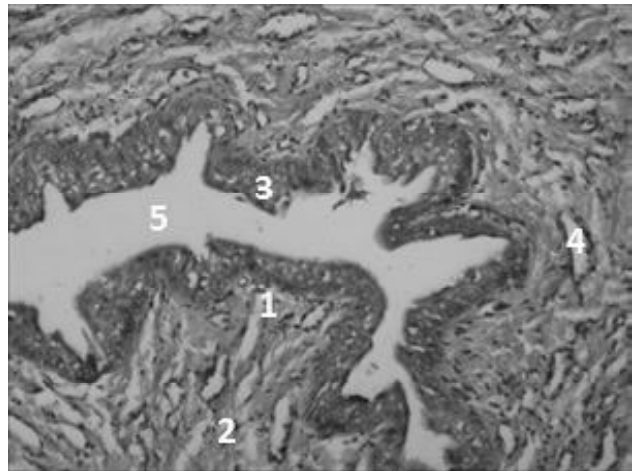
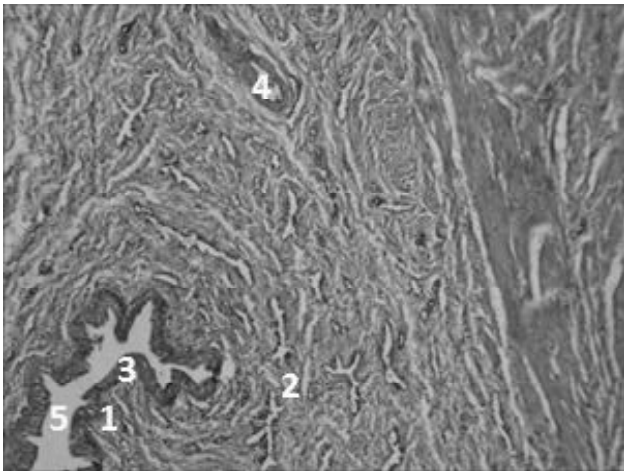


Рис. 1 Структура стінки сечовода собаки через 1 рік після пластики сечоводу сечоводом у собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки.. Забарвлення гематоксилін еозин А. об'єктив x4. Окулярx10. Б.об'єктив x10. Окулярx10. 1-слизова оболонка; 2- підслизова основа;3- уротелій;4- кровonosні судини; 5-просвіт сечоводу.

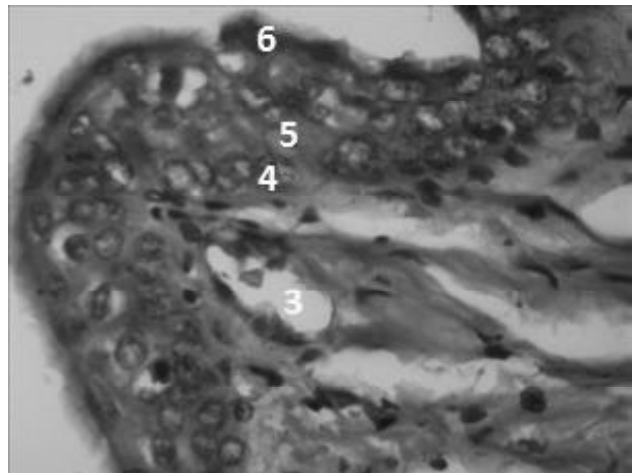
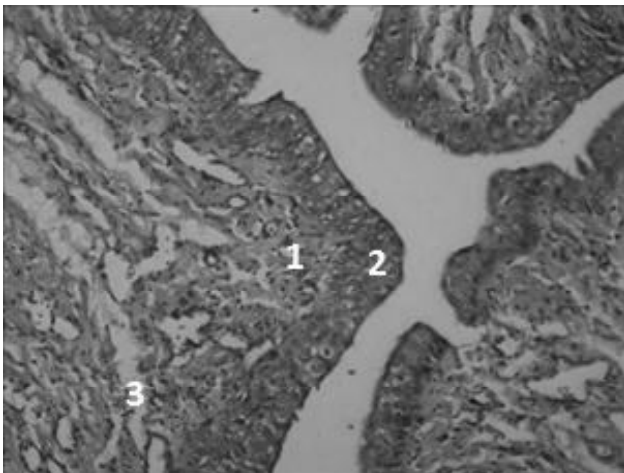


Рис. 2 Структура стінки сечовода через 1 рік після пластики сечоводу сечоводом у собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки. Забарвлення гематоксилін еозин А. об'єктив x4. Окулярx10. Б.об'єктив x10. Окулярx10. 1-слизова оболонка; 2- уротелій;3 - кровonosні судини; 4-базальний шар уротелію; 5-проміжний шар уротелію; 6- поверхневий шар уротелію.

Також спостерігали комплекс морфологічних змін, які свідчили про підвищення функціональної активності гломерулярного фільтру. Також відмічали гіпертрофію колагенових волокон та атрофію паренхіми нирки, що вказувало на функціональне перевантаження єдиної нирки. Однак подальший розвиток склеротичних змін нівелювався відновленням сечовиділення.

Патогістологічні зміни носили компенсаторно-приспосувальний характер, що проявлявся частковим відновленням структурних елементів нирки, кровопостачання та лімфообігу, деякі клубочки та каналці були гіпертрофовані, дистрофічні зміни виявлялись у меншому ступені після відновлення сечовиділення за допомогою пластики сечоводу сечоводом, ознаки пієло-нефриту не спостерігалися (рис. 3, 4 і 5).

Мікроскопічне дослідження єдиної нирки при експериментальному уретротрогідронефрозі через 1 рік після оперативного втручання виявило, що найбільш чутливим до пошкодження є епітелій каналців нефронів.

Також встановлено, що ступінь пошкодження епітелію нефрона не однакова, що пояснюється різним ступенем його диференціювання. Спочатку пошкоджуються епітеліоцити, які вистеляють каналці нефрону, а потім розвивається атрофія епітелію. При цьому в паренхімі нирки виникають як вогнищеві, так і дифузні зміни, які зумовлені розширенням просвітів збірних трубочок, дистальних звивистих каналців і висхідних відділів петель нефронів із сплюсненням їх епітелію

При гістологічному дослідженні нирок через один рік після пластики сечоводом сечоводу у собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки відмічали незначне потовщення капсули, переповнення її лімфатичних судин лімфою. Виявили гіпертрофію та гіперплазію колагенових волокон в кірковій та мозковій речовині нирок. Подекуди колагенові волокна були гіалінізовані але без ознак некрозу. В окремих випадках були виявлені зміни в структурі нефронів по типу гіпопластичної дисплазії як ниркових клубочків, так і в більшому ступені

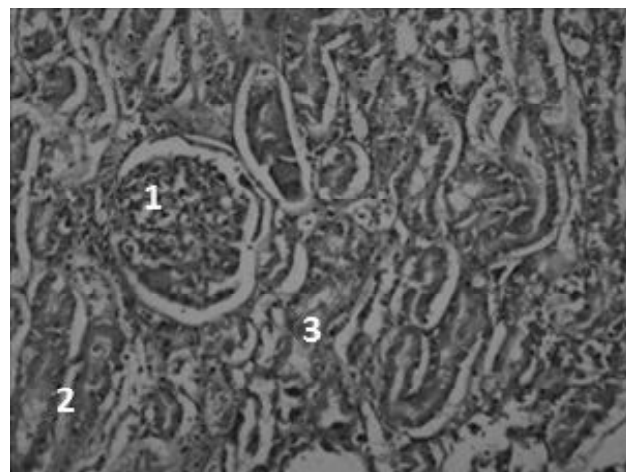
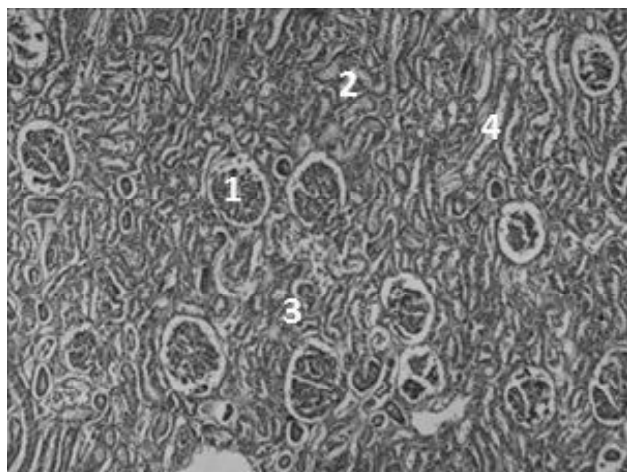


Рис. 3 Структура нирки собаки через 1 рік після пластики сечоводу сечоводом у собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки. Забарвлення гематоксилін еозин . А об'єktiv x4. Окулярx10. Б.об'єktiv x10. Окулярx10. 1-ниркові тільця; 2-проксимальні канальці; 3- дистальні канальці;4-гістіолімфоцитарна інфільтрація; 5- міжчасточкові артеріоли.

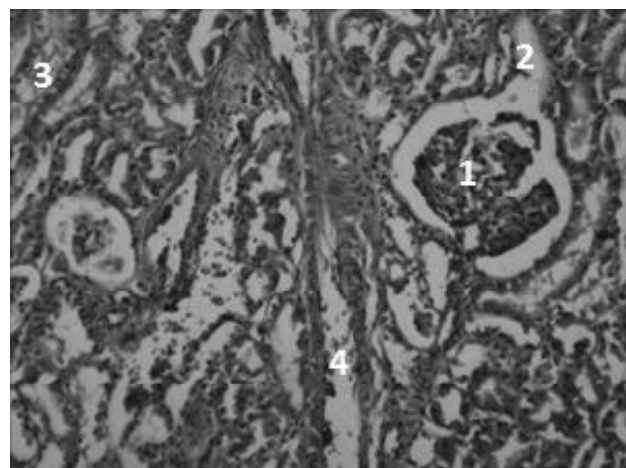
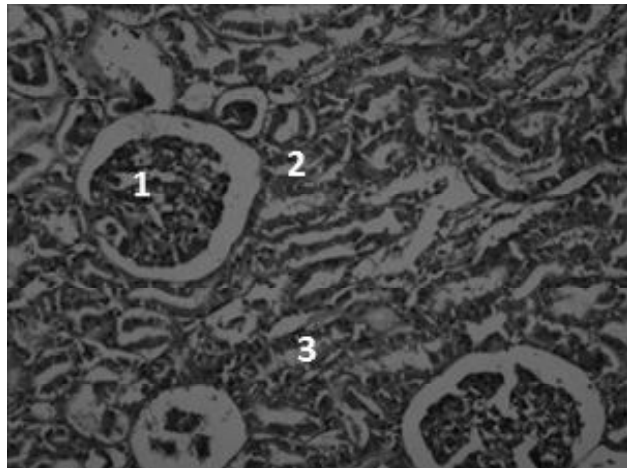


Рис. 4 Структура нирки собаки через 1 рік після пластики сечоводу сечоводом у собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки. Забарвлення гематоксилін еозин . Об'єktiv x10. Окулярx10. 1-ниркові тільця; 2-проксимальні канальці; 3- дистальні канальці;4- міжчасточкові артеріоли.

ниркових канальців. У структурі клубочків нормальної будови виявлено компактне їх розташування і відновлення екстра капілярного простору. Просвіти капілярів не розширені. Ендотелій в кровоносних капілярах клубочків подібний до такого у інтактних тварин вогнищ десквамації та набряку не виявляли. В кровоносних капілярах клубочків варіабельні екстракапілярні простори, сегментарний склероз в одиночних клубочках, збільшена чисельність подоцитів, будова базальної мембрани капілярів клубочка подібна до такої в контрольній групі тварин. Відмічали помірний набряк інтерстиційної тканини в кірковій речовині нирки більша частина ниркових клубочків мала ознаки легкого ступеню дисплазії. На межі кіркової та мозкової речовини розташовані тангенсальні і поперечні зрізи дугових та міжчасточкових артерій. Їх просвіти помірно повнокровні. Просвіти вен не значно розширені помірно повнокровні. В мозковій речовині відмічено компактне розташування канальців та повнокровних капілярів. При при-

цільному мікроскопічному дослідженні виявляли помірну дисплазію проксимальних канальців, просвіт канальців був звичайним, висота кубічного епітелію була такою як у інтактних собак, недиференційованих канальців не виявляли. Присутні групи звивистих канальців, вислані кубічним епітелієм, що являлось доказом відсутності гістологічного диференціювання проксимальних канальців. При морфологічному дослідженні судинного русла нирки виявлені ознаки дисангіогенезу. Магістральні ниркові артерії звужені. дугові і між часткові артеріоли нирки звивисті, видовжені, їх просвіти розширені. На межі кіркової та мозкової речовини поперечні і тангенсальні зрізи артерій різного діаметру розташовані компактно, визначалось декілька поруч розташованих зрізів артерій крупного діаметру, що вказує на значну звивистість. Просвіти вен також були розширені, повнокровні. Розростання сполучної тканини в кірковій та мозковій речовині, а також розвиток дифузного інтерстиційного нефриту значно менше

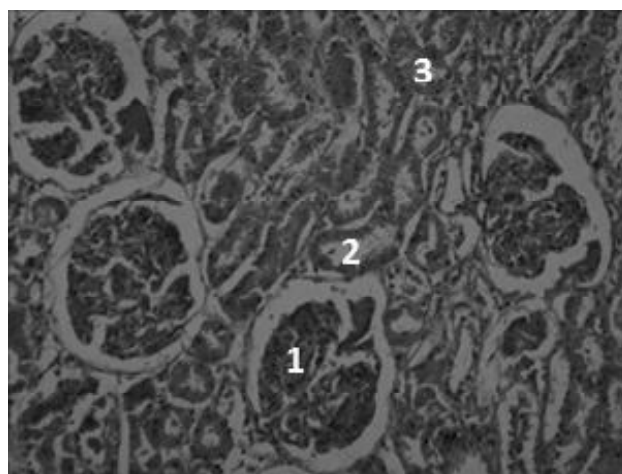
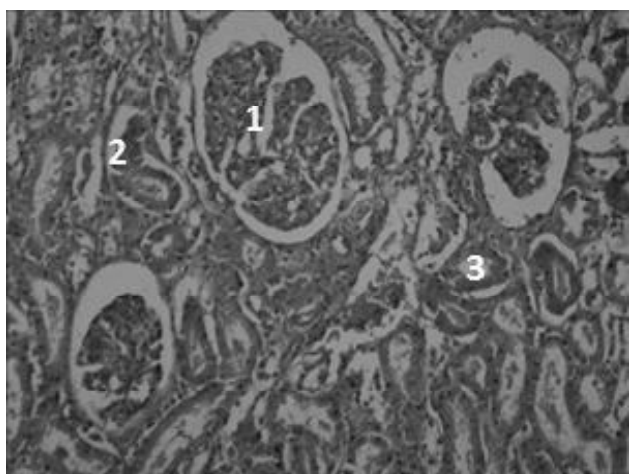


Рис. 5 Структура нирки собаки через 1 рік після пластики сечоводу сечоводом у собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки. Забарвлення гематоксилін еозин . Об'єктив x10. Окулярx10. 1-ниркові тільця; 2-проксимальні канальці; 3- дистальні канальці.

виражені ніж у собак при уретерогідронефрозі єдиної нирки без корекції. Звивисті канальці були дещо збільшеними, їх просвіт заповнений гомогенною масою, що складалась із білка, злушеного епітелію і гіалінових циліндрів. Навколо судин і канальців вогнищево спостерігали гістіолімфоцитарну інфільтрацію. В деяких випадках при гістологічному дослідженні спостерігали ознаки дисплазії легкого ступеню, запальних і склеротичних процесів не спостерігали, відмічали вогнищеву лімфогістіоцитарну інфільтрацію, наявність нижніх колагенових волокон в інтерстиції.

При морфологічному дослідженні судинного русла нирки у всіх випадках ознаки дисангіогенезу дугових і міжчасткових артерій не були виявлені. На межі кіркової та мозкової речовини виявляли декілька поруч розташованих зрізів артерій крупного діаметру, що вказує на звивистість, просвіти поодиноких вен помірно повнокровні. Вогнищ запалення в інтерстиції не виявлено.

Також виявляли зміни в структурі судин мікроциркуляторного русла, так просвіти лімфатичних капілярів були розширені, заповнені лімфою. В меншому ступені збільшувався діаметр кровоносних капілярів, і проміжне значення займав діаметр артеріол. Виразене розширення судин середнього діаметру спостерігали в на межі кіркової та мозкової речовини в меншому ступені - розширення судин кіркової речовини нирки. Також спостерігали розширення сечових просторів в кіркових ниркових тільцях. Перерахований комплекс морфологічних змін, свідчить про підвищення функціональної активності гломерулярного фільтру.

У контрольній групі виявляли гіпертрофію колагенових волокон та атрофію паренхіми нирки, що вказувало на функціональне перевантаження єдиної нирки при уретерогідронефрозі. Однак після відновлення сечовиділення розвиток склеротичних змін нівелювався. Патогістологічні зміни носили компенсаторно-приспосувальний характер, що проявлявся відновленням

структури нирки, кровопостачання та лімфообігу, деякі клубочки та канальці були гіпертрофовані, дистрофічні зміни виявляли у меншому ступені після відновлення сечовиділення, ознаки пієлонефриту не спостерігали, на відміну від собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки без пластики сечоводу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Через один рік після пластики сечоводу сечоводом у собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки в кірковій речовині нирки більша частина ниркових клубочків мала ознаки легкого ступеню дисплазії, на відміну від контрольної групи (важка ступінь дисплазії), гіпертрофію ниркових тілець та підвищену функціональну активність. При морфологічному дослідженні судинного русла єдиної нирки при гідронефрозі були виявлені ознаки дисангіогенезу. Магістральні ниркові артерії були звужені, дугові і міжчасточкові артеріоли нирки звивисті, видовжені, їх просвіти розширені. В окремих випадках виявляли зміни в структурі нефронів по типу гіпопластичної дисплазії як ниркових клубочків, так і в більшому ступені ниркових канальців. На межі кіркової та мозкової речовини поперечні і тангенсальні зрізи артерій різного діаметру були розташовані компактно, визначали декілька поруч розміщених зрізів артерій крупного діаметру, що вказує на значну звивистість.

2. Просвіти вен також були розширені, повнокровні. Розростання сполучної тканини в кірковій та мозковій речовині, а також розвиток дифузного інтерстиційного нефриту значно менше виражені ніж у собак при уретерогідронефрозі єдиної нирки після оперативного втручання. Також спостерігали комплекс морфологічних змін, які свідчили про підвищення функціональної активності гломерулярного фільтру. Також відмічали гіпертрофію колагенових волокон та атрофію паренхіми

нирки, що вказувало на функціональне переважання єдиної нирки. Подальший розвиток склеротичних змін нівелювався відновленням сечовиділення.

3. У собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки після відновлення сечовиділення за допомогою пластики сечоводу сечоводом патогістологічні зміни носили компенсаторно-приспосувальний характер, про що свідчило відновлення структури нирки, кровопостачання та лімфообігу, деякі клубочки та каналці були гіпертрофовані, дистрофічні зміни виявляли у меншому ступені після відновлення сечовиділення, озна-

ки піелонефриту не спостерігали, на відміну від собак з уретерогідронефрозом єдиної нирки без оперативного втручання.

Таким чином ми можемо зробити висновок, що запропонований нами метод пластики сечовода сечоводом може бути використаним в хірургічній практиці після клінічних досліджень як метод відновлення сечовиділення. Подальше дослідження буде направлено на пошуки та вдосконалення шляхів хірургічного та медикаментозного лікування гідронефрозу єдиної нирки та профілактики ускладнень.

Список літератури

- О функциональном состоянии мочеточника при гидронефрозе и гидроуретеронефрозе / С. Д. Голигорский, М. И. Гуревич, С. А. Берштейн [и др.] // Урол. и нефрол. - 1977. - №2. - С. 6 - 10.
- Козырев Г. В. Везикостомия в лечении детей с клапанами задней уретры, осложненными рефлюксирующими уретерогидронефрозами : дис. ... канд. мед. наук / Козырев Г. В. - Москва, 2007. - С. 99.
- Комяков Б. К. Пластика протяженных сужений поясничного отдела мочеточника / Б. К. Комяков, Б. Г. Гулиев // Методические рекомендации для врачей-урологов. - СПб. : СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2003. - 13 с.
- Кузовлева Г. И. Клапаны задней уретры у новорожденных и грудных детей (этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, современные тенденции в лечении, возможные исходы и осложнения) / Г. И. Кузовлева, В. Г. Гельдт // Детская хирургия. - 2004. - № 1. - С. 49 - 52.
- Опыт лечения больных с билатеральной травмой мочеточников / О. Б. Лоран, Д. В. Пушкарь, К. П. Тевлин [и др.] // Материалы X Всероссийский съезда урологов. - М., 2002. - С. 582.
- Морозов А. В. Прямой уретероэнтероанастомоз (вперед, в прошлое?) / А. В. Морозов, К. А. Павленко // Урология. - 2004. - № 4. - С. 23 - 27.
- Петров С. Б. Диагностика и лечение больных травмой мочеполовой системы / Петров С. Б. // Материалы X Российский съезда урологов. - М., 2002. - С. 493 - 503.
- Пытель Ю. А. Физиология человека. Мочевые пути / Пытель Ю. А., Борисов В. В., Симонов В. А. - М., 1992. - 33 с.

Лонский К.Л.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ У СОБАК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ УРЕТЕРОГИДРОНЕФРОЗЕ В УСЛОВИЯХ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОТТОКА МОЧИ С ПОМОЩЬЮ ПЛАСТИКИ МОЧЕТОЧНИКА МОЧЕТОЧНИКОМ

Резюме. Изучение морфологических особенностей и прогнозирование возможных путей прогрессирования потери функции почки при гидронефрозе является актуальной проблемой урологии. Существуют достаточно противоречивые мнения ученых относительно гидронефроза, возникающего на фоне длительного нарушения оттока мочи, отсутствует единый методологический подход к оценке структурно - функциональных изменений почки и мочевых путей и разработки адекватных методов хирургического лечения. В статье представлены основные морфологические изменения мочевыделительной системы при экспериментальном гидронефрозе единственной почки в условиях восстановления оттока мочи с помощью пластики мочеточника мочеточником.

Ключевые слова: уретерогидронефроз, методы хирургического лечения, клубочково - канальцевый аппарат почки, пластика, почечный кровоток

Lonsky K.L.

SYMPTOMS MORPHOLOGICAL SOLITARY KIDNEY IN DOGS IN EXPERIMENTAL URETEROHYDRONEPHROSIS UNDER RESTORATION URINE OUTFLOW USING PLASTIC URETER

Summary. The study of morphological characteristics and possible ways of predicting the progression of loss of kidney function in hydronephrosis is an urgent problem urology. There are quite conflicting views about scientists hydronephrosis that occurs on the background of prolonged violation of the outflow of urine, no single methodological approach to the assessment of structural and functional changes in the kidneys and urinary tract and the development of adequate methods of surgical treatment. The paper presents the main morphological changes of the urinary system in experimental hydronephrosis single kidney in the restoration of the flow of urine using plastic ureter ureter.

Key words: ureterohydronephrosis methods of surgical treatment of glomerular - tubular apparatus of the kidney , plastic, renal blood flow.

Стаття надійшла до редакції 16.06.2014 р.

Лонський Костянтин Леонідович - пошукач кафедри оперативної хірургії і топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, клінічний ординатор науково-дослідного інституту хірургії серця та магістральних судин імені М.І. Амосова; +38 067 933-50-42

© Семененко А.І., Кондрацький Б.О., Кобеляцький Ю.Ю., Шеремета А.В., Москальов С.О.

УДК: 616.831-005.4:546.33'131:599.323.4

Семененко А.І.¹, Кондрацький Б.О.², Кобеляцький Ю.Ю.³, Шеремета А.В.⁴, Москальов С.О.⁴

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); ²ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" (вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044);

³ДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044); ⁴КЗ "Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені акад. О.І. Ющенка" (вул. Пирогова, 109, м. Вінниця, Україна, 21005)

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ КРОВІ ЩУРІВ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ 0,9 % РОЗЧИНУ NaCl

Резюме. В дослідженнях на щурах вивчали вплив застосування 0,9 % розчину NaCl на показники кислотно-лужної рівноваги крові щурів при експериментальній ішемії-реперфузії головного мозку (двобічна 20-ти хвилинна ішемія внутрішніх сонних артерій з подальшою реперфузією). Встановлено, що інфузійна терапія 0,9 % розчином NaCl щурів із модельною церебральною ішемією деякою мірою сприяє відновленню кислотно-лужної рівноваги у щурів порівняно з нелікованими тваринами ($p < 0,05$).

Ключові слова: ішемія-реперфузія, кислотно-лужна рівновага, 0,9 % розчин NaCl.

Вступ

На думку дослідників [Ходаківський, 2010; Шведський та ін., 2011], головною складовою програми з реалізації фармакологічної церебропротекторної терапії в умовах гострого порушення мозкового кровотоку (ГПМК) за ішемічним типом є її спроможність попереджувати розвиток та нівелювати прояви порушень кислотно-лужної рівноваги (КЛР), які завжди супроводжують тяжкий інсульт. Подібний вплив препаратів з церебропротекторною активністю на зміни у гомеостазі, і зокрема КЛР, сприяє збереженню цілісності нейронів, що є запорукою деескалації експансії вогнища ішемічної напівтіни (пенумбри) та відновлення морфо-функціональної активності нервової тканини [Беленичев и др., 2009; Шведський та ін., 2011; James et al., 2009].

Мета роботи - в рамках комплексного вивчення впливу різних інфузійних засобів на головний мозок при експериментальному ГПМК, метою цієї роботи є дослідити динаміку показників кислотно-лужної рівноваги венозної крові щурів без лікування та на фоні застосування фізіологічного 0,9 % розчину NaCl.

Матеріали та методи

Досліди проведено на 35 білих щурах-самцях масою 160 - 170 г, які перебували у стандартних умовах виварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ішемії-реперфузії (ІР) створювали шляхом накладання кліпс на обидві внутрішні сонні артерії під пропофоловим наркозом (60 мг/кг) впродовж 20 хв. [Ходаківський и др., 2013]. 0,9 % розчин NaCl вводили внутрішньовенно у катетеризовану стегнову вену по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5 мл/кг на добу). Перше введення проводили через 30 хв. після ІР і далі щодоби через кожні 12 год. впродовж 7-ми діб. Контрольні групи склали інтактні щури, що отримували 0,9% NaCl та тварини з ІР без ліку-

вання. Кров з вени для моніторингу КЛР отримували шляхом її прямої візуальної пункції. Пунктат ($V=0,4-0,5$ мл) у шприці із гепарином (0,05 мл) поміщався у термос із льодом ($t=3-4$ °C). Дослідження КЛР проводили протягом 15 хв. з моменту пункції на апараті мікро-Аступ фірми "Medica Easy Stat USA". Основні показники, що досліджувалися: pH, pCO_2 - парціальний тиск CO_2 ; pO_2 - парціальний тиск O_2 ; АВ - істинний бікарбонат; SB - стандартний бікарбонат; BE - дефіцит буферних основ.

Отримані результати обробляли за допомогою програми StatPlus 2009 з використанням парного критерію Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Проведене дослідження показало, що у групі контрольної патології (щурі з ІР без лікування) через 96 год. після моделювання ГПМК (4 доба) спостерігались прояви змішаного ацидозу (метаболічного та дихального) (табл. 1). Так, у цей термін у щурів даної групи, показник pH становив у середньому $7,145 \pm 0,011$, що на 0,249 одиниці менше, ніж у інтактних тварин. Причому, таке зниження pH було достовірним ($p < 0,05$). Слід зауважити, що pH крові є величиною постійною і коливання цього показника всього на 0,2 одиниці у будь-який бік, може призвести до деструктивних змін у нейронах (індукція процесів нейронекрозу, нейроаптозу, перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків, апоптозу та ін.) [Трошин, Бровков, 2010; Ходаківський та ін., 2011].

У підгострий постреперфузійний період (7 доба) розвиток компенсаторних механізмів, що згідно літературних даних [Беленичев и др., 2009; James et al., 2009] має місце у цей термін ГПМК, не призводить до достовірної нормалізації рівня pH. У контрольній групі "ІР без лікування" цей показник залишався на 0,177 одиниці нижчим відносно інтактних щурів ($p < 0,05$).

Дослідження дихальної складової змішаного ацидозу (pCO_2) в постреперфузійний період ГПМК показало

Таблиця 1. Динаміка показників кислотно-лужної рівноваги у венозній крові щурів у постреперфузійний період гострої церебральної ішемії на тлі інфузійної терапії 0,9 % розчином NaCl ($M \pm m$, $n=7$).

Показники	pH	pCO ₂ мм рт.ст.	pO ₂ мм рт.ст.	AB ммоль/л	SB ммоль/л	BE ммоль/л
Інтактні тварини + 0,9% NaCl (фонівий рівень)	7,394±0,014	44,0±2,9	46,0±3,4	27,6±1,3	25,9±1,0	1,9±1,2
4 доба						
ІР без лікування (контрольна патологія)	7,145±0,011*	53,3±5,1 (+20,5%)	45,0±5,0 (-2,2%)	18,2±1,5 (-34,1%)*	14,7±0,8 (-43,2%)*	-7,5±3,5* (-494,7%)*
ІР+ 0,9 % розчин NaCl	7,246±0,017*#	49,9±3,0 (+13,4%) [-6,4%]	38,9±1,4 (-15,4%) [-13,6%]	21,6±0,9 (-21,7%)* [+18,7%]*	19,1±0,6 (-26,25%)* [+29,9%]*#	-6,2±0,8* (-426,3%)* [+17,3%]*#
7 доба						
ІР без лікування (контрольна патологія)	7,217±0,021*	49,7±2,3 (+12,5%)	47,4±2,5 (+3,0%)	20,2±0,7 (-26,8%)*	17,5±0,5 (-32,4%)*	-8,7±0,6* (-557,9%)*
ІР+0,9 % розчин NaCl	7,345±0,017*#	45,2±1,7 (+2,7%) [-9,1%]	38,1±2,3 (-17,2%) [-19,6%]#	24,8±1,3 (-10,1%)* [+22,7%]#	23,3±1,1 (-10,0%)* [+33,1%]#	-1,3±1,4*# (-168,4%)* [+85,0%]

Примітки: * - $p < 0,05$ щодо інтактних тварин; # - $p < 0,05$ щодо групи контрольної патології; () - зміни відповідного показника щодо його рівня у інтактних тварин; [] - зміни щодо показника групи контрольної патології.

наявне недостовірне підвищення концентрації вуглекислого газу відносно тварин без лікування (в середньому на 20,5% на 4-ту добу та на 12,5% на 7 добу). Аналогічне, хоча і значно вище, проте також недостовірне, підвищення рівня pCO₂ мало місце і при застосуванні інфузії 0,9 % розчину NaCl (в середньому на 13,4 % на 4 добу).

Аналіз змін pO₂ показав, що у групі тварин з церебральною ІР на тлі терапії фізіологічним розчином NaCl відмічалось недостовірне порівняно із іншими групами тварин зменшення залишкового кисню у венозній крові в середньому на 15,4 % (4-та доба) та на 17,2 % (7-ма доба), що свідчить про його надмірну утилізацію, як компенсаторний прояв внаслідок розвитку клітинної гіпоксії. Такі зміни у цій групі можна пояснити помірно неконтрольованою гемодилуцією, яка мала місце на тлі застосування 0,9 % розчину NaCl у постреперфузійному періоді ішемічного інсульту.

Як свідчать літературні дані [Трошин, Бровков, 2010] навіть незначні зміни концентрації крові pCO₂ та pO₂ суттєво впливають на стан церебральної гемодинаміки, яка поряд зі спазмом церебральних артерій, що відбувається на тлі венодилатації, призводить до набряку-набухання головного мозку. Причому, результати наших досліджень вказують на той факт, що застосування у постреперфузійному періоді 0,9 % розчину NaCl має тенденцію на зниження pO₂, що може бути підґрунтям до формування гіпоксичного набряку мозку.

На підтвердження того, що постреперфузійний період гострої церебральної ішемії супроводжується розвитком метаболічного ацидозу, вказувало вірогідне зменшення у групі контрольної патології відносно інтактних щурів концентрації буферних основ АВ та SB наприкінці 4 доби ГПМК в середньому відповідно на 34,1 % та 43,2 %, а показник BE зменшився майже у 5 разів (з +1,9±1,2 до -7,5±3,5 ммоль/л) (табл. 1). Однаковий

вектор змін показників pH та BE (обидва зсунути у кислотний бік) є ознакою того, що порушення КЛР мають метаболічний характер. Тенденція до поліпшення стану основних показників КЛР в кінці дослідження у групі контрольної патології, а саме підвищення відносно четвертої доби показника pH, рівнів АВ та SB, на нашу думку, пов'язане із початком розвитку адаптаційних процесів до ішемії та гіпоксії.

Терапевтична інфузія 0,9 % розчину NaCl щурам з ГПМК, певним чином сприяла нормалізації рівня досліджуваних показників, хоча за ступенем корекції вони мали певні відмінності. Так, станом на 4-ту добу спостереження на тлі курсового введення 0,9 % розчину NaCl було зареєстровано достовірне підвищення щодо групи контрольної патології рівня стандартного бікарбонату SB (в середньому на 29,9 %). Решта показників буферних основ мали лише тенденцію до нормалізації їх рівня ($p > 0,05$).

На 7-му добу експериментальної терапії зафіксовано достовірне підвищення рівня стандартного бікарбонату SB (на 33,1%) та істинного бікарбонату АВ (на 22,7 %). Причому, порівняно з інтактними щурами ці показники (SB і АВ) вже не мали статистично вірогідних відмінностей. Крім цього, інтегративний критерій - дефіцит буферних основ BE мав достовірну тенденцію до нормалізації. Наведені зміни є ознакою часткової деескалації порушень КЛР, які мали місце під час моделювання ІР.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порівняно з нелікованими тваринами, інфузійна терапія щурів із модельною церебральною ішемією 0,9 % розчином NaCl деякою мірою сприяє відновленню кислотно-лужної рівноваги у щурів ($p < 0,05$).

Терапевтичний ефект, який був отриманий в експе-

рименті від інфузійної терапії ізосмолярним 0,9 % розчином NaCl, є підставою для вивчення захисної дії інфузійних препаратів інших груп при гострому порушенні мозкового кровотоку в подальшому.

Список літератури

- Рациональная нейропротекция / [Беленичев И. Ф., Черный В. И., Колесник Ю. М. и др.]. - Донецк : Изд. Дом Заславский, 2009. - 261 с.
- Трошин В. Д. Неотложная кардионеврология / В. Д. Трошин, Н. Н. Бровков. - М. : Медицинское информационное агентство, 2010. - 672 с.
- Ходаківський О. А. Вплив курсової експериментальної терапії адемолом (сполукою ЮК-1) на динаміку показників кислотно-лужної рівноваги в ішемізованому головному мозку / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. - 2010. - Т. 16, № 4. - С. 787 - 790.
- Ходаківський О. А. Порівняльна оцінка ефективності адемолу та мексидолу в ранній період гострої церебральної ішемії в монгольських піщанок за показниками кислотно-лужної рівноваги / О. А. Ходаківський, Г. І. Степанюк, Ю. В. Короткий // IV нац. з'їзд фармакологів України, 10-12 жовтня, 2011р. : тези доп. - Київ, 2011. - С. 333 - 334.
- Ходаковський А. А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов - характеристика модели "ишемия-реперфузия". Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / А. А. Ходаковский, Л. И. Маринич, О. В. Багаури // Врач-аспирант. - 2013. - № 3 (58). - С. 69 - 76.
- Шведський В. В. Ефективність діакамфу гідрохлориду при експериментальному гострому порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В. В. Шведський, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української мед. стомат. академії. - 2011. - Т. 11, вип. 3 (35). - С. 84-88.
- Geyer J. D. Stroke. A practical approach / J. D. Geyer, C. R. Gomez. - Lippincott : Williams & Wilkins, 2009. - 361 p.

Семененко А.И., Кондрацкий Б.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Шеремета А.В., Москалёв С.А.
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ КРОВИ КРЫС С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ 0,9% РАСТВОРА NaCl

Резюме. В исследованиях на крысах изучали влияние применения 0,9% раствора NaCl на показатели кислотно-щелочного равновесия крови крыс при экспериментальной ишемии-реперфузии головного мозга (двусторонняя 20-ти минутная ишемия внутренних сонных артерий с последующей реперфузией). Установлено, что инфузионная терапия 0,9% раствором NaCl крыс с модельной церебральной ишемией в некоторой степени способствует восстановлению кислотно-щелочного равновесия у крыс по сравнению с нелечеными животными ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, кислотно-щелочное равновесие, 0,9% раствор NaCl.

Semenenko A.I., Kondratskiy B.A., Kobelyatskiy Y.Y., Sheremeta A.V., Moskalov S.O.
DYNAMICS OF INDICATORS OF PH BALANCE BLOOD OF RATS WITH ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA ON THE BACKGROUND OF INTRODUCTION OF 0,9% NaCl SOLUTION

Summary. In studies on rats with experimental ischemia-reperfusion of the brain (bilateral 20-minute ischemia of the internal carotid arteries with further reperfusion) studied the effect of 0,9% NaCl solution on the performance of acid-base balance of the blood of rats. It was established that infusion therapy of 0,9% NaCl solution in rats with model of cerebral ischemia to some extent helps to restore the acid-base balance in rats compared with untreated animals ($p < 0,5$).

Key words: ischemia-reperfusion, acid-base balance, 0.9% solution of NaCl.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2014 р.

Семененко Андрій Ігорович - к.мед.н., асистент кафедри хірургії №1 курсу анестезіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; Semenenko05@gmail.com
 Кондрацький Богдан Олександрович - д.мед.н., ст. наук. співроб., завідувач лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України"; +38 0322 38-32-56; b.kondr@gmail.com
 Кобеляцький Юрій Юрійович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ЗДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; kobeliatsky@ukr.net
 Шеремета Алла Вікторівна - лікар-лаборант, завідувача лабораторії КЗ "Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені акад. О.І. Ющенка"; +38 0432 50-79-01; +38 096 654-12-74
 Москальов Сергій Олегович - лікар-лаборант, КЗ "Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені акад. О.І. Ющенка"; +38 0432 50-79-01

© Шінкарук-Диковицька М.М.

УДК: 616.31-085:008.12

Шінкарук-Диковицька М.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЧАСТОТА УРАЖЕННЯ КАРІЄСОМ РІЗЦІВ ТА ІКЛІВ У СОМАТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ РІЗНИХ ЕТНО-ТЕРИТОРІАЛЬНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ ЗА ДАНИМИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ТА КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

Резюме. Встановлено, що у соматично здорових чоловіків із різних регіонів України частота ураження різців та іклів поверхневим і середнім карієсом на верхній щелепі має вищі значення, ніж на нижній щелепі, а частота відсутності ураження

карієсом різців та іклів, навпаки, на нижній щелепі має вищі значення, ніж на верхній. Виражені розбіжності між частотою ураження різців та іклів встановлені лише для поверхневого карієсу на верхній щелепі (в середньому для різців від 6,9 % до 13,3 %, а для іклів від 2,7 % до 9,6 %) та частотою відсутності ураження карієсом на верхній щелепі (в середньому для різців від 80,0 % до 90,3 %, а для іклів від 83,4 % до 97,2 %). Між представниками різних регіонів України встановлені виражені розбіжності при співставленні частоти ураження зубів карієсом як за даними стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії. Найбільш часто розбіжності встановлені: для різців на верхній щелепі між представниками Західного та Північного й Південного, а також Східного й Північного регіонів; для різців на нижній щелепі - між представниками Західного та Центрального й Східного регіонів; для іклів на верхній щелепі - між представниками Південного й Північного, Центрального й Східного та Східного й Північного регіонів; для іклів на нижній щелепі - між представниками Центрального й Західного регіонів.

Ключові слова: карієс, соматично здорові чоловіки, різні регіони України, стоматологічне обстеження, комп'ютерна томографія.

Вступ

Карієс зубів - це складний, повільно перебігаючий патологічний процес в твердих тканинах зуба. При відсутності лікування запальний процес переходить на пульпу, періодонт і супроводжується болями, неприємним запахом із рота та іншими симптомами, що є приводом для первинного звернення до стоматолога [Борисенко, 2009; Хидирбегешвили, 2010; Леман, Хельвіг, 2011].

Нагальною проблемою є поширеність карієсу у фронтальних групах зубів. Стан зубів фронтальної ділянки зумовлює зовнішню привабливість, впливає на самооцінку й інші важливі аспекти життя. Різцями й іклами відкушується їжа, також ці зуби дуже важливі в створенні людської мови. Якщо частина зубів буде зруйнована або втрачена, мова буде невиразною, більшість слів у розмові буде спотворена [Борисенко, 2009; Едвина, Кидд, 2009].

У зв'язку із своєрідною структурою й глибоко посадженим коренем ікла та різці найменш схильні до виникнення карієсу [Борисенко, 2009; Selwitz et al., 2007; Broffitt et al., 2007]. У свою чергу, це зменшує ймовірність "переповзання" інфекції на сусідні зуби. Втративши фронтальні зуби, всі виконувані ними завдання автоматично передаються іншим зубам, які до цього зовсім не пристосовані й ризикують не витримати навантаження. Результатом стає повне порушення краси й симетрії зубного ряду, не кажучи вже про здоров'я. Крім того, ікла, як найбільш стійкі зуби, є надійними помічниками й регулювальниками при оклюзії верхньої та нижньої щелеп, тобто під час прийому їжі й при розмові саме вони дозволяють іншим зубам не сточуватися один об одного [Едвина, Кидд, 2009; Хидирбегешвили, 2010].

Визначення рівня захворюваності зубів за допомогою традиційних візуальних й тактильних методів обстеження не завжди дозволяє виявляти ранні стадії карієсу. Вважається, що виявлення карієсу та його ускладнень в умовах сучасних стоматологічних закладів не викликає труднощів. Однак необхідність у диференціації різних його форм, встановленні стадії розвитку та ускладнень патології зумовлює використання такого безпечного, безкровного, зручного та інформативного рентгенологічного методу дослідження як конусно-променева комп'ютерна томографія [Чибисова, 2010; Рогацкин, Хейгетян, 2013; Mah, Alexandroni, 2010].

Багато дослідників зростання інтенсивності карієсу

фронтальних зубів у сучасних молодих осіб поряд із чисельними провокуючими чинниками пов'язують із процесами акселерації фізичного розвитку, яка із стоматологічної точки зору полягає у пришвидшеному прорізуванні зубів. Це, в свою чергу, зумовлює триваліший контакт більшої частини зубів, що знаходяться на стадії структурної незрілості, з агресивним зовнішнім середовищем ротової порожнини [Окушко, 2003; Леонтьев и др., 2013].

Наразі в літературі зустрічаються нечисленні повідомлення [Беляєв, Шакірова, 2005; Гунас та ін., 2005; Буртова, 2007; Руда, 2013] про частоту й рівень ураженості постійних зубів карієсом у практично здорового контингенту населення без супутньої патології внутрішніх органів і систем. Аналіз частоти ураження карієсом доцільно проводити по ключовій віковій групі 19 - 35 років, яка обирається з тих позицій, що саме для цього віку ВООЗ визначає епідеміологічні події й аналіз епідеміологічної ситуації в популяції [Косенко, Деньга, 2009].

Мета роботи - встановити частоту ураження карієсом різців та іклів у соматично здорових чоловіків із різних етно-територіальних регіонів України за даними стоматологічного обстеження та конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Матеріали та методи

На базі кафедри дитячої стоматології й науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова проведено анкетування більш, ніж 3500 чоловіків віком від 19 до 35 років із різних регіонів України для встановлення соматично здорових осіб за допомогою спеціального скринінг-опитувальника [Даниленко та ін., 2006]. У результаті було відібрано 410 соматично здорових чоловіків у третьому поколінні мешканців відповідних регіонів України. Усі вони були поділені на наступні групи етно-територіальних регіонів України [1993]: північний (72 мешканця з Житомирської, Київської, Чернігівської та Сумської областей), середній вік 22,49 3,86 років (довірчі межі для середньої 95 % від 21,6 до 23,4 років); південний (47 мешканців із Одеської, Миколаївської, Херсонської, Запорізької областей та АР Крим), середній вік 23,36 3,64 років (довірчі межі для середньої 95 % від 22,3 до 24,4 років); центральний (165 мешканців із Вінницької,

Черкаської, Кіровоградської, Полтавської та Дніпропетровської областей), середній вік 22,48 3,75 років (довірчі межі для середньої 95 % від 21,9 до 23,1 років); західний (71 мешканець із Волинської, Рівненської, Львівської, Чернівецької, Тернопільської, Хмельницької, Закарпатської та Івано-Франківської областей), середній вік 22,97 4,54 років (довірчі межі для середньої 95 % від 21,9 до 24,1 років); східний (45 мешканців із Харківської, Донецької та Луганської областей), середній вік 23,44 3,71 років (довірчі межі для середньої 95 % від 22,3 до 24,6 років). Тобто за віком, при розподілі чоловіків на різні адміністративні регіони групи були майже однорідними.

Усім їм за допомогою спеціального опитувальника проведено аналіз медико-соціальних факторів умов життя, показників використання засобів догляду порожнини рота та суб'єктивної оцінки стану тканин пародонту, результати яких свідчать на досить високу однорідність вибірок соматично здорових чоловіків із різних регіонів України [Шінкарук-Диковицька, 2012].

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановлено, що проведені дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України (протокол № 8 від 10.09.2013).

Для виконання поставленої мети були використані наступні методи дослідження: вивчення стоматологічного статусу (повне стоматологічне обстеження); конусно-променева комп'ютерна томографія (за допомогою КТ Veraviewerocs 3D Morita) включала визначення стану періапикальних тканин, коронки та шийки зуба (наявність прихованих каріозних порожнин); статистична обробка отриманих результатів проведена в пакеті "STATISTICA 6.1" (належить НДЦ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХR901E246022FA).

Результати. Обговорення

Частота ураження різців верхньої щелепи поверхневим карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - від 9,7 до 16,7 % в Північному регіоні, від 6,4 до 17,0 % в Південному регіоні, від 5,4 до 13,3 % в Центральному регіоні, від 4,2 до 11,3 % в Західному регіоні, від 6,7 до 15,6 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 2,9 до 17,1 % в Північному регіоні, від 5,6 до 13,9 % в Південному регіоні, від 3,1 до 10,9 % в Центральному регіоні, від 5,5 до 11,1 % в Західному регіоні, від 8,3 до 11,1 % в Східному регіоні. Частота ураження різців нижньої щелепи поверхневим карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - від 1,4 до 2,8 % в Північному регіоні, від 0 до 2,1 % в Південному регіоні, від 0,6 до 1,9 % в Центральному регіоні, від 2,8 до 5,6 % в Західному регіоні, від 0 до 2,2 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 2,9 до 5,7 % в

Північному регіоні, від 0 до 2,8 % в Південному регіоні, від 0 до 3,1 % в Центральному регіоні, від 2,8 до 11,1 % в Західному регіоні, 0 % в Східному регіоні.

Частота ураження різців верхньої щелепи середнім карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - від 1,4 до 2,8 % в Північному регіоні, від 2,1 до 4,3 % в Південному регіоні, від 1,2 до 3,7 % в Центральному регіоні, від 1,4 до 5,6 % в Західному регіоні та 0 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 5,7 до 17,2 % в Північному регіоні, від 5,5 до 11,1 % в Південному регіоні, від 1,6 до 12,5 % в Центральному регіоні, від 5,6 до 8,3 % в Західному регіоні та 0 % в Східному регіоні. Частота ураження різців нижньої щелепи середнім карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - від 0 до 1,4 % в Північному регіоні, 0 % в Південному регіоні, 0 % в Центральному регіоні, від 0 до 1,4 % в Західному регіоні, 0 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 0 до 2,8 % в Північному регіоні, 0 % в Південному регіоні, 0 % в Центральному регіоні, від 0 до 5,5 % в Західному регіоні, від 0 до 2,8 % в Східному регіоні.

Частота ураження різців верхньої щелепи глибоким карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - 0 % в усіх регіонах; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - лише 2,7 % в Західному регіоні. Частота ураження різців нижньої щелепи глибоким карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - 0 % в усіх регіонах; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - 0 % в усіх регіонах.

Частота відсутності ураження карієсом різців верхньої щелепи складає: за даними стоматологічного обстеження - від 80,6 до 87,5 % в Північному регіоні, від 78,7 до 89,4 % в Південному регіоні, від 85,5 до 90,9 % в Центральному регіоні, від 87,3 до 91,5 % в Західному регіоні, від 84,4 до 93,3 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 71,4 до 91,4 % в Північному регіоні, від 77,8 до 86,1 % в Південному регіоні, від 81,2 до 87,5 % в Центральному регіоні, від 83,3 до 88,9 % в Західному регіоні, від 88,9 до 91,7 % в Східному регіоні. Частота відсутності ураження карієсом різців нижньої щелепи складає: за даними стоматологічного обстеження - від 97,2 до 98,6 % в Північному регіоні, від 97,9 до 100 % в Південному регіоні, від 98,1 до 99,4 % в Центральному регіоні, від 94,4 до 96,0 % в Західному регіоні, від 97,8 до 100 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 94,3 до 97,1 % в Північному регіоні, від 97,2 до 100 % в Південному регіоні, від 96,9 до 100 % в Центральному регіоні, від 88,9 до 98,4 % в Західному регіоні, від 97,2 до 100 % в Східному регіоні.

Таким чином, частота ураження різців верхньої щелепи: поверхневим карієсом за даними як стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії має найвищі значення в Східному (в середньому відповідно 12,2 та 9,7 %), Південному (відповід-

но 12,2 та 11,1 %) й Північному (відповідно 13,2 та 9,3 %) регіонах, а найменші - в Західному (відповідно 6,7 та 6,9 %) та в Центральному (відповідно 9,5 та 7,0 %) регіонах; середнім карієсом за даними стоматологічного обстеження має найвищі значення в Південному й Західному (по 3,7 %) регіонах, а найменші - в Східному регіоні (0 %); середнім карієсом за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - найвищі значення в Центральному (8,2 %), Південному (8,3 %) й Північному (9,3 %) регіонах, а найменші - в Східному (0 %); відсутність ураження карієсом різців верхньої щелепи за даними як стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії має найвищі значення в Східному (відповідно 87,8 та 90,3 %), Центральному (відповідно 88,1 та 84,8 %) й Західному (відповідно 89,8 та 86,1 %) регіонах, а найменші - в Північному (відповідно 84,4 та 81,4 %) та в Південному (відповідно 80,0 та 80,6 %) регіонах.

Частота ураження різців нижньої щелепи, за даними як стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії: поверхневим карієсом має найвищі значення в Північному (в середньому відповідно 1,8 та 3,6 %) й Західному (відповідно 3,8 та 5,6 %) регіонах, а найменші - в Східному регіоні (відповідно 1,1 та 0 %); середнім карієсом має найвищі значення в Північному (відповідно 0,4 та 0,7 %) й Західному (відповідно 0,7 та 2,8 %) регіонах, а найменші - в Південному й Центральному (відповідно 0 та 0 %) регіонах; відсутність ураження карієсом різців нижньої щелепи має найвищі значення в Південному (відповідно 98,4 та 97,9 %), Центральному (відповідно 98,8 та 98,8 %) й Східному (відповідно 98,9 та 98,6 %) регіонах, а найменші - в Північному (відповідно 97,9 та 95,7 %) та в Західному (відповідно 95,5 та 92,7 %) регіонах.

При співставленні частоти ураження різців між різними регіонами за даними стоматологічного обстеження встановлені наступні статистично значущі, або тенденції розбіжностей: на верхній щелепі - за винятком 22-го зуба, поодинокі менші значення частоти поверхневого карієсу в Західному, ніж у Північному, Південному й Східному регіонах та, лише для 21-го зуба, більші значення частоти відсутності карієсу в Західному, ніж у Північному й Південному регіонах; на нижній щелепі - лише для 42-го зуба більші значення частоти поверхневого карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні та, навпаки, менші значення частоти відсутності карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні.

При співставленні частоти ураження різців між різними регіонами за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії встановлені наступні статистично значущі, або тенденції розбіжностей: на верхній щелепі - за винятком 12-го зуба, поодинокі менші значення частоти середнього карієсу в Східному, ніж у Північному, Південному й Центральному регіонах та, лише для 21-го зуба, більші значення частоти відсутності карієсу в Східному й Західному, ніж у Північному регіоні; на нижній

щелепі - лише для 42-го зуба більші значення частоти поверхневого карієсу в Західному, ніж у Центральному й Східному регіонах та, навпаки, менші значення частоти відсутності карієсу в Західному, ніж у Центральному й Східному регіонах, а також для 31-го та 32-го зубів більші значення частоти середнього карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні та, лише для 32-го зуба, менші значення частоти відсутності карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні. Крім того, на верхній щелепі (за винятком 12-го зуба) за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії встановлено більші значення частоти середнього карієсу в Центральному регіоні та лише для 21-го зуба в Північному регіоні, ніж при стоматологічному обстеженні.

Частота ураження іклів верхньої щелепи поверхневим карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - від 1,4 до 5,6 % в Північному регіоні, від 6,4 до 12,8 % в Південному регіоні, від 2,4 до 3,7 % в Центральному регіоні, від 1,4 до 4,2 % в Західному регіоні, від 2,3 до 8,9 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 0 до 5,7 % в Північному регіоні, від 5,6 до 8,3 % в Південному регіоні, від 3,1 до 4,8 % в Центральному регіоні, 2,7 % в Західному регіоні, від 2,7 до 11,1 % в Східному регіоні. Частота ураження іклів нижньої щелепи поверхневим карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - 1,4 % в Північному регіоні, 2,1 % в Південному регіоні, 0,6 % в Центральному регіоні, від 2,8 до 5,6 % в Західному регіоні, від 0 до 2,2 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - 2,9 % в Північному регіоні, 2,8 % в Південному регіоні, від 0 до 1,6 % в Центральному регіоні, 5,6 % в Західному регіоні, від 0 до 2,8 % в Східному регіоні.

Частота ураження іклів верхньої щелепи середнім карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - 1,4 % в Північному регіоні, від 0 до 4,2 % в Південному регіоні, від 1,2 до 1,8 % в Центральному регіоні, 2,8 % в Західному регіоні, 4,4 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - 0 % в Північному регіоні, від 5,5 до 13,9 % в Південному регіоні, від 3,1 до 6,2 % в Центральному регіоні, 5,6 % в Західному регіоні, від 2,8 до 5,6 % в Східному регіоні. Частота ураження іклів нижньої щелепи середнім карієсом складає: за даними стоматологічного обстеження - 0 % в Північному регіоні, 0 % в Південному регіоні, 0 % в Центральному регіоні, від 0 до 1,4 % в Західному регіоні, 0 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - 0 % в Північному регіоні, 0 % в Південному регіоні, від 0 до 3,1 % в Центральному регіоні, від 0 до 5,5 % в Західному регіоні, 0 % в Східному регіоні.

Частота ураження іклів верхньої й нижньої щелеп глибоким карієсом складає за даними як стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії - 0 % в усіх регіонах.

Частота відсутності ураження карієсом іклів верхньої

щелепи складає: за даними стоматологічного обстеження - від 93,0 до 97,2 % в Північному регіоні, від 83,0 до 93,6 % в Південному регіоні, від 95,1 до 95,8 % в Центральному регіоні, від 93,0 до 95,8 % в Західному регіоні, від 86,7 до 93,3 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - від 94,3 до 100 % в Північному регіоні, від 77,8 до 88,9 % в Південному регіоні, від 89,0 до 93,8 % в Центральному регіоні, 91,7 % в Західному регіоні, від 86,1 до 91,7 % в Східному регіоні. Частота *відсутності ураження карієсом іклів нижньої щелепи* складає: за даними стоматологічного обстеження - 98,6 % в Північному регіоні, 97,9 % в Південному регіоні, 99,4 % в Центральному регіоні, від 93,0 до 97,2 % в Західному регіоні, від 97,8 до 100 % в Східному регіоні; за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії - 97,1 % в Північному регіоні, 97,2 % в Південному регіоні, від 96,9 до 98,4 % в Центральному регіоні, від 88,9 до 94,4 % в Західному регіоні, від 97,2 до 100 % в Східному регіоні.

Таким чином *частота ураження іклів верхньої щелепи: поверхневим карієсом за даними як стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії* має найвищі значення в Східному (в середньому відповідно 5,6 та 6,9 %) й Південному (відповідно 9,6 та 7,0 %) регіонах, а найменші - в Західному (відповідно 2,8 та 2,7 %), Центральному (відповідно 3,1 та 3,9 %) та в Північному (відповідно 3,5 та 2,9 %) регіонах; *середнім карієсом за даними стоматологічного обстеження* має найвищі значення в Східному регіоні (4,4 %), а найменші - в Північному (1,4 %) й Центральному (1,5 %) регіонах; *середнім карієсом за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії* - найвищі значення в Південному регіоні (9,7 %), а найменші - в Північному регіоні (0 %); *відсутність ураження карієсом іклів верхньої щелепи за даними як стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії* має найвищі значення в Західному (відповідно 94,4 та 91,7 %), Центральному (відповідно 95,5 та 91,4 %) й Північному (відповідно 95,1 та 97,2 %) регіонах, а найменші - в Східному (відповідно 90,0 та 88,9 %) та в Південному (відповідно 88,3 та 83,4 %) регіонах.

Частота *ураження іклів нижньої щелепи, за даними як стоматологічного обстеження, так і конусно-променевої комп'ютерної томографії: поверхневим карієсом* має найвищі значення в Західному регіоні (в середньому відповідно 4,2 та 5,6 %), а найменші - в Центральному (відповідно 0,6 та 0,8 %) й Східному (відповідно 1,1 та 1,4 %) регіонах; *середнім карієсом* має найвищі значення в Західному регіоні (відповідно 0,7 та 2,8 %), а найменші - в Північному, Південному й Східному (відповідно 0 та 0 %) регіонах; *відсутність ураження карієсом іклів нижньої щелепи* має найвищі значення в Центральному регіоні (відповідно 99,4 та 97,7 %), а найменші - в Західному регіоні (відповідно 95,1 та 91,7 %).

При *співставленні частоти ураження іклів* між різними регіонами за даними стоматологічного обстеження

встановлені наступні статистично значущі, або тенденції розбіжностей: *на верхній щелепі* - переважно менші значення частоти поверхневого карієсу в Центральному, ніж у Південному й Східному регіонах та більші значення частоти відсутності карієсу в Центральному й Північному, ніж у Південному й Східному регіонах; *на нижній щелепі* - менші значення частоти поверхневого карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні та, лише для 33-го зуба, більші значення частоти відсутності карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні.

При *співставленні частоти ураження іклів* між різними регіонами за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії встановлені наступні статистично значущі, або тенденції розбіжностей: *на верхній щелепі* - для 13-го зуба, більші значення частоти поверхневого карієсу в Східному, ніж у Північному регіоні та більші значення частоти відсутності карієсу в Північному, ніж у Південному й Східному регіонах, а для 23-го зуба, більші значення частоти середнього карієсу в Південному, ніж у Північному регіоні, та, навпаки, менші значення частоти відсутності карієсу в Південному, ніж у Північному регіоні; *на нижній щелепі* - менші значення частоти поверхневого (для 43-го зуба) та середнього (для 33-го зуба) карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні та, лише для 33-го зуба, більші значення частоти відсутності карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні. Крім того, на верхній щелепі для 23-го зуба за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії встановлено більші значення частоти середнього карієсу в Центральному регіоні, ніж при стоматологічному обстеженні.

Рядом дослідників визначено, що конусно-променева комп'ютерна томографія є суттєвим доповненням до загальної стоматологічної програми з визначення рівня ураження карієсом фронтальних зубів [Эдвина, Кидд, 2009; Хидирбегешвили, 2010; Чибисова, 2010; Mah, Alexandroni, 2010]. Особливо це стосується невеликих ділянок карієса в ділянці шийок та на язикових поверхнях іклів і різців, випадків тісного розташування їх коронок, які можуть залишатись непоміченими при стоматологічному та стандартному рентгенологічному обстеженні та спотворювати реальну картину рівня ураження карієсом зазначених груп зубів [Чибисова, 2010; Леман, Хельвіг, 2011; Алешина і др., 2013; Рогацкин, Хейгетян, 2013].

П.А. Леус [1977], вивчаючи ступені стійкості до карієсу різних груп зубів, встановив, що залучення до каріозного процесу окрім молярів і премолярів центральних і бічних різців (IV група стійкості зубів до карієсу за класифікацією П.А. Леуса) може свідчити про низький рівень карієсорезистентності зубів.

У результаті дослідження В.Б. Недосеко [1988] встановлена залежність резистентності зубів від чинників, які впливають на їх формування вже у внутрішньоутробному періоді. Одні зуби закладаються в період внутрішньоутробного розвитку (різці, ікла, перший моляр), інші - після народження (другий й третій моляр, пре-

ляри). Внаслідок цього одні зуби порівняно з іншими мають більш сприятливі умови для формування резистентної емалі [Broffitt, Warren, Levy, 2007]. Власне, різці й ікла, гістогенез яких проходить у період внутрішньо-утробного розвитку, знаходяться під захистом материнського організму. Саме в цей період найбільше проявляється вплив генетичного кодування у структурних формуваннях зубів, коли вплив зовнішніх несприятливих чинників мінімальний [Selwitz, Ismail, Pitts, 2007].

М.Л. Глікман [1978] встановив популяційне різноманіття клінічної картини карієсного ураження та чітко виражені індивідуальні кількісні ознаки зазначеної патології. Визначено, що спадковість впливає як на резистентність зубів до карієсного процесу, так і на їх схильність до карієсу.

У нашому дослідженні отримано відмінності цифрових значень частот ураження іклів і різців серед чоловіків із різних етно-територіальних регіонів. Враховуючи те, що досліджувані у нашій вибірці були майже однорідними щодо медичних й соціально-середовищних факторів виникнення карієсу, можна припустити, що різна мінералізація тканин різців і іклів на індивідуальному рівні та різна частота ураження зазначених груп зубів на популяційному рівні у значній мірі зумовлені відповідно генетичною схильністю до даної патології та змінами частот зустрічальності генотипів, властивих певному регіону.

Висновки та перспективи подальших розробок.

1. Частота ураження різців та іклів поверхневим карієсом на верхній щелепі має вищі значення (в середньому для різців від 6,9 % до 13,3 %, а для іклів від 2,7 % до 9,6 %, причому, дещо вищі значення встановлені за даними стоматологічного обстеження) ніж на нижній щелепі (в середньому для різців від 0 % до 5,6 %, а для іклів від 0,6 % до 5,6 %, причому дещо вищі значення встановлені за даними комп'ютерної томографії).

2. Частота ураження різців та іклів середнім карієсом на верхній щелепі має вищі значення (в середньому для різців від 0 до 9,3 %, а для іклів 0 до 9,7 %, причому, значно вищі значення встановлені за даними комп'ютерної томографії), ніж на нижній щелепі (в середньому для різців та іклів від 0 до 2,8 %, причому, дещо вищі значення встановлені за даними комп'ютерної томографії).

3. Частота відсутності ураження карієсом різців та іклів на нижній щелепі має вищі значення (в середньому для різців від 92,7 % до 98,9 %, а для іклів від 91,7 % до 99,4 %, причому, дещо вищі значення встановлені за даними стоматологічного обстеження), ніж на верхній щелепі (в середньому для різців від 80,0 % до 90,3 %, а для іклів від 83,4 % до 97,2 %, причому дещо вищі значення також встановлені за даними стоматологічного обстеження).

4. При співставленні частоти ураження зубів між

різними регіонами встановлені наступні статистично значущі, або тенденції розбіжностей:

різці на верхній щелепі - за даними стоматологічного обстеження поодинокі менші значення частоти поверхневого карієсу в Західному, ніж у Північному, Південному й Східному регіонах та, лише для 21-го зуба, більша частота відсутності карієсу в Західному, ніж у Північному й Південному регіонах; за даними комп'ютерної томографії поодинокі менші значення частоти середнього карієсу в Східному, ніж у Північному, Південному й Центральному регіонах та, лише для 21-го зуба, більша частота відсутності карієсу в Східному й Західному, ніж у Північному регіоні;

ікла на верхній щелепі - за даними стоматологічного обстеження переважно менша частота поверхневого карієсу в Центральному, ніж у Південному й Східному регіонах та більша частота відсутності карієсу в Центральному й Північному, ніж у Південному й Східному регіонах; за даними комп'ютерної томографії для 13-го зуба, більша частота поверхневого карієсу в Східному, ніж у Північному регіоні та більша частота відсутності карієсу в Північному, ніж у Південному й Східному регіонах, а для 23-го зуба, більша частота середнього карієсу в Південному, ніж у Північному регіоні, та, навпаки, менша частота відсутності карієсу в Південному, ніж у Північному регіоні;

різці на нижній щелепі - за даними стоматологічного обстеження лише для 42-го зуба більша частота поверхневого карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні та, навпаки, менша частота відсутності карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні; за даними комп'ютерної томографії лише для 42-го зуба більша частота поверхневого карієсу в Західному, ніж у Центральному й Східному регіонах та, навпаки, менша частота відсутності карієсу в Західному, ніж у Центральному й Східному регіонах, а також для 31-го та 32-го зубів більша частота середнього карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні та, лише для 32-го зуба, менша частота відсутності карієсу в Західному, ніж у Центральному регіоні.

ікла на нижній щелепі - за даними стоматологічного обстеження менша частота поверхневого карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні та, лише для 33-го зуба, більша частота відсутності карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні; за даними комп'ютерної томографії менша частота поверхневого (для 43-го зуба) та середнього (для 33-го зуба) карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні та, лише для 33-го зуба, більша частота відсутності карієсу в Центральному, ніж у Західному регіоні.

6. За даними комп'ютерної томографії на верхній щелепі (за винятком 12-го зуба) встановлено більші значення частоти середнього карієсу різців в Центральному регіоні та для 21-го зуба в Північному регіоні, а також лише для 23-го зуба більші значення частоти середнього карієсу іклів, ніж при стоматологічному об-

стеженні.

Проведена оцінка рівня захворюваності зубів у соматично здорових чоловіків дозволить прогнозувати ризик і рівень популяційної захворюваності зубів у

різних регіонах України, що, в свою чергу, дозволить своєчасно сформувати диспансерні групи з виникнення цієї патології та проводити відповідні профілактичні заходи.

Список літератури

- Беляев Е.В. Оцінка гігієнічного статусу порожнини рота у соматично здорових міських мешканців юнацького віку Подільського регіону України / Е. В. Беляев, О. В. Шакірова // Сучасний стан і актуальні проблеми ортопедичної стоматології: мат. міжнар. наук.-практ. конф. - Івано-Франківськ, 2005. - С. 4-5.
- Борисенко А.В. Кариес зубов: практическое руководство / А. В. Борисенко. - К. : Книга плюс, 2009. - 344 с.
- Буртова Ю. О. Оптимізація системи організації надання стоматологічної допомоги військовослужбовцям Збройних Сил України в сучасних умовах: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. О. Буртова. - Київ, 2007. - 26 с.
- Географічна енциклопедія України. - К. : Укр. енциклопедія, 1993. - Т. 3. - 305 с.
- Гігієнічна скринінг-оцінка впровадження здоров'яформуючих інновацій у загальноосвітніх навчальних закладах / Г. М. Даниленко, Л. Д. Покроєва, І. С. Кратенко [та ін.]. - Харків, 2006. - 76 с.
- Гликман М. Л. Роль наследственности в этиологии кариеса зубов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Л. Гликман. - М., 1978. - 18 с.
- Косенко К. Н. Стратегия профилактики основных стоматологических заболеваний с учетом их эпидемиологической и биологической особенностей Украины / К. Н. Косенко, О. В. Деньга // Вісник стоматологі. - 2009. - № 4. - С. 24 - 25.
- Леман К. Основы терапевтической стоматологии / К. Леман, Э. Хельвиг; под ред. С. И. Абакарова; пер. с нем. - Львов: ГалДент, 2011. - 262 с.
- Леонтьев В. К. Роль эпохального процесса редукции зубо-челюстной системы человека в развитии основных стоматологических заболеваний: материалы научно-практической конференции Центрального Федерального округа Российской Федерации с международным участием / В. К. Леонтьев; под ред. М. Н. Калинин, Б. Н. Давыдова, О. А. Гавриловой, К. Б. Баканова. - Тверь, 2013. - С. 125 - 129.
- Леус П. А. Клинико-экспериментальное исследование патогенеза, патогенетической консервативной терапии и профилактики кариеса зубов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П. А. Леус. - М., 1977. - 30 с.
- Недосеко В. Б. Резистентность в проблеме кариеса: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук / В. Б. Недосеко. - М., 1988. - 41 с.
- Окушко В. Р. Акцелерация физического развития и кариес зубов / В. Р. Окушко // Новое в стоматологии. - 2002. - № 5. - С. 7 - 9.
- Особливості ураженості карієсом окремих груп зубів та їх поверхонь у практично здорових підлітків Подільського регіону України при різних рівнях інтенсивності карієсу зубів / І. В. Гунас, І. В. Руда, І. Д. Кухар [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology - 2005. - № 4 - С. 77 - 81.
- Отдаленные результаты лечения зубов с клиническими дефектами / Н. Ф. Алешина, Т. Н. Радышевская, Л. И. Рукавишникава, Н. В. Питерская // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2013. - № 1. - С. 42 - 45.
- Рогацкин Д. В. Лучевая диагностика проксимального кариеса / Д. В. Рогацкин, А. В. Хейгетян // Институт стоматологии. - 2013. - № 3. - С. 48 - 50.
- Руда І. В. Частота ураженості карієсом фронтальних груп зубів у практично здорових міських підлітків у залежності від віку і статі / І. В. Руда // Вісник Вінницького національного медичного університету - 2013. - Т. 17, № 1. - С. 118 - 121.
- Хидирбегешвили О. Э. Современная кариеология / О. Э. Хидирбегешвили. - М. : Медицина, 2010. - 240 с.
- Чибисова М. А. Алгоритмы обследования пациентов при применении дентальной объемной томографии в амбулаторной стоматологической практике / М. А. Чибисова // Dental Market. - 2010. - Р. 76 - 78.
- Шінкарук-Диковицька М. М. Медико-соціальні фактори умов життя соматично здорових чоловіків із різних природних та адміністративних регіонів України / М. М. Шінкарук-Диковицька // Biomedical and biosocial anthropology. - 2012. - № 19. - С. 248 - 254.
- Шінкарук-Диковицька М. М. Показники використання засобів догляду порожнини рота соматично здорових чоловіків із різних регіонів України / М. М. Шінкарук-Диковицька // Український медичний альманах. - 2012. - Т. 15, № 5. - С. 164 - 169.
- Шінкарук-Диковицька М. М. Показники суб'єктивної оцінки стану тканин пародонту в соматично здорових чоловіків із різних регіонів України / М. М. Шінкарук-Диковицька // Український медичний альманах. - 2012. - Т. 15, № 6. - С. 184 - 187.
- Эдвина А. М. Кидд Кариес зубов / Эдвина А. М. Кидд; под ред. В. Иванов, Е. Иванова; пер. с англ. - М. : "ГЭОТАР-Медиа", 2009. - 176 с.
- Broffitt B.A. Dental caries and childhood obesity: roles of diet and socioeconomic status / B. A. Broffitt, J. J. Warren, S. M. Levy // Community Dent Oral Epidemiol. - 2007. - № 5. - P. 449 - 458.
- Mah J. K. Cone Beam Computed Tomography in the Management of Impacted Canines / J. K. Mah, S. Alexandroni // Seminars in Orthodontics. - 2010. - V. 16, № 3. - P. 199 - 204.
- Selwitz R. H. Dental caries / R. H. Selwitz, A. I. Ismail, N. B. Pitts // Lancet. - 2007. - № 3. - P. 51 - 59.

Шінкарук-Диковицька М. М.

ЧАСТОТА ПОВРЕЖДЕНИЯ КАРИЕСОМ РЕЗЦОВ И КЛЫКОВ У СОМАТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН ИЗ РАЗНЫХ ЭТНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ РЕГИОНОВ УКРАИНЫ ПО ДАННЫМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Резюме. Установлено, что у соматически здоровых мужчин из разных регионов Украины частота поражения резцов и клыков поверхностным и средним кариесом на верхней челюсти имеет более высокие значения, нежели на нижней челюсти, а частота отсутствия поражения кариесом резцов и клыков, наоборот, на нижней челюсти имеет более высокие значения, нежели на верхней. Выраженные различия между частотой поражения резцов и клыков установлены лишь для поверхностного кариеса на верхней челюсти (в среднем для резцов от 6,9 % до 13,3 %, а для клыков от 2,7 % до 9,6 %) и частоты отсутствия поражения кариесом на верхней челюсти (в среднем для резцов от 80,0 % до 90,3 %, а для клыков от 83,4 % до 97,2 %). Между представителями разных регионов Украины установлены выраженные различия при сопоставлении частоты поражения зубов кариесом как за результатами стоматологического обследования, так и конусно-лучевой компьютерной томографии. Наиболее часто различия установлены: для резцов на верхней челюсти между представите-

лями Західного і Північного з Південним, а також Східного і Північного регіонів; для різців на нижній щелепі - між представниками Західного і Центрального з Східними регіонами; для клівів на верхній щелепі - між представниками Південного і Північного, Центрального і Східного, а також Східного і Північного регіонів; для клівів на нижній щелепі - між представниками Центрального і Західного регіонів.

Ключевые слова: кариес, соматически здоровые мужчины, разные регионы Украины, стоматологическое обследование, компьютерная томография.

Shinkaruk-Dykovytska M.M.

FREQUENCY OF CARIES INCISORS AND CANINES IN SOMATIC HEALTHY MEN FROM DIFFERENT ETHNO-TERRITORIAL REGIONS OF UKRAINE ACCORDING TO DENTAL EXAMINATION AND CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

Summary. Established that in somatically healthy men from different regions of Ukraine frequency of lesions incisors and canines by surface and the average caries on the upper jaw has a higher value than the lower jaw, and the frequency of absence of caries of incisors and canines, conversely, on the lower jaw has a higher value than at the upper. Marked differences between the frequency of lesions of incisors and canines established only for superficial caries in the upper jaw (the average for cutters from 6,9% to 13,3%, and for canines from 2,7% to 9,6%) and the absence of lesion frequency caries on the upper jaw (the average for cutters from 80,0% to 90,3%, and 83,4% of canines to 97,2%). Between different regions of Ukraine established pronounced differences when comparing the frequency of dental caries lesions according to a dental examination as well as cone-beam computed tomography. The most common differences established: for incisors in the upper jaw between the West and the North, South and East and Northern regions; for mandibular incisors - between Western and Central, Eastern regions; for canines in the upper jaw - between South and North, Central and Eastern, Eastern and Northern regions; for mandibular canines - between the Central and Western regions.

Key words: caries, somatically healthy men, different regions of Ukraine, dental examination, computed tomography.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2014 р.

Шінкарук-Диковицька Марія Михайлівна - к. мед. н., доцент, доцент кафедри стоматології дитячого віку Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 878-00-08

© Барінов Е.Ф., Кравченко А.М., Твердохліб Т.О.

УДК:616.61 -002.3 -007.271 -036.12 -092: 616.155.2 -021.5

Барінов Е.Ф., Кравченко А.М., Твердохліб Т.О.

Донецький національний медичний університет (ДонНМУ), кафедра гістології цитології та ембріології (пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, Україна, 83003)

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ: РЕАКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ

Резюме. Консервативне лікування за умов хронічного обструктивного пієлонефриту (ХОПН) може впливати на функціональну активність лейкоцитів, проте як при цьому змінюється статус тромбоцитів і чи впливає цей фактор на розвиток хронічного запалення не відомо. Мета даного дослідження - з'ясувати роль тромбоцитів в патогенезі ХОПН. У дослідженні використовували периферичну венозну кров 52 пацієнтів з ХОПН, отриману на момент надходження в стаціонар до початку лікування. Для оцінки функціонального статусу тромбоцитів *in vitro* використовували: адреналін, АДФ, серотонін, фактор активації тромбоцитів (ФАТ) в дозі EC50 і субпорогових концентраціях. Дослідження агрегації тромбоцитів (АТц) проводили на агрегометрі фірми Chrono - Log (США). Вперше встановлено, що у пацієнтів з ХОПН реакція тромбоцитів змінюється не тільки на адреналін, а й на інші агоністи (АДФ, ФАТ і СТ), що дозволяє розглядати феномен гіпо- та гіперреактивності тромбоцитів. Причинами гіпореактивності тромбоцитів на момент госпіталізації пацієнтів з ХОПН може бути зниження чутливості α_2 -адренорецепторів та інгібування ЦОГ-1, що пов'язане з прийомом протизапальних препаратів. Функціональний фенотип тромбоцитів з низькою реактивністю бере участь у реалізації фаз ремісії та рецидиву хронічного обструктивного пієлонефриту.

Ключові слова: реактивність тромбоцитів, патогенез, хронічний обструктивний пієлонефрит.

Вступ

Хронічний обструктивний пієлонефрит (ХОПН) характеризується наявністю фаз ремісії (латентного перебігу) і рецидиву захворювання (розвиток гострого запалення). Проведення консервативної терапії, що включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і антибіотики, для усунення або профілактики запалення спрямоване, насамперед, на пригнічення функціональної активності лейкоцитів (нейтрофілів і лімфоцитів) і обмеження контамінації сечовивідних шляхів [Yeaman, 2010]. Як при цьому впливає терапія на функціональний стан тромбоцитів менш відомо. Ймовірно, що у разі інгібування циклооксигенази (ЦОГ-1) і зниження вмісту тромбоксана (TxA2) в тромбоцитах може порушуватися їх функція. Дана гіпотеза набуває особливої актуальності у разі необхідності проведення літотрипсії, оскільки розвиток макрогематурії може вимагати встановлення стента в сечовід, що відбивається на тривалості та ефективності післяопераційного лікування. Крім того, встановлено, що тромбоцити модулюють запальну реакцію, взаємодіючи з лейкоцитами шляхом формування тромбоцит-лейкоцитарних агрегатів [Michelson et al., 2007; Michelson, Newburger 2007; Zarbock et al., 2007]. У свою чергу, тромбоцити знаходяться під впливом гуморальних стимулів, насамперед, ангіотензину 2, цитокінів та ін., здатних потенціювати ефекти аутокринних агоністів, таких як АДФ, АТФ, серотонін та ін. Можна припустити, що наявність [D'Elia, Weinrauch 2013] конкременту в місці або сечоводі періодично провокує обструкцію сечовивідних шляхів або безпосередньо стимулює аферентні ланки вегетативної нервової системи, що призводить до активації симпатно-адреналової системи (САС). Як наслідок, підвищується рівень і глюкокортикоїдів в циркулюючій крові, що могло б стимулювати відповідні рецептори на тромбоцитах і викликати зміну функціональної активності тромбоцитів і

лейкоцитів. Встановлено, що адреналін впливає на розвиток запальної реакції, причому в цьому можна углядати як пряий стимулюючий ефект на лейкоцити, так і опосередкований - через активацію тромбоцитів. Таким чином, консервативне лікування за умов ХОПН може впливати на функціональну активність лейкоцитів, проте як при цьому змінюється статус тромбоцитів і чи впливає цей фактор на розвиток хронічного запалення - це ті питання, які потребують першочергової відповіді.

Мета дослідження - з'ясувати роль тромбоцитів в патогенезі хронічного обструктивного пієлонефриту.

Матеріали та методи

У дослідженні використовували периферичну венозну кров 52 пацієнтів з ХОПН, отриману на момент їх надходження в стаціонар до початку консервативного лікування. Діагноз ХОПН був встановлений на основі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного огляду, лабораторних та додаткових досліджень. З додаткових методів дослідження використовувалися ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія з метою оцінки анатомічного статусу нирки, визначення розміру та локалізації конкременту, наявності аномалій розвитку, патологічних утворень і ускладнень. Для оцінки функціонального стану нирок проводилася екскреторна урографія. Діагноз фази загострення ХОПН був заснований на присутності, щонайменше, одного з трьох основних симптомів (лихоманка, біль в реберно-хребетному куті, інфекція сечових шляхів (ІСШ)). Критеріями запалення були - лейкоцитоз і рівень С-реактивного білка (СРБ). Лейкоцитурія або бактеріурія були допоміжними критеріями, що підтверджують наявність ІСШ. У фазі ремісії (латентного перебігу) ХОПН у пацієнтів були відсутні клінічні синдроми хронічного пієлонефриту, однак, могла зберігатися лейкоцитурія і діагностично незначу-

ща бактеріурія; в загальному аналізі крові були відсутні зміни, що характеризують гостре запалення. Аналіз крові виконувався на гемоаналізаторі ABX Pentra XL 80 - HORIBA (Франція). Для оцінки функціонального статусу тромбоцитів *in vitro* використовували адреналін (EC50 5мкМ), АДФ (ефективна концентрація, EC50 5мкМ), серотонін (СТ - EC50 10мкМ), фактор активації тромбоцитів (ФАТ EC50 150 мкМ). У роботі також були використані субпорогові концентрації агоністів, які в контрольній групі (здорові донори) викликали агрегацію тромбоцитів, що не перевищувала 10%. Для ФАТ EC10 склала 30 мкМ, АДФ - 0,5 мкМ і - 0,1 мкМ. Модулюючу роль в активації тромбоцитів аналізували при їх спільній інкубації з адреналіном і кожним з агоністів (АДФ, ФАТ). Умови активації і інгібування ЦОГ- 1 в тромбоцитах відтворювалися додаванням до суспензії тромбоцитів відповідно арахідонової кислоти (500 мкг) і аспірину (500 мкМ). Дослідження агрегації тромбоцитів (АТ) проводили на агрегометрі фірми Chrono - Log (США). Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакета Med Stat.

Результати. Обговорення

Адренореактивність тромбоцитів за умов ХОПН

У здорових осіб агрегація тромбоцитів (АТц) на вплив EC50 (5,0 мкМ) склала $47,5 \pm 3,8\%$, тоді як у пацієнтів з ХОПН на етапі госпіталізації реєструвалася варіабельність відповіді тромбоцитів на EC50. З 52-х обстежених пацієнтів низька реакція тромбоцитів на адреналін (менше 45%) зареєстрована у 31 (59,6%) пацієнта - гіпоадренореактивна група, у 18 (34,6%) - висока реакція тромбоцитів (55% і більше) - гіперадренореактивна група. Стандартна реакція, що відповідає величині агрегації тромбоцитів у відповідь на індукцію адреналіном (EC50) у здорових осіб виявлена всього в 3-х випадках (5,8%) - нормадренореактивна група. Отже, у пацієнтів з ХОПН можлива зміна $\alpha 2$ -адренореактивності тромбоцитів, при цьому гіпоадренореактивність тромбоцитів зустрічається частіше, ніж гіперадренореактивність.

Звертає на себе увагу, що в рамках кожної з обстежених груп пацієнтів реакція тромбоцитів на АДФ, ФАТ і серотонін за спрямованістю зміни АТц (знижена або підвищена) ідентична такій, хоча і відрізняється за амплітудою (табл. 1). Так, в гіпоадренореактивній групі відповідь тромбоцитів на EC50 АДФ відповідає такій на адреналін, тоді як реакція на EC50 ФАТ і серотоніну - менше ніж на адреналін, відповідно на 24,4% ($p > 0,05$) і 2,3 рази ($p < 0,001$). У гіперадренореактивній групі пацієнтів реакція тромбоцитів на досліджувані агоністи була вище встановленого рівня (55%), а відтворений

ефект можна представити таким чином: АТ Адреналін = АТ СТ > АТАДФ = АТФАТ

Таким чином, за умов ХОПН реакція тромбоцитів змінюється не тільки на адреналін, а й на інші агоністи (АДФ, ФАТ і СТ), що дозволяє розглядати феномен гіпо- та гіперреактивності тромбоцитів.

Можливі причини гіпоадренореактивності тромбоцитів

За умов наявності низької відповіді тромбоцитів на адреналін можна припустити, що у даного контингенту пацієнтів із ХОПН має місце активація САС, підвищується рівень катехоламінів і відбувається десенситизація $\alpha 2$ - адренорецепторів та/або має місце інгібування ділянок сигнальної системи, що включає $\alpha 2$ -адренорецептор -Gi білок - ФІ-3К (фосфоінозитол-3 кіназа). У цьому контексті, зниження реакції тромбоцитів на АДФ, вкладається в цю гіпотезу, оскільки сигнал із P2Y12 - рецептора реалізується через ту ж ділянку сигнальної системи, яку використовує адреналін, тобто можливе порушення синергізму взаємодії пуринових рецепторів (P2Y1 і P2Y12). Однак, пояснити низьку відповідь тромбоцитів на ФАТ і СТ - значно складніше, оскільки індукована агрегація цих агоністів здійснюється виключно через Gq - фосфоліпазу С. Враховуючи що пацієнти із ХОПН періодично приймають НСПЗП, а на момент госпіталізації за наявності гострої ниркової кольки частина з них використовувала НСПЗП, можна пов'язати феномен гіпореактивності тромбоцитів на всі зазначені агоністи із блокадою ЦОГ-1 і інгібуванням продукції ТхА2. Тим більше, що ТхА2 є універсальним месенджером, який бере участь у вторинній хвилі агрегації тромбоцитів *inside out*. З метою перевірки даної гіпотези проведені дослідження *in vitro* з інгібуванням в тромбоцитах ЦОГ-1.

Результати дослідження показали, по-перше, АТц, що індукована арахідоновою кислотою в 2,3 рази нижче, ніж у контролі ($69,2 \pm 10,2\%$), і це свідчить про вихідне інгібування ЦОГ-1. По-друге, збільшення дози в інкубаційній суміші до 10,0 мкМ (EC100) посилює АТц, однак відтворений ефект значно нижче, ніж у контрольній групі ($97,6 \pm 4,1\%$). Даний факт відображає зниження чутливості $\alpha 2$ -адренорецепторів у пацієнтів із ХОПН на момент госпіталізації. Попереднє інгібування ЦОГ-1 аспірином не знижує агрегацію тромбоцитів, індуковану високими дозами (EC100), а значить ефект відтворений високою концентрацією не пов'язаний із продукцією ТхА2. По-третє, попереднє інгібування ЦОГ-1 не впливає на агрегацію тромбоцитів, індуковану пороговою дозою EC50 АДФ. Ймовірно, однією з причин зниженої реакції тромбоцитів на АДФ також є низька

Таблиця 1. Агрегація тромбоцитів *in vitro* при інкубації з агоністами в концентрації EC50 у пацієнтів з ХОПН.

Групи пацієнтів	Адреналін (5,0 мкМ)	АДФ (5,0 мкМ)	ФАТ (150 мкМ)	СТ (10мкМ)
АТц-менше 45% (n= 31)	$23,8 \pm 1,9$	$27,0 \pm 2,5$	$18,0 \pm 3,0$	$10,5 \pm 1,3$
АТц-більше 55% (n= 18)	$79,7 \pm 4,3^{***}$	$70 \pm 6,4^{***}$	$72,9 \pm 14,0^{***}$	$86,2 \pm 12,7^{***}$

Примітка. *** - $p < 0,001$ - вірогідність розбіжностей між групами.

Таблиця 2. Вплив інгібування ЦОГ-1 на агрегацію тромбоцитів за умов ХОПН.

№ дослідження	Умови інкубації	АТц, %
1.	арахідонова кислота (500 мкг/мл)	30,2±3,0
2.	адреналін (5,0 мкМ)	23,8±2,0
3.	адреналін (10,0 мкМ)	43,4±1,13 *p2-3<0,001
4	аспірин (500мкМ)+адреналін(10,0 мкМ)	40,6±2,0 *p3-4>0,1
5	АДФ (5 мкМ)	28,0±2,0
6.	аспірин (500мкМ)+АДФ(5,0 мкМ)	26,8±1,8 *p5-6>0,1

Примітка. * - вірогідність розбіжностей між відповідними дослідженнями.

Таблиця 3. Характеристика пацієнтів із ХОПН.

Показники	Фенотип гіпоадренореактивних тромбоцитів	
	Фаза ремісії ХОПН	Фаза рецидиву ХОПН
Вік	57±4,3	60,9±3,2
Локалізація конкременту в мисці: кількість спостережень - розмір конкременту, мм	7 31,8±9,5	5 54,0±41,0
Локалізація конкременту в сечоводі: кількість спостережень - розмір конкременту, мм	10 16,2±1,7	12 12,5±4,8
Кількість лейкоцитів, Г/л	6,8±0,3	11,25±0,38***
Кількість сегментоядерних нейтрофілів, %	59,0±6,1	74,0±4,3***
Кількість палочкоядерних нейтрофілів, %	1,0±0,23	3,0±0,6 **
Кількість лімфоцитів, %	30,2±1,8	15,75±1,4***
Кількість моноцитів, %	4,73±0,40	5,76±0,69
Кількість еозинофілів, %	2,0±0,44	1,0±0,19**
ШЗЕ, мм/год	7,5±2,3	11,0±4,0*
Еритроцити, Т/л	4,4±0,09	4,67±0,06*
Гемоглобін, г/л	143,4±2,81	145,6±2,53
Глюкоза, ммоль/л	5,95±0,42	6,0±1,5
Креатинін, мкмоль/л	113,9±5,9	104,5±7,2
Сечовина, ммоль/л	5,75±0,54	5,54±0,77
Білок сечі, г/л	0,066±0,041	0,049±0,015

Примітки: * - вірогідність розбіжностей між фазами ХОПН на рівні p<0,05, ** - p<0,01; *** - p<0,001.

вихідна активність ЦОГ-1 на момент госпіталізації пацієнтів. Таким чином, причинами гіпореактивності тромбоцитів на момент госпіталізації пацієнтів із ХОПН може бути зниження чутливості α2-адренорецепторів та інгібування ЦОГ-1, що пов'язане з прийомом НСПЗП.

Наступне питання дослідження - чи відрізняються

основні індикатори запалення фаз ремісії та рецидиву при десенситизації α2-адренорецептора і інгібуванні продукції ТхА2 в тромбоцитах за умов ХОПН.

Індикатори запалення в фазах ремісії і рецидиву при гіпореактивності тромбоцитів

У групі з гіпоадренореактивністю тромбоцитів виділяються дві приблизно однакові за чисельністю підгрупи пацієнтів, що знаходяться у фазах рецидиву і ремісії. Кількість лейкоцитів у периферичній крові (95% ДІ 6,2 - 7,3Г/л), сегментоядерних нейтрофілів (95% ДІ 51% - 67%) і швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ, 95% ДІ 6,0 - 15,0 мм/год.) знаходилися в межах референтних значень "норми". При цьому кількість лейкоцитів досягла в I і III квартилях відповідно 6,1Г/л і 7,4Г/л, а ШОЕ - 5,5мм/год. і 15,5мм/год. У 14 пацієнтів (45,2%) цієї групи, мав місце рецидив ХОПН, при цьому кількість лейкоцитів крові перевищувала значення в групі із ремісією на 65,4% (p<0,001), сегментоядерних нейтрофілів на 25,4% (p<0,001), а ШОЕ на 46,7% (p = 0,014). Кількість лейкоцитів в I і III квартилях - відповідно 10,5Г/л і 12,5Г/л, нейтрофілів 66% і 77%, ШОЕ відповідно 10мм/год. і 26мм/год. Отже, при гіпоадренореактивності тромбоцитів у пацієнтів з ХОПН можлива наявність фази ремісії або фази рецидиву.

Відомо, що тромбоцити індукують запалення шляхом стимуляції лейкоцитів [Cerletti et al., 2010]. Чи означає це, що функціональний фенотип тромбоцитів з низькою реактивністю не впливає на реалізацію фаз ремісії та рецидиву за умов ХОПН?

Роль гіпореактивних тромбоцитів у патогенезі ХОПН

При гіпореактивності тромбоцитів фаза ремісії у пацієнтів із ХОПН представлена віковим діапазоном від 24 років до 81 року (95% ДІ 55 - 67 років). У 7 випадках (41,2%) конкремент розташовувався в мисці і у 10 (58,8%) - у сечоводі (табл. 3). Загальна кількість лейкоцитів, вміст гранулоцитів і агранулоцитів в крові, а також рівень основних біохімічних показників знаходилися в референтному діапазоні норми. Проте, наявність зв'язку (r= 0,739; p<0,03) між розміром конкременту і кількістю лімфоцитів в крові відображає причину підтримки хронічного запалення, маркером якого є кількість лімфоцитів. Показово, що рівень СРБ (більше 6,0 мг/л) виявлено у 4 (23,5%) пацієнтів, ШЗЕ (вище 20 мм/год.) у 5 (29,4%) хворих і лихоманка у 6 пацієнтів (35,3%). У сечі вміст лейкоцитів перебував на рівні 8,0±2,4 в полі зору (95% ДІ 4 і 12 п/з), а кількість незмінених еритроцитів в сечі склала 8,57±3,2 п/з (95% ДІ 0,64 і 16,51 п/з). Розмір конкременту корелює з реакцією тромбоцитів на адреналін і, що найбільш важливо, з реакцією тромбоцитів на субпорогову концентрацію (r=0,800; p<0,03). Такий індикатор запалення як ШЗЕ був пов'язаний (r=0,829; p=0,03) з функціональним станом тромбоцитів, який відтворюється при одночасній дії субпорогових концентрацій (0,1 мкМ) і АДФ (0,5 мкМ). Можна припустити, що в разі сумарної ефективності гуморального фактора і паракринного агоністу тромбо-

цитів, яким є АДФ, тромбоцити можуть виступати в ролі триггера гострої запальної реакції (рецидив ХОПН). Підтвердженням спроможності цього механізму може бути наявність сильного зв'язку між функціональним станом тромбоцитів, яке регулюється субпороговою дозою, і кількістю нейтрофілів у периферичній крові ($r=0,964$; $p=0,006$). Обмежують цю реакцію в фазу ремісії, ймовірно, самі нейтрофіли оскільки відповідь тромбоцитів на субпорогову дозу ФАТ, який секретується нейтрофілами, пов'язана із рівнем ШЗЕ ($r= -0,726$; $p=0,01$). Сильний негативний зв'язок між кількістю нейтрофілів і лімфоцитів ($r= -0,755$; $p<0,001$), а також - нейтрофілів і еозинофілів ($r= -0,572$; $p<0,04$) відображає можливі механізми обмеження гострого запалення в фазу ремісії шляхом кооперації нейтрофілів - лімфоцитів - еозинофілів.

При гіпореактивності тромбоцитів у фазу рецидиву ХОПН - середній вік пацієнтів склав $60,9\pm 3,2$ роки, мінімальний вік - 35 років, максимальний - сягав 85 років (95% ДІ 51,2 - 67,7 роки). Статистично значимої вікової різниці між групами пацієнтів з лейкоцитозом і без лейкоцитозу не виявлено. Конкремент розташовувався переважно у сечоводі (9 випадків; 64,3%). Кількість лейкоцитів у крові перевищував верхню межу референтних значень (95% 10,6 - 12,4 Г/л) і було на 65,4% ($p<0,001$) більше, ніж у 1-й групі. Звертає на себе увагу нейтрофілоцитоз $74,0\pm 1,4\%$ (95% ДІ 68 - 76%). Кількість нейтрофілів в крові на 22,1% вище, ніж в 1-й групі ($p<0,001$), тоді як вміст лімфоцитів на 47,9% ($p<0,001$) нижче (95% ДІ 11 - 21%). Більш маніфестним є відношення кількості НФ/ЛФ - 4,7; в 1-й групі величина цього показника склала - 2,0. Рівень СРБ (більше 6,0 мг/л) виявлено у 10 (71,4%) пацієнтів, ШЗЕ (вище 20 мм/год) у 6 (42,8%) хворих і лихоманка у 9 пацієнтів (64,3%). Вміст лейкоцитів в сечі (95% ДІ 10 і 30 п/з) перевищував на 87,5% ($p=0,014$) такий у пацієнтів, що знаходяться у фазі ремісії, а кількість еритроцитів (95% ДІ 15,1 і 51,7 п /зр) в 3,9 рази ($p=0,011$).

Наведені лабораторні дані вписуються в картину гострого запалення, тобто рецидиву ХОПН. Наявність нега-

тивного кореляційного зв'язку між абсолютною кількістю лімфоцитів в циркулюючій крові і реакцією тромбоцитів на субпорогову дозу ФАТ ($r= -0,786$; $p<0,001$) і EC50 АДФ ($r= -0,673$; $p<0,001$) призводить до розуміння можливості обмеження кількості лімфоцитів в результаті взаємодії НФ-Тц, при якій ФАТ, що секретується НФ стимулює Тц. Як наслідок, відбувається взаємодія Тц-Лімфоцитів і Тц-Еозинофілів ($r= 0,893$; $p<0,001$), при якій АДФ, що секретується Тц може інгібувати лімфопоез та/або запускатися апоптоз лімфоцитів і стимулювати еозинофіли. Судячи з негативної кореляції ($r= -0,750$; $p<0,001$) між кількістю нейтрофілів і лімфоцитів в периферичній крові, нейтрофіли також можуть лімітувати участь лімфоцитів у запаленні, наприклад за допомогою продукованих цитокінів. При цьому, популяція сегментоядерних нейтрофілів, у випадку зниження їх вмісту, стимулює збільшення кількості паличкоядерних форм лейкоцитів ($r= -0,770$; $p<0,001$). Не можна виключити і участь моноцитів в перемиканні фаз ХОПН. Так між змістом моноцитів і лімфоцитів в крові встановлена негативна кореляція ($r= -0,551$; $p<0,05$). Враховуючи сильну ступінь взаємозв'язку між моноцитами і ШЗЕ ($r=0,783$; $p<0,001$) висловлене вище припущення є цілком переконливим. Логічним виглядає негативна кореляція між ШЗЕ і вмістом лімфоцитів крові ($r= -0,606$; $p<0,001$) при рецидиві ХОПН. Простежується залежність між метаболізмом лімфоцитів та лімфопоезом, оскільки кореляційний зв'язок між кількістю лімфоцитів і рівнем глюкози в крові вельми значний ($r= -0,893$; $p<0,001$).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Функціональний фенотип тромбоцитів з низькою реактивністю бере участь у реалізації фаз ремісії та рецидиву хронічного обструктивного пієлонефриту.

Подальше дослідження взаємодії тромбоцитів і лейкоцитів дозволить наблизитися до розуміння механізмів, контролюючих перехід від хронічного запалення до гострої запальної реакції при сечокам'яній хворобі.

Список літератури

- Cerletti C. Platelet - Leukocyte Interactions: Multiple Links Between Inflammation, Blood Coagulation and Vascular Risk Mediterr / C. Cerletti, G. Gaetano, R. Lorenzet // J. Hematol. Infect. Dis. - 2010. - Vol. 2(3). - С. 1 - 11.
- D'Elia J. A. The autonomic nervous system and renal physiology / J. A. D'Elia, L. A. Weinrauch // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. - 2013. - Vol. 6. - P. 149 - 160.
- Michelson A. D. Platelets / Michelson A. D. - San Diego, CA: Academic Press, 2006. - 520 p.
- Michelson A. D. Platelets and leukocytes: aggregate knowledge / A. D. Michelson, P. E. Newburger // Blood. - 2007. - Vol. 110 (3). - P. 794 - 795.
- Yeaman M. R. Platelets in defense against bacterial pathogens / M. R. Yeaman / Cell Mol. Life Sci. - 2010. - Vol. 67 (4). - P. 525 - 544.
- Zarbock A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation / A. Zarbock, R. K. Polanowska-Grabowska, K. Ley // Blood Reviews. - 2007. - Vol. 21. - P. 99 - 111.

Баринів Э.Ф., Кравченко А.Н., Твердохлеб Т.А.

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА: РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

Резюме. Консервативное лечение при хроническом обструктивном пиелонефрите (ХОПН) может оказывать влияние на функциональную активность лейкоцитов, однако как при этом изменяется статус тромбоцитов и влияет ли этот фактор на развитие хронического воспаления неизвестно. Цель данного исследования - выявить функциональный статус и роль тромбоцитов в патогенезе ХОПН. В исследовании использовали периферическую венозную кровь 52 пациентов с ХОПН, полученную на момент поступления в стационар до начала лечения. Для оценки функционального статуса тромбоцитов *in vitro* использовали адреналин, АДФ, серотонин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) в дозе EC50 и субпороговой концен-

трации. Исследование агрегации тромбоцитов (АТц) проводили на агрегометре фирмы Chrono-Log (США). Впервые установлено, что у пациентов с ХОПН реакция тромбоцитов изменяется не только на адреналин, но и на другие агонисты (АДФ, ФАТ и СТ), что позволяет рассматривать феномен гипо- и гиперреактивности тромбоцитов. Причинами гипореактивности тромбоцитов на момент госпитализации пациентов с ХОПН может быть снижение чувствительности α 2-адренорецепторов и ингибирование ЦОГ-1, связанное с приемом противовоспалительных препаратов. Впервые установлено, что функциональный фенотип тромбоцитов с низкой реактивностью участвует в реализации фаз ремиссии и рецидива ХОПН.

Ключевые слова: реактивность тромбоцитов, патогенез, хронический обструктивный пиелонефрит, воспаление.

Barinov E.F., Kravchenko A.N., Tverdokhleba T.A.

PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS : PLATELETS REACTIVITY

Summary. Conservative treatment of chronic obstructive pyelonephritis (COP) might influence functional state of leukocytes, but whether it affects platelets' functional state and whether it further influences development chronic inflammation, remained unknown. The aim of the research is to evaluate the functional state of platelets and their role in COP pathogenesis. Research was carried out on peripheral blood of 52 patients with COP at the time of their admission before beginning of treatment. To evaluate platelets' functional state in vitro, the following agonists were used in EC50 and subthreshold concentration: adrenaline, ADP, serotonin, platelets' activating factor (PAF). Platelets' aggregation was performed at aggregometer Chrono-Log (USA). It was found that during COP, platelets' response is changed following not only adrenaline, but all other agonists (ADP, PAF, serotonin) stimulation, which implies existence of hypo- and hyperreactive platelets' phenotype. Among the reasons of platelets' hyporeactivity at the time of admission there might be decreased sensitivity of α 2-adrenoreceptors, COX-1 inhibition related to NSAID intake. It was found that hyporeactive platelets' phenotype participates in realization of remission and relapse phases of COP.

Key words: platelets reactivity, pathogenesis, chronic obstructive pyelonephritis.

Стаття надійшла до редакції 24.02.2014 р.

Барінов Едуард Федорович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; barinoff@dsu.edu.ua

Кравченко Артем Миколайович - аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; Kravch-art@mail.ru

Твердохліб Тетяна Олександрівна - м. н. с., кафедри гістології, цитології та ембріології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; tatjana89@mail.ru

© Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.І.

УДК: 616-001.17:616-092.19

Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.І.

ПНПУ імені К.Д. Ушинського, кафедра спеціальної педагогіки та психології (вул. Старопортофранківська, 26, м. Одеса, Україна, 65020), ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова НАМН України", відділення післяопікової патології ока (Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, Україна, 65061)

ІНДИВІДУАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРЕС - ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ПРИ ОПІКОВОМУ ПРОЦЕСІ ЯК ДЕТЕРМІНАНТИ АДАПТИВНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ

Резюме. Запропоновано критеріальну оцінку характеру клінічного перебігу опікового процесу за індексом індивідуальної стрес - імунореактивності (ІІСІР), який виявляє співвідношення показників рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксидативного натрію (нейромедіаторів збуджувачої і гальмувачої дії) і віддзеркалює стан адаптивних механізмів імунного гомеостазу. Ускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби очей було виявлено при значенні ІІСІР $\leq 0,9$, а при значенні вищезазначеного індексу більше $>0,9$ спостерігався неускладнений перебіг опікового процесу (представлена доказова база за X - критерієм спряженості Пірсона і скоринговою шкалою).

Ключові слова: індекс індивідуальної стрес - імунореактивності; клінічний перебіг опікового процесу.

Вступ

Клінічний перебіг опікового процесу і ймовірність розвитку його ускладнень залежить від індивідуальних особливостей стрес - реактивності організму на опікову травму [Чаланова, Дегтяренко, 2010].

Опікова хвороба, зокрема опіки очей тяжких степенів мають ускладнений клінічний перебіг та інвалідизуючі наслідки у вигляді різноманітних ускладнень, які потребують довготривалого медикаментозного лікування та хірургічного втручання. Актуальним напрямом клінічної патофізіології є прогнозування адаптивних

можливостей організму з метою своєчасного попередження розвитку ускладнень опікового процесу на підставі врахування індивідуальної імунореактивності хворого на опікову травму. Відомо, що при реалізації стрес-реактивності організму в умовах розвитку патологічного процесу в подальшому інваріантним є включення стрес-лімітуючих механізмів загального адаптаційного синдрому (ЗАС), які виступають протиположною відпочаткової активізації симпатико - адреналової системи (САС). Індивідуалізований характер включення ре-

гулюючих механізмів стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем організму хворого, напевно, визначає особливості клінічного перебігу будь-якого патологічного процесу, бо саме ці системи активно впливають на адаптаційні можливості імунного гомеостазу [Пшенникова, 2002].

Функціональний стан стрес - лімітуючої системи на підставі визначення індивідуальної імунореактивності організму хворих до нейромедіаторів гальмуючої дії при опіковому процесі не визначався.

Теоретико - методологічною підставою для запроваджених досліджень стало припущення, що оцінка індивідуальної імунореактивності хворого до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії, яка відбиває ступінь активації стрес - реалізуючих і стрес - лімітуючих систем організму буде мати прогностичне значення для своєчасного прогнозування характеру клінічного перебігу та наслідків опікового процесу.

Метою досліджень стало обґрунтування доцільності визначення індивідуальної стрес - імунореактивності хворого на опікову травму для прогнозування адаптивних можливостей організму та характеру клінічного перебігу опікового процесу.

Основні завдання роботи полягали у наступному:

1. Висвітлити значення адаптивних і дезадаптивних типів індивідуальної адренергічної імунореактивності організму в патогенезі опікового процесу.

2. Запропонувати спосіб прогнозування клінічного перебігу опікової хвороби на підставі визначення індивідуальної чутливості хворого до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії.

3. Провести клініко-імунологічне обстеження хворих на опіки очей тяжкого ступеня для визначення адаптивних можливостей організму та характеру клінічного перебігу опікового процесу на підставі індивідуальної оцінки стрес - імунореактивності пацієнтів.

Матеріали та методи

Клініко-імунологічні дослідження проведені у 182 хворих з опіками очей тяжких ступенів з використанням стандартних методик оцінки імунологічної реактивності організму та ступеню аутосенсibiliзації організму до антигенів тканин ока (рогівки, судинної оболонки і кришталика).

Навантажувальні тести *in vitro* для визначення індивідуальної чутливості хворих до антигенів ока, а також до нейромедіатора адреналіну проводилися за методикою "активних" Е-РОК на підставі визначення показника інверсії "активних" Т-лімфоцитів до вищевказаних агентів [Дегтяренко, 1997]. З метою визначення індивідуальних особливостей стрес - імунореактивності хворих на опікову травму очей у 32 пацієнтів досліджена індивідуальна чутливість як до нейромедіатора адреналіну (1:1000), так і до синтетичного аналога ГАМК - оксипірату натрію (1:100).

Отримані результати клініко-імунологічного обсте-

ження хворих на тяжкі опіки очей підлягали статистичній обробці з використанням загальноприйнятих методів, а також Х - критерія спряженості Пірсона і скорингової шкали (ліцензійна програма Мед. Calc 9.0).

Результати. Обговорення

На підставі запроваджених клініко-імунологічних досліджень доведено, що індивідуальні особливості реактивності організму на опікову травму відіграють провідну роль в патогенезі опікового процесу та обумовлюють характер клінічного перебігу опіків очей тяжкого ступеню його важкості. Доведено, що визначення індивідуальної імунореактивності пацієнта до нейромедіатора адреналіну відображає активацію симпатично-адреналової системи (САС). Показник адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів відображає рівень активації САС у відповідь на стресовий фактор - опікову травму ока і дозволяє визначити ступінь опікового стресу [Дегтяренко, Макулькін, 1997; Патент на корисну модель № 62262 А Україна; А61F9/00; 2003.12].

На підставі визначення характеру динаміки і рівня показника адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів при розвитку опікової хвороби виділено два типи (адаптивний і дезадаптивний) і сім варіантів індивідуальної адренергічної імунореактивності організму (ареактивний, уповільнений, високий, гіперергічний тривалий, лабільний, гіперергічний і нормергічний) при опіках очей III і IV ступеня важкості.

Встановлено, які зміни імунореактивності організму при опіковій травмі очей слід вважати фізіологічно адекватними при нормергічному варіанті індивідуальної адренергічної імунореактивності організму (ІАІРО). Такий варіант ІАІРО відзначено у 27% обстежених хворих з опіками очей важких ступенів, він обумовлює неускладнений перебіг опікової хвороби очей і має наступні відображення: підвищення рівня адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів до 15% на 7-му добу з моменту опіку; зниження до 7% на 14-ту добу; збереження такого рівня на протязі гострого періоду опікової травми. Фізіологічно адекватними слід вважати зміни стрес - імунореактивності, які характерні для адаптивного типу відповіді організму на опікову травму. При нормергічному варіанті індивідуальної адренергічної імунореактивності організму вони є наступними: вміст лімфоцитів і фагоцитів в діапазоні нормативних значень; підвищення кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, імуноглобулінів основних класів - ІgА, ІgG, ІgM; зниження вмісту В-лімфоцитів; незначна аутосенсibiliзація до органоспецифічних антигенів тканин ока.

Дезадаптивний тип ІАІРО реалізується, зазвичай, в гіперергічному варіанті з включенням в різні терміни перебігу опікового процесу активації САС на дію стресового фактору (термічна травма). При дезадаптивному типі ІАІРО при опіковій хворобі очей спостерігається виражений дефіцитарний стан клітинної та гуморальної ланок адаптивного імунітету і значна ступінь ауто-

сенсифікації до органоспецифічних антигенів ока.

Встановлено, що в гострий період опікового процесу на стан імунореактивності організму хворих з опіками очей впливає не лише ступінь важкості уражень структур ока, а й індивідуальні особливості реактивності організму постраждалих (імунodefіцитний стан організму визначався у 67% хворих, як з III, так і з IV ступеня важкості опіку очей).

Рівень індивідуальної імунореактивності до нейромедіатора адреналіну більш 12% у хворих з тяжкими опіками очей співвідноситься з високим ступенем ауто-сенсифікації організму до антигенів спеціалізованих тканин ока (рогівки, судинної оболонки, кришталика). Підвищення ступеня сенсифікації організму до ауто-антигенів рогівки, судинної оболонки та антигенів кришталика надає підстави для прогнозування високого ризику розвитку кризи відторгнення рогівкового трансплантату, ексудативно-гіперпластичного увеїту та ускладненої катаракти [Патент на корисну модель № 58692 А Україна; АБ1F 9/00; 2011.01].

У рамках вирішення другого основного завдання роботи була запроваджена розробка способу прогнозування характеру клінічного перебігу опікової хвороби шляхом визначення індексу співвідношення індивідуальної імунореактивності хворого до нейромедіатора збуджуючої дії (рівень рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну) і гальмуючої дії (рівень рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксипутирату натрію). Проведення скринінгових імунологічних навантажувальних тестів з адреналіном і оксипутиратом натрію здійснювали за розробленою нами методикою, за рахунок чого стало можливою розробка способу прогнозування клінічного перебігу опікової хвороби на підставі визначення співвідношення індивідуальної чутливості хворого до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії [Патент на корисну модель, 11.03.2014].

Здійснена апробація запропонованого "Способу прогнозування розвитку ускладнень опікової хвороби очей" в відділенні післяопікової патології очей. Визначення співвідношення рівня адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів і рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксипутирату натрію проведено у кожного з 32 хворих на 14 - 21 добу з моменту опіку очей, що дозволило здійснити прогнозування розвитку ускладнень опікової хвороби очей та спланувати адекватну терапевтичну тактику для підвищення ефективності її лікування.

Клініко-імунологічні дослідження у 32 хворих з опіками очей IV ступеня тяжкості були проведені з застосуванням стандартних імунологічних методик, а також з використанням навантажувального тесту "активних" Е-РУЛ з адреналіном і оксипутиратом натрію. Оцінювали характер клінічного перебігу опікової хвороби очей з урахуванням частоти розвитку її ускладнень: наявності розплавлення кон'юнктиви, глибоких дефектів строми рогівки, відторгнення рогівкового трансплантату, ексудативно-гіперпластичного увеїту та ознак вторинної гла-

укоми.

Для статистичного аналізу отриманих результатів, відносно спряженості у хворих рівня індивідуальної імунореактивності до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії з частотою ускладнень опікової хвороби очей використовували χ^2 - критерій спряженості Пірсона. Індекс співвідношення індивідуальної імунореактивності хворого до вище зазначених нейромедіаторів встановлювали за допомогою скорінгової шкали, згідно якої було знайдено оптимальну точку розподілу; розрахована площа характеристичної ROC кривої і проведено її статистична оцінка [Реброва, 2013].

Оцінка рівня адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів у 32 хворих на 14-21 день з моменту опікового пошкодження очей дозволила встановити, що у всіх пацієнтів було виявлено дезадаптивний тип ІА ІРО стрес-реактивності організму на опікову травму ока. Зокрема, у 5 хворих, які постраждали від тяжкої опікової травми очей було встановлено ареаптивний варіант ІА ІРО, рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів на момент обстеження цих хворих складав від 2 до 6 %. Сповільнений варіант ІА ІРО визначено у 4-х хворих і при цьому рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів склав у цих хворих від 7 до 14 %. Гіперергічний варіант ІА ІРО виявлено у 23 пацієнтів, рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів у цих хворих на момент обстеження визначався в діапазоні від 14 до 28%.

Рівень рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксипутирату натрію у хворих на тяжкі опіки очей так само, як і рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів, коливається в діапазоні значень від 2 до 28%. Низький рівень рецепції до оксипутирату натрію від 2 % до 6 % відмічався у 3-х хворих з тяжкими опіками очей (9,36%); підвищений рівень індивідуальної чутливості до оксипутирату натрію (від 10 до 14%) встановлено у 9-ти хворих (28,13%); у 20-ти хворих (62,50 %) рівень рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксипутирату натрію був високим і коливався в діапазоні від 14 до 28 %.

Отримані дані свідчать про те, що для переважної частини хворих з опіками очей тяжкого ступеня (2/3 обстежених пацієнтів) з дезадаптивним типом ІА ІРО притаманний високий рівень рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксипутирату натрію, що свідчить про достатньо значну активацію стрес - лімітуючих механізмів при дезадаптивному типі індивідуальної реактивності на опікову травму.

При аналізі співвідношення рівнів рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і оксипутирату натрію у хворих з опіками очей тяжкого ступеня в гострий період опікового процесу була встановлена його варіабельність. Визначено, що рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів може перевищувати рівень рецепції "активних" Т-лімфоцитів до оксипутирату натрію (збуджуючий варіант). При збалансованому варіанті вищевказаного співвідношення виявлена аналогічність значень показників рівнів рецепції для обох нейроме-

діаторів. При гальмуючому варіанті співвідношення, який визначався у 18 хворих, було встановлено превалювання значення рецепції "активних" Т - лімфоцитів до оксипутірату натрію по відношенню до рівня адренорецепції "активних" Т - лімфоцитів (відповідно рівень рецепції склав $11,40 \pm 5,39\%$ і $17,60 \pm 4,26\%$). Такий гальмуючий варіант при дезадаптивному типі стрес - імунореактивності спостерігається більш ніж у половини хворих на тяжкі опіки очей (56,3%).

Здійснені клінічні спостереження характеру перебігу опікового процесу показали для кожного із вищезазначених варіантів співвідношення показників рецепції "активних" Т - лімфоцитів до адреналіну і оксипутірату натрію, зокрема, визначалась наявність ускладнень в гострому періоді опікового процесу. Встановлено, що частота ускладнень опікового процесу була найбільш високою за умов переважання рівня рецепції "активних" Т - лімфоцитів до оксипутірату натрію по відношенню до рецепції цих імунокomпетентних клітин до нейромедіатора адреналіну. При виявленні гальмуючого варіанту індивідуальної стрес - імунореактивності тільки у 4-х пацієнтів відмічався неускладнений клінічний перебіг опікової хвороби, в той час як у 14-ти пацієнтів були виявлені важкі ускладнення в гострому періоді опікового процесу. При збалансованому варіанті зазначеного співвідношення у пер важності більшості хворих спостерігався неускладнений перебіг опікової хвороби очей. Найменша частота ускладнень опікового процесу спостерігалася при переважанні рівня Т - адренорецепції над рівнем Т - рецепції до оксипутірату натрію. Так, серед 9-ти потерпілих від тяжких опіків очей тільки у 33,3% були виявлені ускладнення опікової хвороби очей, а у переважній більшості хворих (66,6%) спостерігався неускладнений перебіг опікового процесу.

Достовірність розбіжностей щодо отриманих даних, які визначають ускладнений і неускладнений характер клінічного перебігу опікового процесу при трьох виділених варіантах індивідуальної стрес - імунореактивності підтверджується результатами статистичної обробки із застосування коефіцієнту спряженості ? ($P1-2 < 0,05$; $P2-3 < 0,01$; $P1-3 < 0,01$). Результати дослідження свідчать про те, що шанси розвитку ускладнень опікової хвороби у хворих, в яких виявляється переважання рівня рецепції до оксипутірату натрію по відношенню до рівня адренорецепції вище в 6,3 рази в порівнянні з хворими, в яких спостерігається переважання рівня адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів ($OR=6.30$ 95%; ДІ 1,30-29,90).

Запроваджений детальний аналіз конкретних даних не дозволяє достеменно прогнозувати особливості клінічного перебігу опікової хвороби очей і можливість розвитку його ускладнень у кожного пацієнта оскільки відмічаються розбіжності за рівнем показників рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксипутірату натрію. Для вирішення вищезазначеного актуального питання нами запропоновано застосування спец-

іального індексу, який вираховується у кожного пацієнта на підставі співвідношенням показників рівня рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксипутірату натрію. За результатами власних досліджень встановлено, що співвідношення досліджуваних показників коливалось в межах від 0,1 до 4 одиниць.

Аналіз отриманих даних, який представлено на рисунку 1 дозволив встановити, що оптимальна точка розподілу склала 0,9, при якій чутливість запропонованого тесту дорівнює 73,7%, а його специфічність становить 69,2%. Площа ROC кривої склала 0,75; показник +LR відображає співвідношення значень чутливості і специфічності, він дорівнює 2,39.

Для кількісної оцінки можливості розвитку ускладнень в залежності від показника запропонованого спеціального індексу нами застосовано скорінгову шкалу, на підставі якої будується характеристична крива (ROC) (Рис. 1).

Таким чином, проведений статистичний аналіз свідчить на користь того, що запропонований індекс індивідуальної стрес - імунореактивності, який враховується як співвідношення у кожного хворого показників рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксипутірату натрію може використовуватися в якості прогностичного критерію щодо своєчасного визначення характеру клінічного перебігу опікового процесу, зокрема, прогнозування ускладнень опіків очей тяжких ступенів. Нами доведено, що ускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби очей відзначається при значенні індексу індивідуальної стрес - імунореактивності 0,9 і менше. Наявність прояву імунodefіцитного стану організму у хворих з опіками очей тяжких

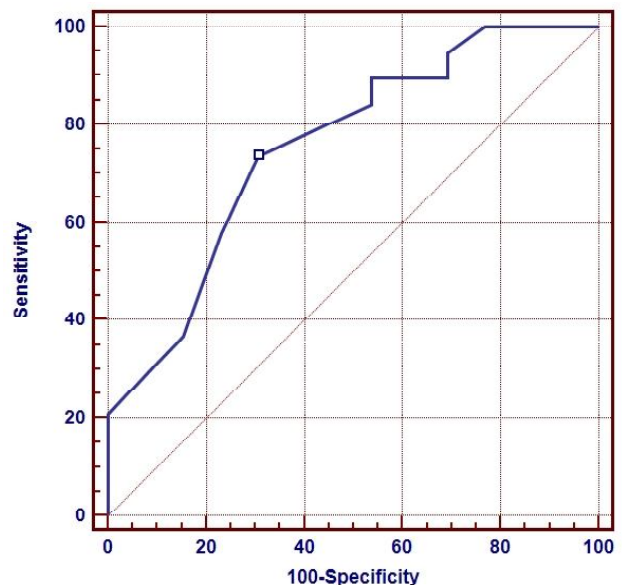


Рис. 1. Характеристична крива інформативності індексу індивідуальної стрес - імунореактивності для прогнозування розвитку ускладнень опікової хвороби очей.

Примітки: вісь "y" - чутливість (sensitivity), вісь "x" - специфічність (1 - specificity).

ступенів при значенні ІІСІР більше 0,9 виявляється у 9-ти хворих (44,4%), той час як при значенні ІІСІР менше 0,9 імунодефіцитний стан організму (зниження фагоцитарної активності лейкоцитів, лімфопенія, зниження Т-хелперів) спостерігається у 23 хворих (65,6%). Неускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби очей виявляється при значенні запропонованого індексу більш ніж 0,9 і при цьому показники імунограми, а також рівень аутосенсibiliзації організму до антигенів тканини ока знаходилися на рівні незначних відхилень від нормативних.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що при опіках очей важких ступенів рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів віддзеркалює ступінь активації симпато-адреналової системи у відповідь на опікову травму. Запропоновано спосіб визначення ступеня опікового стресу: рівень адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів до 5% розцінюється як легкий ступінь прояву опікового стресу; від 6% до 12% - як середній ступінь; підвищення рівня понад 12% вказує на високий ступінь прояву опікового стресу.

2. На підставі дослідження рівня й спрямованості змін адренорецепції "активних" Т-лімфоцитів у динаміці опікової хвороби очей виділено адаптивний і дезадаптивний типи індивідуальної адренергічної імунореактивності організму та сім її варіантів: ареактивний, уповільнений, високий, гіперергічний тривалий, лабільний, гіперергічний і нормергічний. При адаптивному типі індивідуальної адренергічної імунореактивності організму опіковий процес в оці протікає з ускладненнями тільки в 20% випадків і супроводжується незначними імунопатологічними зрушеннями. При дезадаптивному типі індивідуальної адренергічної імунореактивності організму ускладнений перебіг опікової хвороби очей спостерігається у 71,8% хворих і супроводжується вираженими ознаками вторинного імунодефіциту.

3. Встановлена патогенетична значимість адаптивних і дезадаптивних типів індивідуальної адренергічної імунореактивності організму в патогенезі опікового

процесу, а також механізмів ауто толерантності до органоспецифічних антигенів ока в механізмах розвитку опікової хвороби очей. Запропоновані способи прогнозування характеру клінічного перебігу опікової хвороби та можливого розвитку її ускладнень. Встановлено, що підвищення ступеня сенсibiliзації організму до аутоантигенів спеціалізованих тканин ока більш ніж на 12 % обумовлює високий ризик розвитку таких ускладнень опікової хвороби очей, як криз відторгнення роговкового трансплантату, гіперпластичний ексудативний увеїт і ускладнена катаракта.

4. Вперше здійснено аналіз співвідношення індивідуальної чутливості організму пацієнтів з тяжкою опіковою хворобою очей до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії та встановлено три можливі варіанти співвідношення рівнів рецепції до адреналіну і оксигідрату натрію "активних" Т-лімфоцитів у кожного з хворих (збуджений, збалансований і гальмуючий).

5. Запроваджений статистичний аналіз дозволив запропонувати критеріальну оцінку характеру клінічного перебігу опікового процесу за індексом індивідуальної стрес-імунореактивності (ІІСІР), який виявляє співвідношення показників рецепції "активних" Т-лімфоцитів до адреналіну і до оксигідрату натрію (нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії) і віддзеркалює стан адаптивних механізмів імунного гомеостазу (регуляторний вплив стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем організму).

6. Ускладнений характер клінічного перебігу опікової хвороби очей було виявлено при значенні індексу індивідуальної стрес-імунореактивності $\leq 0,9$, а при значенні вищезазначеного індексу більш $>0,9$ спостерігався неускладнений перебіг опікового процесу (представлена доказова база за Х-критерієм спряженості Пірсона і скоринговою шкалою).

Визначення співвідношення індивідуальної чутливості пацієнта до нейромедіаторів збуджуючої і гальмуючої дії дозволяє оцінити індивідуальні особливості стрес-імунореактивності конкретного хворого, що надає можливість прогнозувати клінічний перебіг опікового процесу і ймовірність розвитку його ускладнень.

Список літератури

- Дегтяренко Т. В. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность организма / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькин. - Одеса : Маяк, 1997. - Т1. - 190 с.
- Патент на корисну модель "Спосіб прогнозування характеру клінічного перебігу опіків очей" / Р. И. Чаланова, Т. В. Дегтяренко, позитивне рішення на видачу патенту від 11.03.2014.
- Пшенникова М. Г. Стресс: Регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям / Пшенникова М. Г. // Дизрегуляторная патология; под ред. Г. Н. Крыжановского. - М. : Мед., 2002. - С. 307 - 332.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / Реброва О. Ю. - М. : Медиа Сфера, 2003. - 312 с.
- Чаланова Р. И. Дезадаптивный тип индивидуальной адренергической иммунореактивности организма на ожоговую травму глаза / Р. И. Чаланова // Офтальмол. журн. - 2010. - № 4 - С. 37 - 42.
- Чаланова Р. И. Практическая значимость клинко-иммунологической оценки стресс-реактивности организма для офтальмокомбустиологии / Р. И. Чаланова, Т. В. Дегтяренко // Офтальмол. журн. - 2010. - № 6. - С. 31 - 37.
- Патент на корисну модель № 62262 А Україна; А61F9/00; 2003.12. Спосіб визначення ступеня опікового стресу / Дегтяренко Т. В. Чаланова Р. И. Богданова О. В. - № 2003021347, Бюлл. № 12, 2003 р.
- Патент на корисну модель № 58692 А Україна; МПК (2011.01) А61F 9/00 Спосіб прогнозування розвитку ускладнень опікової хвороби очей / Р. И. Чаланова, Т. В. Дегтяренко; заявник та патентовласник І ОХ і ТТ ім. Філатова. - № U201010290; заявл. 21.08.2010; опубл. 26.04.2011, Бюлл. № 8. - 6 с.

Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.И.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРЕСС - ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ ОЖОГОВОМ ПРОЦЕССЕ КАК ДЕТЕРМИНАНТЫ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Резюме. Предложена критериальная оценка характера клинического течения ожогового процесса по индексу индивидуальной стресс - иммунореактивности (ИИСИР), который выявляет соотношение показателей рецепции "активных" Т - лимфоцитов к адреналину и к оксибутирату натрия (нейромедиаторам возбуждающего и тормозящего действия) и отражает состояние адаптивных механизмов иммунного гомеостаза. Осложненный характер клинического течения ожоговой болезни глаз выявлялся при значении ИИСИР $\leq 0,9$, а при значении вышеупомянутого индекса более $>0,9$ наблюдалось неосложненное течение ожогового процесса (представлена доказательная база по X - критерию сопряженности Пирсона и скоринговой шкале).

Ключевые слова: индекс индивидуальной стресс - иммунореактивности, клиническое течение ожогового процесса.

Degtyarenko TV, Chalanova R.I.

INDIVIDUAL STRESS - IMMUNOREACTIVITY IN BURN PROCESS AS A DETERMINANT OF ADAPTIVE CAPACITY OF THE ORGANISM

Summary. It is suggested a criterion assessment of the nature of the clinical course of burn process personal stress index - immunoreactivity (IISIR) which reveals the ratio of the reception of "active" T - lymphocytes to adrenaline and sodium hydroxybutyrate (excitatory and inhibitory neurotransmitters acting) and reflects the state of the adaptive immune mechanisms homeostasis. The complicated nature of the clinical course of burn eye disease was detected at a value IISIR $\leq 0,9$, and a value of more than the above index $>0,9$ was observed for uncomplicated burn process (represented by the evidence base for X - Pearson criterion conjugation and scoring scale).

Key words: personal stress index - immunoreactivity clinical course of burn process.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2014 р.

Дегтяренко Тетяна Володимирівна - д. мед. наук, професор, академік АН ВО України, Зав. кафедрою спеціальної педагогіки та психології ПНПУ імені К.Д. Ушинського; +38 063 564-84-31; matanya@ukr.net

Чаланова Раїса Іванівна - д. мед. н., ст. наук. співробітник ДЗ Інституту очних хвороб та тканинної терапії імені В.П. Філатова; matanya@ukr.net

© Запорожченко М.Б.

УДК: 618.114-006.363.03-092:546.47

Запорожченко М.Б.

Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології № 1 (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65023)

РОЛЬ МІКРОЕЛЕМЕНТА ЦИНКУ В ПАТОГЕНЕЗІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З ПОЛІМОРФНИМИ АЛЕЛЯМИ ГЕНА КОЛАГЕНУ 2-ГО ТИПА АЛЬФА 1 (COL2A1 6846C/A)

Резюме. Обстежено 300 жінок репродуктивного віку. Проводили кількісне визначення вмісту цинку в суцільній та менструальній крові, визначення алелей гена колагену 2-го типу альфа 1 COL2A1. Поліморфні варіанти алелі гена колагену 2-го типу альфа 1 (COL2A1 6846C/A), як гомозиготні так і гетерозиготні по алелі А, у середньому виявлено у 93,0 %, з величиною співвідношення шансів розвитку лейоміоми матки (odds ratio, OR) 2,5 (CI - 0,53 - 2,69; P=0,95). Вміст Zn у суцільній крові при лейоміомі матки був у 1,5 рази меншим ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи. У менструальній крові жінок з лейоміомою матки вміст Zn був більшим у 1,5 рази по відношенню до вмісту у суцільній крові ($p < 0,05$) та у 1,4 рази вищим у порівнянні з рівнем цинку у менструальній крові жінок контрольної групи. Одержані дані підтверджують існування суттєвого зв'язку поліморфізму гена COL2A1 6846C/A по А/А і С/А алелям з ризиком розвитку лейоміоми матки, як результат порушення процесів колагенотворення по типу ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вигляді міоматозних вузлів. Вміст цинку в суцільній та менструальній крові у жінок з простою лейоміомою і лейоміомою проліферативного типу свідчить про його прогностичну значимість, як ланцюга процесу апоптозу і проліферації.

Ключові слова: лейоміома матки, цинк, ген COL2A1.

Вступ

В останні десятиріччя опубліковано значна кількість наукових робіт, присвячених вивченню міоми (лейоміоми) матки. Тема доброякісних пухлинних утворень матки залишається надзвичайно актуальною як в суто науковій, так і практичній медицині. Останнє знаходить пояснення в рості частоти виявлення цієї патології у пацієнток різних вікових груп. На особливу увагу заслуговує

ця проблема у жінок репродуктивного та менш молодшого віку. Наявність пухлинних процесів матки супроводжуються порушеннями менструального циклу, матковими кровотечами, больовими синдромами є причиною ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, перинатальної патології та цілого ряду екстрагенітальної патології [Косей, 2009; Ибрагимова и

др., 2011]. Останніми роками в літературі розглядається ряд нових концепцій етіологічних чинників виникнення та патогенетичних механізмів прогресування росту лейоміоми матки. Одним із них є дослідження ролі цинку, генетичних факторів сполучної тканини [Буянова та ін., 2008; Міщенко та ін., 2009].

Колаген 2 типу альфа 1 (COL2A1) - найбільш розповсюджений білок матрикса сполучної тканини (25-90 %). Він надає механічну міцність і виконує морфогенетичну функцію, впливає на ріст, міграцію і диференціювання клітин, визначає їх секреторну і синтетичну активність. В нормі при формуванні колагенового волокна відбувається з'єднання 2 ланцюгів проколагена α^1 і одного ланцюга проколагена α^2 в спіральний гетеротример. При порушенні нормального співвідношення α^1 і α^2 ланцюгів (2:1) структура колагенового волокна порушується. Звичайні гетеротримери перетворюються на гомотримери - молекули колагена, що містять три ланцюга проколагена α^1 . Цей процес супроводжується порушенням метаболізму сполучної тканини. Колаген 2 типу кодується геном COL2A1 6846C/A, який розміщений на довгому плечі хромосоми 17 (17g12.31-g22.05) і для якого характерні генотипи C/C, C/A, A/A. Промоторна область гена COL2A1, що містить неповноцінний A алель, має в 1,8 рази більшу спорідненість (афінність) до зв'язування транскрипційного фактора Sp1 по відношенню до нормального C алеля. Результатом наявності A-алелів є підвищена експресія гена COL2A1 і синтез надлишкового числа ланцюгів проколагена α^1 [Кадурина, 2000; Zeichen et al., 2000].

Виходячи з вище сказаного, метою нашої роботи є дослідження ролі мікроелемента цинку і молекулярно-генетичних особливостей в патогенезі лейоміоми матки у жінок з поліморфними алелями гена колагену 2-го типу (COL2A1 6846C/A).

Матеріали та методи

Обстежено 300 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на групи: група А контрольна - 30 практично здорових жінок, Б-1 - 135 жінок з простою лейоміомою, Б-2 - 135 жінок з проліферуючою лейоміомою.

Проводили кількісне визначення вмісту цинку в суцільній крові та менструальній крові на атомно-абсорбційному спектрофотометрі "Сатурн-3" в полум'ї ацетилен-повітря і "AAS-3" при наявності електротермічного атомізатора "Графіт-3" з використанням калібровочних розчинів, розроблених в ФХІ АН України ім. А. В. Богацького.

Визначення алелів генів колагену 2-го типу альфа 1 (COL2A1 6846C/A) проводили методом ПЛР на дослідженні підготовлених препаратів ДНК з венозної крові вагітних. Кількість виділених препаратів ДНК оцінювали методом електорофорезу в агарозному гелі (система відеодокументації Imago) і спектрофотометрично (спектрофотометр MicroWave-X, Biotech). Реакцію ампліфікації проводили у об'ємі 20 мкл з відповідними прай-

мерами на ампліфікаторі PRIMUS (MWG-biotech, Germany). За допомогою градієнтного блоку для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (Icycler, Bio - Rad) визначали наявність та вид досліджуваних генотипів.

Для гена COL2A1 визначали частоту генотипів C/C, C/A, A/A. Крім частоти поліморфізму, визначали величину співвідношення шансів (odds ratio, OR) - показник, який показує, у скільки разів можливість розвитку лейоміоми матки у досліджуваних групах вагітних відрізняється від такої у групі здорових пацієнтів. Довірчий інтервал CI - 0,53 - 2,69; P=0,95. У межах довірчого інтервалу - шанс позитивний.

Формула для визначення OR: $OR = (A/B) : (C/D)$, де А - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів, В - % або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів у контрольній групі. С - % або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів, D - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів у групі спостереження.

Результати. Обговорення

Результати визначення частоти поліморфізму гена колагену 2-го типу альфа 1 (COL2A1 6846C/A) представлені в таблиці 1.

При дослідженні частоти поліморфізму гена COL2A1 6846C/A встановлено, що у групі А частота нормальних гомозиготних генотипів C/C становить 21 (70,0%). Гомозиготні поліморфні генотипи A/A у контрольній групі визначені у 1 (3,3%), гетерозиготні C/A - у 8 (26,7%). Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європеїдної раси.

У групі Б-1 частота поліморфного гомозиготного генотипу (C/C) складає 9 (6,7%) випадків, гомозиготного генотипу (A/A) - 78(57,8%) (різниця з контрольною групою достовірна (p<0,01)), гетерозиготного генотипу (C/A) - 48 (35,6%) відповідно.

У групі Б-2 частота гомозиготного генотипу (C/C) складає 10 (7,4%) випадків, гомозиготних генотипів A/A - 83 (61,5%) (різниця з контрольною групою достовірна - p<0,01), гетерозиготних C/A - 42 (31,1%).

Поліморфні варіанти алелі гена колагену 2-го типу COL2A1 (COL2A1 6846C/A, як гомозиготні так і гетерозиготні по алелі А, у середньому виявлено у 126 (93,3%)

Таблиця 1. Результати визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів.

Генотипи	Групи					
	А, n-30		Б-1, n-135		Б-2, n-135	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Поліморфізм гена COL2A1 6846C/A						
C/C	21	70,0	9	6,7*	10	7,4
A/A	1	3,3	78	57,8*	83	61,5*
C/A	8	26,7	48	35,6	42	31,1

Примітка. * - p<0,01 по відношенню до контрольної групи.

Таблиця 2. Вміст Zn (мкмоль/л) в крові обстежених жінок.

Кров	Групи		
	A, n-30	Б-1, n-135	Б-2, n-135
Суцільна	132,6±0,34	92,1±0,32#	90,2±0,35#
Менструальна	95,6±0,4*	133,1±0,36#*	133,5±0,34#*

Примітки: # - $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи, * - $p < 0,05$ по відношенню до вмісту в суцільній крові.

у жінок групи Б-1 та у 125 (92,6%) групи Б-2.

Величина співвідношення шансів розвитку лейоміоми матки (odds ratio, OR) у групі Б-1 склала 2,5, в групі Б-2 - 2,6 і знаходились у межах довірчого інтервалу (CI - 0,53 - 2,69; $p = 0,95$).

Вище наведене в певній мірі пояснює ризик виникнення лейоміоми у обстежуваного контингенту на генетичному рівні. Механізм перетворення нормальної клітини в пухлинну розглядають як результат двох взаємопов'язаних процесів: змін в генетичному апараті клітини та генетично обумовлених біохімічних і фізіологічних змін в системі регуляції і диференціації клітини.

Визначення вмісту Zn в біологічних тканинах і рідинах організму жінки має практичне значення з позицій вивчення ланцюгів патогенетичного кола розвитку лейоміоми матки. З погляду на це, нами досліджено вміст цинку в суцільній та менструальній крові жінок досліджуваних груп (табл. 2).

У суцільній крові жінок контрольної групи А вміст Zn узгоджується з регіональними показниками норми і був вірогідно вищим ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групах Б-1, Б-2. Концентрація цинку у менструальній крові жінок контрольної групи по відношенню до вмісту у суцільній крові була достовірно меншою у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Вміст Zn у групах Б-1 і Б-2 свідчив про вірогідно низькі рівні ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи (у 1,4 та 1,5 разів), що розцінювалось як прояв дисмікроелементозу.

У той же час, у менструальній крові жінок груп Б-1 і Б-2 вміст цинку збільшувався у 1,4 та 1,5 разів по відношенню до вмісту у суцільній крові ($p < 0,05$), що можна пояснити накопиченням його в міометрії при наявності

лейоміоми матки. При цьому, у разі проліферуючої лейоміоми ознаки накопичення були більш виразними. У порівнянні з контрольною групою А вміст цинку у менструальній крові при лейоміомі матки був більшим у 1,4 рази.

Вище зазначене підкреслює біохімічну індивідуальність організму, яку можливо використати при обґрунтуванні патогенетичного механізму розвитку лейоміоми матки з точки зору дослідження метаболічних процесів в організмі, які перебігають за участі макро-, мікроелементів. Цинк являється важливим кофактором онкобілків та ангиогенезу пухлини, яка росте, та фактором міжклітинної взаємодії, експансії і супресії пухлинного росту. Окрім цього, цинк контролює експресію генів в процесі реплікації і диференціювання клітин клітинного циклу, приймає участь в формуванні сигнальних шляхів і чутливості до рецепторів стероїдних гормонів. генетичній експресії факторів росту і рецепторів.

Проте, надходження цинку в клітину в концентрації, що перевищують фізіологічні (понад 200 мг/л), сприяють посиленню росту пухлин і канцерогенезу, а в концентраціях нижче 7 мг/л подавляє канцерогенез і ріст пухлин. Отже, фізіологічно оптимальні рівні цинку в клітині і позаклітинному просторі забезпечують стабілізацію геному і гальмують канцерогенну, мутагенну дію органічних і неорганічних генотоксичних речовин.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Одержані дані підтверджують існування суттєвого зв'язку поліморфізму гена COL2A1 6846C/A по A/A і C/A алелям з ризиком розвитку лейоміоми матки як результат порушення процесів колагеноутворення у вигляді недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вигляді міоматозних вузлів.

2. Вміст цинку в суцільній та менструальній крові жінок з простою лейоміомою і лейоміомою проліферативного типу свідчить про його прогностичну значимість, як ланцюга процесу апоптозу і проліферації.

Перспективою подальших розробок буде поглиблене вивчення патогенетичних механізмів виникнення лейоміоми матки при порушеннях у системі гемостазу.

Список літератури

- Буянова С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера - гинеколога. - 2008. - Т. 8, № 6. - С. 45 - 51.
- Ибрагимова Д. М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д. М. Ибрагимова, Ю. Э. Доброхотова // Рос. вестн. акушера - гинеколога. - 2011. - № 2. - С. 37 - 43.
- Кадурина Т. И. Наследственные колагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Кадурина Т. И. - СПб. : "Невский диалект", 2000. - 321 с.
- Косей Н. В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / Н. В. Косей. - К., 2009. - 36 с.
- Мищенко В. П. Вміст мікро-,макроелементів в тканинах плацент матерів, що мали дітей з природженими вадами розвитку / В. П. Мищенко, І. В. Руденко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К. : "Інтермед", 2009. - С. 403 - 404.
- Expression of type VI collagen in arthrofibrosis. An immunohistochemical study / J. Zeichen, M. van Griensven, P. Lobenhoffer [et al.] // II Unfallchirurg. - 2000. - Vol. 103. - P. 640 - 644.

Запорожченко М.Б.

РОЛЬ МИКРОЕЛЕМЕНТА ЦИНКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ПОЛИМОРФНЫМИ АЛЛЕЛЯМИ ГЕНА КОЛАГЕНА 2-ГО ТИПА АЛЬФА 1 (COL2A1 6846C/A)

Резюме. Обследовано 300 женщин репродуктивного возраста. Проводили количественное определение содержания

цинка в цельной и менструальной крови, определение аллелей гена коллагена 2-го типа альфа 1 COL2A1. Полиморфные варианты аллели гена коллагена 2-го типа альфа 1 (COL2A1 6846C/A), как гомозиготные так и гетерозиготные по аллели А, в среднем выявлено у 93,0 %, с величиной соотношения шансов развития лейомиомы матки (odds ratio, OR) 2,5 (CI - 0,53 - 2,69; P=0,95). Содержание Zn в цельной крови при лейомиоме матки было в 1,5 раза меньше (p<0,05) по отношению к контрольной группе. У менструальной крови женщин с лейомиомой матки содержание Zn было большим в 1,5 раза по отношению к содержанию в цельной крови (p<0,05) и в 1,4 раза выше в сравнении с уровнем цинка в менструальной крови женщин контрольной группы. Полученные данные подтверждают существование существенной связи полиморфизма гена COL2A1 6846C/A по А/А и С/А аллелям с риском развития лейомиомы матки, как результата нарушения процессов коллагенообразования по типу недифференцированной дисплазии соединительной ткани в виде миоматозных узлов. Содержание цинка в цельной и менструальной крови у женщин с простой лейомиомой и лейомиомой пролиферативного типа свидетельствует о его прогностической значимости, как звена процесса апоптоза и пролиферации.

Ключевые слова: лейомиома матки, цинк, ген COL2A1.

Zaporozhchenko M.B.

ROLE MICROELEMENT OF ZINC IN PATHOGENY OF THE LEYOMYOMA UTERUS AT WOMEN WITH POLYMORPHISM ALLELES OF GENES COLLAGEN 2 TYPE ALPHA 1(COL2A1 6846C/A)

Summary. 300 women of reproductive age were surveyed. The quantitative definition of the maintenance of zinc in integral and menstrual blood, definition of alleles of a gene of collagen of 2nd type COL2A1 was made. It was revealed polymorphic variants alleles of a gene of collagen of 2nd type (COL2A1 6846C/A), both homozygous and heterozygous on alleles A, at 93,0 %, with size of an interrelation of chances development of leyomyoma a uterus (odds ratio, OR) 2,5 (CI - 0,53 - 2,69; p=0,95). Maintenance Zn in integral blood at leyomyoma of uterus was in 1,5 times less (p <0,05) in relation to control bunch. Maintenance Zn was big by 1,5 times in relation to the maintenance in integral blood (p <0,05) at menstrual blood of women with leyomyoma a uterus and by 1,4 times above in comparison with zinc level in menstrual blood of women of control bunch. The obtained data confirms existence of essential communication of polymorphism of gene COL2A1 6846C/A on A/A and C/A to alleles with risk of development leyomyoma a uterus, as result of infringement of processes collagenform on type non differential dusplasia a connective tissue in a kind myomatic knots. The zinc maintenance in integral and menstrual blood at women about idle time leyomyoma and leyomyoma of proliferativ type testifies about it prognostic the significances, as process part appoptosis and proliferatio.

Key words: leyomyoma uterus, zinc, gene COL2A1.

Стаття надійшла до редакції 31.03.2014 р.

Запорожченко Марина Борисівна - к. мед. н., докторант кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, завідувачка гінекологічним відділенням Одеського медичного центру; +38 067 749-67-58

© Ізюмець О.І., Шевчук О.В., Лайко Л.І.

УДК: 616.711-053.31

Ізюмець О.І.¹, Шевчук О.В.², Лайко Л.І.²

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра дитячих хвороб №1¹, кафедра пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за хворими дітьми² (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПОЛОГОВИХ ПОШКОДЖЕНЬ ВЕРХНЬО-ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Резюме. Поширеність пологової травми хребта і спинного мозку в середньому складає 19,3±0,6%. Відсутність клінічної настороженості при наявності травматичних факторів ризику в акушерському анамнезі, відсутність чіткої специфічної клінічної картини в гострому періоді, а також її варіабельність заважає ранній діагностиці пологових травм хребта. Рентгенологічний метод діагностики являється пріоритетним методом візуалізації пошкоджень хребта і спинного мозку. Ротаційні підвивихи С1 - С2 призводять до порушень не лише на рівні пошкодження, а і в цілому організмі.

Ключові слова: новонароджені, пологові пошкодження хребта, діагностика.

Вступ

Пологові пошкодження шийного відділу хребта та спинного мозку є однією з самих маловивчених проблем у неонатології, які призводять до розвитку нестабільності краніо-вертебральної зони та характеризуються найчастіше хронічним динамічним підвивихом в атланта - окципітальному та атланта - аксіальному суглобах. Пологова травма хребта виникає в 2-3 рази частіше, ніж внутрішньочерепна. Частота пологових травм складає від 2 до 7 на 1000 живонароджених. Згідно з дослідженнями М.К. Михайлова [1983] та О.М. Юхнової з

співав. [1998], пологова травма шийного відділу хребта складає 85,5% серед всіх пологових травм. У 45 - 51% виявляється саме ротаційний підвивих. Пошкодження шийного відділу спинного мозку у 75% поєднується з природними пологами при проходженні пологови ми шляхами голівки дитини (особливо у першороділь).

Ротаційний підвивих першого шийного хребця - це патологічний поворот першого шийного хребця направо чи наліво. Зміщення відбувається, як правило, одночасно в декількох площинах. Найбільш розповсюджені

ний варіант - коли перший шийний хребець повертається та нахилиється направо, а другий - наліво. При цьому виникає фіксація між першим хребцем та над виростком потиличної кістки справа.

Для розуміння механізмів пошкодження спинного та головного мозку новонародженого необхідно враховувати деякі особливості будови шийного відділу хребта у новонароджених: в поперечних відростках п'яти шийних хребців через отвори проходять хребтові артерії, які кровопостачають окремі відділи головного та спинного мозку. При повороті голови, притягуванні за голівку, перегибах шиї відбувається порушення кровообігу в вертебро-базиллярному басейні. Новонароджена дитина має також відмінну від дорослої кісткову систему. Вона відрізняється гнучкістю, яка є необхідною для того, щоб без травм пройти по досить вузьким пологовим шляхам жінки. Саме через це виникають прецеденти, коли при неправильному веденні пологів або при інших інтранатальних причинах, відбуваються пологові травми, які призводять до розтягнення шийних хребців.

Каскад патологічних процесів при зміщенні першого шийного хребця: здавлення хребтової артерії погіршує постачання кров'ю стовбура мозку, мозочка, вестибулярного апарата, потиличної (зорової) кори; подразнення симпатичних сплетень хребтової артерії порушує регуляцію мозкового кровотоку; порушення мікроциркуляції та венозного відтоку з порожнини черепа веде до підвищення внутрішньочерепного тиску та порушення трофіки нервової тканини; перерозподіл навантаження на суглоби потиличного сегмента провокує розвиток артрозу, а рефлекторний спазм м'язів веде до розвитку міофіброза, м'язово-тонічних болей та синдрому хребтової артерії; "зкам'янілі" м'які тканини потиличного сегменту травмують нерви, що веде до появи неврологічної симптоматики.

Тому, отримана інтранатально травма верхньо-шийного відділу хребта викликає не тільки зону враження, а й призводить до каскадного розвитку пошкоджень на рівні органів та систем безпосередньо або вторинно за рахунок порушення кровопостачання, іннервації, трофіки та в цілому на рівні всього організму, що призводить до дезадаптації та порушення нормального розвитку дитини.

Більш сучасна трактовка старих, часто загальновідомих дитячих проблем, в основі яких може бути одна причина - травма або вада розвитку атланта (C1) - називається атлантична хвороба у дітей перших років життя (атлантична патологія) і вона може переслідувати людину впродовж всього життя. Пізніє вилікування без наслідків можливе, якщо діагностика та корекція проведені не пізніше 4 років, в іншому випадку патологічний процес закріпиться та сам стане причиною подальших розладів. Тому вкрай необхідна своєчасна діагностика та лікування захворювань хребта.

За даними літератури пошкодження шийного відділу

хребта найбільш часто виникає у крупних плодів (72%), при тазовому передлежанні (65%), а при головному передлежанні без використання акушерських прийомів чи кесаревого розтину значно рідше (17%). До особливої групи ризику належать недоношені новонароджені, використання ручних пологодопоміжних прийомів або щипців, тривалий безводний проміжок, слабкість пологової діяльності або її стимуляція, обвиття плоду пуповиною, стрімкі пологи. Розташування плода в матці також грає велику роль, оскільки лицьове та поперечне положення є умовами за яких нормальне полого-розрішення неможливе. Також мають значення вроджені патології розвитку хребта. В подальшому у таких новонароджених розвивається: перинатальна енцефалопатія травматичного ґенезу (44%), порушення мозкового кровообігу в вертебро-базиллярному басейні (15%), підвищення внутрішньочерепного тиску (12,6%), парез діафрагми (6%), кривошия (5%).

Клінічними передвісниками пологової травми хребта є: деформація черепа (макро-, мікрокранія), кривошия, загальна слабкість, в'ялість м'язів (гіпотонія або атонія) або гіпертонус, порушення рухової активності (гіподинамія або атонія), акушерський параліч, судомна готовність або судоми, безпричинний плач або стурбованість, запрокидування голови, страждальний вигляд обличчя, порушення психо-моторного розвитку.

На розтягнення шийних хребців у постнатальному періоді вказують наступні клінічні симптоми: горизонтальний ністагм; зниження або відсутність вроджених рефлексів; плач без причини (через набряк тканин) - "кричущі діти" (плачуть при їзді в машині або в колясці, або при зміні положення дитини чи взятті її на руки); кривошия (обумовлена рефлекторною м'язовою напругою у відповідь на порушення нормального співвідношення анатомічних структур. Нахил голови в один бік є вимушеним положенням, яке полегшує больовий синдром. Дитина не може повернути голову в який-небудь бік, плаче та турбується при цьому. Лежить завжди повернувши голову в один бік, при годуванні груддю добре висмоктує з однієї сторони та відмовляється від іншої груді); проблеми з самостійним прийомом їжі - часті зригування (пов'язані з підвищенням тонусу діафрагми, так як її іннервація походить з шийного відділу), мотання головою в перервах між смоктанням грудей; функціональні розлади (коліки, здуття живота, проблеми з ковтанням); асиметрія голови (різниця між правою та лівою половинами черепа, різна величина очних щілин, по-різному відстовбурчені або прижаті вушка); тахікардія.

Діти раннього віку (до 3-х років) часто засмучують своїх батьків поганим сном, частими зригуваннями, постійним занепокоєнням та криком, в'ялим смоктанням груді, зниженням м'язового тонусу, затримкою психо-моторного розвитку. Можливий розвиток гідроцефалії, бронхіальної астми, екземи, харчової алергії, нейродерміту, деформації хребта, епілепсії, анемії. Якщо

діагноз не був поставлений у пологовій залі або на 1-му місяці життя дитини, то неврологічна симптоматика починає проявлятися дещо пізніше. У них може розвиватися бронхіальна астма, екзема, харчова алергія, нейродерміт, деформації хребта, епілепсія, анемія.

У дітей старших вікових груп виникають головні болі нез'ясованої етіології, головокружіння, підвищена стомленість, сколіоз, вегето-судинна дистонія (що включає нестабільність артеріального тиску, відчуття серцебиття, метеозалежність, запаморочення, підвищену пітливість, проноси, здуття живота, субфебрилітет, порушення терморегуляції, дисфункцію жовчовивідних шляхів, енурез), зниження пам'яті, зменшення гостроти зору, порушення загальної та мілкої моторики, можливий синдром дефіциту уваги, важкість з концентрацією уваги, проблеми з навчанням та соціальною адаптацією в дитячому колективі. Порушення росту та розвитку опорно-рухового апарату виникають через збій регуляції та порушення формування фізіологічних вигинів хребта.

Незважаючи на розвиток сучасних медичних технологій та створення нових лікарських препаратів, діти все ж таки мають порушення постави, скаржаться на головний біль, підвищену збудливість, погано переносять фізичні та розумові навантаження.

Мета нашого дослідження - удосконалення ранньої діагностики ушкоджень шийного відділу хребта, детальне вивчення причин та особливостей клінічного перебігу.

Матеріали та методи

Відповідно до мети нами було обстежено 35 новонароджених дітей. Серед яких у віці від 4 до 10 днів було 12 (34,2%) дітей, від 11 до 20 днів - 18 (51,4%) дітей і від 21 до 30 днів - 5 (14,2%) дітей. Хлопчиків було 21 (60,0%), дівчаток 14 (40,0%). Найбільш поширеними факторами ризику були недоношеність (19%), обвиття плоду пуповиною (18%), слабкість пологової діяльності або її стимуляція (12%) та стрімкі пологи (10%). Рідше (по 7,0% на кожен) зустрічались кесарів розтин, лицьове передлежання, поперечне положення та зтяжний перебіг пологів. Частота утрудненого виведення голівки та плечиків, мимовільних пологів, тазового та сидничного передлежання, тривалого безводного проміжку, використання ручних пологодопоміжних прийомів або вакуум-екстракції, передчасних пологів та перенесеної вагітності коливалась від 1 до 5%.

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар показала, що 43% обстежених дітей мали асфіксію до 7 балів, з них важка зустрічалась у 13%, помірною у 87% новонароджених.

З метою діагностики пошкоджень шийного відділу хребта новонародженим проводилось рентгенологічне обстеження у наступних термінах (в залежності від важкості загального стану): на 1 - 7 добу - 20%; на 8 - 28 добу - 77%; на 29 добу і пізніше - 3%.

Рентгенологічні дослідження виконувались на апараті Sihlouette VR. Новонародженим з клінічними ознаками пологової травми верхньошийного відділу виконувалась бічна та трансоральна рентгенографія в горизонтальному положенні. Тяжкість пошкоджень визначалась шляхом вимірювань і розрахунків параметрів відповідно патенту "Спосіб діагностики ступеня тяжкості ураження верхньошийного відділу хребта при пологовій травмі", реєстр №157/34/11. Нами оцінювались співвідношення C1 - C2 на бічній рентгенограмі - наявність кута, що утворюють проведені через хребці вісі. На трансоральній рентгенограмі оцінювалась асиметрія бічних мас C1 відносно зубоподібного відростка C2 - в мм, а кут, що утворюють суглобні поверхні у бічних атланта-аксілярних суглобах - в градусах. Розраховувався індекс X, що відповідає тангенсу кута, який утворюється між суглобними поверхнями і свідчить про пошкодження міжхребцевого диска (табл. 1).

Результати. Обговорення

Більшість обстежених новонароджених в стаціонарі знаходились з приводу краніоспінальної пологової травми (у 42% випадків) та перинатальної енцефалопатії гіпоксичне - ішемічного ґенезу (у 39%), рідше перинатальної енцефалопатії гіпоксичне - травматичного ґенезу (у 19%).

Серед новонароджених дітей, направлених на рентгенологічну діагностику, мали місце діагнози, не пов'язані з пологовою травмою (у 30%), але вони мали високі фактори ризику по пологовій травмі (недоношені новонароджені - 42%, обвиття пуповиною навколо тулуба - 25%, індуковані пологи - 17%, кесарів розтин - 8%, передчасні пологи - 8%).

При спостереженні в динаміці за перебігом клінічної картини новонароджених дітей відмічались наступні клінічні ознаки: горизонтальний ністагм, зниження або відсутність вроджених рефлексів, кривошия, часті зригування, мотання головою в перервах між смоктанням грудей, порушення харчування (коліки, здуття живота, проблеми з ковтанням), асиметрія голови та різна величина очних щілин, по-різному відстовбурчені або прижаті вушка.

Всім новонародженим було проведено НСГ, яка у 1/3 новонароджених мала менші чи більші ступені відхилення пошкоджень структур головного мозку.

Серед обстежених новонароджених, в яких були вищезгадані фактори ризику, методом рентгенографії у 30 дітей (85,7%) виявлений ротаційний підвивих C1 хребця. Серед них підвивих C1 з ураженням міжхреб-

Таблиця 1. Ступінь тяжкості пошкодження шийного відділу хребта.

Ступінь	Кут °	Значення "X"
1	5-10 °	0,08-0,17
2	11-15 °	0,17-0,26
3	>15 °	>0,26

цевого диска у 25 дітей (83%), без ураження міжхребцевого диска у 5 дітей (17%). Підвивих С1 з двобічним ураженням міжхребцевого диска був у 24 дітей (96%). Новонароджені були розділені на 2 групи: з ураженням міжхребцевого диска однакового ступеня тяжкості з обох сторін - 14 дітей (56%), різного ступеня тяжкості справа та зліва - 10 дітей (40%).

Серед усіх 35 обстежених новонароджених дітей лише у 5 дітей рентгенологічна діагностика з приводу ушкодження шийного відділу хребта була негативною.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ротаційний підвивих С1 зустрічається часто - близько 85,7%, за даними нашого дослідження, а діагностується дуже рідко. Рання діагностика пошкоджень шийного відділу хребта дозволяє виявити патологію досить часто. Ретельний збір анамнезу по виявленню факторів ризику та клінічна настороженість сприяють ранньому виявленню ушкоджень шийного відділу хребта (а саме ушкоджені атланта).

Рекомендації

1. Профілактика пошкоджень атланта повинна включати: планування вагітності заздалегідь, усуваючи зах-

ворювання та оптимізуючи спосіб життя; нормальне харчування та уникнення інфекційних хвороб під час очікування дитини; отримання грамотної медичної допомоги під час вагітності; уникнення надмірної кількості медичних процедур та маніпуляцій під час вагітності та пологів; своєчасна медична допомога при пологах і після них; грамотні дії акушерів; спостереження за новонародженим після пологів; комплексний підхід до відновлення здоров'я дитини.

2. Своєчасна рання діагностика (пальпаторно оцінюється положення та рухливість С1, рентгенологічна діагностика з урахуванням факторів ризику та особливостей клініки). Рентгенологічне обстеження є пріоритетом інструментальної діагностики пологової травми хребта, однак воно дає можливість виявити лише кісткові пошкодження, в той час як спинний мозок, його оболонки та хребтові артерії - не візуалізуються.

3. У ранньому неонатальному періоді новонародженим з ризиком ушкоджень хребта необхідно проводити огляд шийного відділу хребта дитячим травматологом (пальпаторна діагностика).

Сума цих заходів і є реалізацією системного підходу до лікування патологій атланта - маленької кісточки, від якої може залежати життя.

Список літератури

- Акберов Р. Ф. Комплексная клиничко - рентгенологическая диагностика аномалий развития краниовертебральной зоны и позвоночника у детей, подростков и взрослых / Р. Ф. Акберов, М. К. Михайлов, И. Р. Хабубьялин // Вертеброневрология. - Юхнова О. М. Причины нестабильности у детей и подростков / О. М. Юхнова, В. Ф. Косыгин, Г. А. Пономарева // Вертеброневрология - проблемы, поиски, решения. - 1998. - № 2. - С. 172 - 174.
- 1999.- Т.6.- №1-2.- С.65-72.
- Михайлов М. К. Рентгенодиагностика родовых повреждений позвоночника / Михайлов М. К. - Казань, 1983. - 120 с.

Изюмец О.И., Шевчук Е.В., Лайко Л.И.

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ РОДОВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВЕРХНЕ-ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Резюме. Распространенность родовой травмы позвоночника и спинного мозга в среднем составляет 19,3±0,6%. Отсутствие клинической настороженности при наличии травматических факторов риска в акушерском анамнезе, отсутствие четкой специфической клинической картины в остром периоде, а также ее вариабельность мешает ранней диагностике родовых травм позвоночника. Рентгенологический метод диагностики является приоритетным методом визуализации повреждений позвоночника и спинного мозга. Ротационные подвывихи С1 - С2 приводят к нарушениям не только на уровне повреждения, но и в целом организме.

Ключевые слова: новорожденные, родовые травмы позвоночника, диагностика.

Izumets O.I., Shevchuk O.B., Layko L.I.

CLINICORENTOGENOLOGICAL PARALLELS OF BIRTH INJURIES OF UPPER CERVICAL SPINE IN NEWBORNS

Summary. Generic damage of the cervical spine and spinal cord are the most neglected problems of childhood problems, the frequency of which is about 19,3±0,6%. The lack of clinical suspicion in the presence of risk factors in traumatic obstetric history, lack of a clear specific clinical picture in acute as well as its variability prevents early diagnosis of birth injuries of the spine. X-ray method of diagnosis is the priority method of imaging lesions of the spine and spinal cord. Rotary subluxation of C1 - C2 leads to violations not only at the level of damage, and the whole body.

Key words: newborn, maternity spine injury, diagnosis.

Стаття надійшла до редакції 28.02.2014 р.

Изюмец Ольга Ивановна - к. мед. н., доц. кафедри дитячих хвороб №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, неонатолог Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні; +38 067 509-47-14

Лайко Лілія Ивановна - к. мед. н., доц. кафедри пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, педіатр Вінницької міської дитячої клінічної лікарні; +38 067 775-12-82

Шевчук Олена Василівна - к. мед. н., доц. кафедри пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, педіатр Вінницької міської дитячої клінічної лікарні; +38 067 316-48-06

© Дудник В.М., Хромих К.В.

УДК: 616.248-053.2.036

Дудник В.М., Хромих К.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АЛЕРГІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНИМИ РІВНЯМИ КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

Резюме. У даній статті вивчалися клінічні особливості перебігу алергічної бронхіальної астми у дітей із різними рівнями контролю. Для досягнення поставленої мети нами обстежено 224 дитини, хворих на БА віком від 6 до 18 років. Діти із контрольованим перебігом БА мали значно меншу виразність симптомів, ніж діти із частково контрольованим чи неконтрольованим перебігом. Враховуючи ступінь важкості БА та її рівень контролю, ми встановили, що при інтермітуючому перебігу захворювання контроль над БА досягався у 13 дітей (61,9%), а неконтрольований перебіг не відмічався, на відміну від дітей із важкою персистуючою БА, у яких контроль над захворюванням не досягався, а кількість частково контрольованих форм склала 80%. Підвищення рівня еозинофілів супроводжує більшість алергічних захворювань, у нашому дослідженні ми проаналізували рівні еозинофілів у периферичній крові та у мазку - відбитку із слизової оболонки носа. Високий рівень еозинофілії при неконтрольованому перебігу БА спостерігався у 11 хворих (13,92±3,89%), при частково контрольованому - у 1 хворого (1,79±1,77%), при контрольованому ж перебігу він був відсутній. Вивчивши клінічні варіанти перебігу захворювання у дітей, хворих на алергічну БА, було відмічено, що вищенаведені дані підтверджують необхідність досягнення повного контролю над захворюванням, що допоможе запобігти прогресуванню БА та уникнути ускладнень.

Ключові слова: алергічна бронхіальна астма, діти.

Вступ

Бронхіальна астма є одним із найбільш поширених хронічних захворювань, що створює значну медико-соціальну проблему як для дітей, так і дорослих. Захворювання бронхіальною астмою нерідко приймає важкий характер, протікає з частими нападами і не тільки порушує нормальні умови роботи дитини, але і є причиною затримки її фізичного розвитку [Охотнікова, 2006]. В останні роки відмічається зростання частоти БА у дітей. У більшості випадків БА виникає у ранньому дитячому віці. Ретроспективні дослідження, проведені у США, показали, що у 24% випадків напади ядухи починались на першому році життя, а у 40% - другого. У 80 - 90% дітей перший приступ виникає у віці до 5 років. Тривалий час вважали, що у більшості дітей БА має благо приємний перебіг і закінчується спонтанним одужанням у пубертатному віці. Однак дослідження ряду авторів показали, що БА, яка виникла в дитинстві, у 60 - 80% випадків продовжується у дорослому житті [Беш, 2012]. Тому у теперішній час є поняття "тривала стійка клініко - лабораторна ремісія", яка може припинитись під впливом різних факторів. Зникнення приступів ядухи реєструється частіше всього у дітей із легким перебігом захворювання, тоді як при середньо важкому та важкому перебігах спостерігається рідко, хоча іноді, при адекватному лікуванні, вдається досягти покращення стану. Тому дана проблема і дотепер зберігає свою актуальність [Журавльова, Кривоносова, 2011].

Метою лікування БА є встановлення контролю над захворюванням, що досягається прийомом препаратів базисної терапії та додатковими (короткої дії) засобами [GINA, 2011]. Водночас, згідно з існуючими вітчизняними та міжнародними стандартами і протоколами діагностики й терапії бронхіальної астми [British Guideline on the Management of Asthma, 2012], не завжди вдається досягти контролю над захворюванням.

Мета дослідження - визначити клінічні особливості перебігу алергічної бронхіальної астми у дітей залежно від рівня контролю.

Матеріали та методи

У дослідженні прийняли участь 224 дитини, хворі на алергічну БА, віком від 6 до 18 років. Усі діти були опитані на наявність скарг, був вивчений анамнез життя та захворювання, зібраний епідеміологічний анамнез. При об'єктивному обстеженні, яке проводили за загально-визнаними методиками, враховували наявність та відсутність таких синдромів, як дихальна недостатність, задишка, тривалий сухий кашель, утруднення носового дихання, свистяче дихання, емфізематозне здуття грудної клітини. До лабораторних обстежень увійшли загально-клінічні, біохімічні, алергологічні дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 20 (2013 р.) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Обговорення

Для досягнення поставленої мети нами обстежено 224 дитини, хворих на БА віком від 6 до 18 років. Середній вік обстежених хворих склав 9,42±3,43 років. Усі обстежені діти були розподілені на наступні вікові групи: від 6 до 11 років - 162 (72,32±2,98%), від 12 до 18 років - 62 (27,67±2,99%). Усі вікові групи включали в себе дітей із БА обох статей: в групі від 6 до 11 років - 116 хлопчиків (51,78±3,34%) та 46 дівчаток (20,53±2,7%), від 12 до 18 років - 46 хлопчиків (20,53±2,7%) та 16 дівчат (7,14±1,72%).

Діти із контрольованим перебігом БА мали значно меншу виразність симптомів, ніж діти із частково контрольованим чи неконтрольованим перебігом. Так, емфізе-

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від рівня контролю захворювання.

Клінічні прояви		Діти із контрольованою БА, n=21		Діти із частково контрольованою БА, n=56		Діти із неконтрольованою БА, n=79	
		n	%	n	%	n	%
Емфізематозне здуття грудної клітки		5	23,81*	42	75	68	86,07
Обмеження активності		2	9,52*	30	53,57	68	86,07
Кашель		5	23,81*	35	62,5	61	77,22
Свистячі дистанційні хрипи		2	9,52*	29	51,79	55	69,62
Нічні симптоми/пробудження		2	9,52*	37	66,07	68	86,07
Задишка	Відсутня	14	66,7*	8	14,28	немає	0
	При фіз. навантаженні	7	33,3*	32	57,14	34	43,04
	В спокої	немає	0	34	60,71	45	56,96
Наявність дихальної недостатності	Відсутня	20	95,24*	9	16,07	1	1,27
	I ступеня	1	4,76*	29	51,78	34	43,04
	II ступеня	немає	0	18	32,14	44	55,7
Потреба у препаратах невідкладної допомоги		3	14,29*	50	89,28	79	100
Загострення		немає	0	47	83,93	79	100

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна при порівнянні показників дітей, хворих на БА із частково контрольованим перебігом та дітей, хворих на БА із неконтрольованим перебігом захворювання.

Таблиця 2. Важкість захворювання у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від форми контролю.

Ступінь важкості	Контрольований перебіг, n=21		Частково контрольований, n=56		Неконтрольований, n=79		Не отримували лікування, n=13	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Інтермітуюча, n= 25	13	61,9**	1	1,78	немає	0	9	69,23
Персистуюча легка, n=115	5	23,81	27	48,21	33	41,77	3	23,08
Персистуюча середнього ступеня важкості, n=79	3	14,28	24	42,86	45	56,96*	1	7,69
Персистуюча важка, n=5	немає	0	4	7,14	1	1,27	немає	0

Примітки: * - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна при порівнянні показників дітей, хворих на БА із різними рівнями контролю захворювання; ** - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна при порівнянні показників дітей, хворих на БА із контрольованим перебігом БА.

матозне здуття грудної клітки відмічалось у 5 дітей (23,81%) із контрольованим перебігом, на відміну від 42 дітей (75%) та 68 (86,07%) із частково контрольованим та неконтрольованим перебігом відповідно. Обмеження активності відмічалось лише у 2 дітей (9,52%) із контрольованим перебігом, у 30 дітей (53,57%) із частково контрольованим та у 68 (86,07%) із неконтрольованим перебігом. Кашель та свистяче дистанційне дихання у дітей із контрольованим перебігом БА відмічались у 5 (23,81%) та 2 (9,52%) випадків відповідно; у дітей із частково контрольованим перебігом у 35 (6,5%) та 29 (51,79%) випадках, а у дітей із неконтрольованим у 61 (77,22%) та 55 (69,62%) випадків відповідно. Симптоми дихальної недостатності були відсутні у 20 дітей (95,24%) із контрольованим перебігом, у 9 хворих (16,07%) із частково контрольованим перебігом та у 1 хворого (1,27%) із неконтрольованим перебігом БА (табл. 1).

При аналізі рівня контролю БА було встановлено, що кількість контрольованого перебігу захворювання складала лише 8 випадків серед хлопчиків (3,57±1,24%) та 1

випадок серед дівчат (0,45±0,19%). Кількість частково контрольованого перебігу відмічалась у 42 (18,75±2,61%) та 14 (6,25±1,62%) хлопчиків та дівчат відповідно, а неконтрольована відмічалась 54 (24,11±2,86%) та 25 (11,6±2,14%) хлопчиків та дівчат. Також було встановлено, що у групі дітей із неконтрольованим перебігом БА переважали діти віком 6 - 11 років - 57 дітей (25,45±2,91%), серед хворих із частково контрольованим перебігом також переважали діти віком 6 - 11 років - 45 дітей (20,09±2,68%). Що стосується контрольованого перебігу захворювання, то у цій групі переважали діти старшого віку - 6 дітей (2,68±1,08%).

Враховуючи ступінь важкості БА та її рівень контролю, ми встановили, що при інтермітуючому перебігу захворювання контроль над БА досягався у 13 дітей (61,9%), а неконтрольований перебіг не відмічався, на відміну від дітей із важкою персистуючою БА, у яких контроль над захворюванням не досягався, а кількість частково контрольованих форм складала 80%. При легкому та середньому ступеня важкості персистуючої БА

Таблиця 3. Характеристика еозинофілії у дітей, хворих на бронхіальну астму в залежності від рівня контролю захворювання.

Еозинофілія	Контрольована, n=21		Ч/контрольована, n=56		Неконтрольована, n=79	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мінімальна	19	90,48±6,4	44	78,57±5,48	49	62,03±5,46
Помірна	2	9,52±6,4	11	19,64±5,31	19	24,05±4,81*
Висока	0		1	1,79±1,77	11	13,92±3,89*

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна при порівнянні показників дітей, хворих на БА із неконтрольованим перебігом захворювання.

контроль над перебігом захворювання досягався у 5 (23,81%) та 3 (14,28%) дітей відповідно. Зокрема, при легкому та середньому ступенях важкості відмічався неконтрольований перебіг БА у 33 (41,77%) та 45 (56,96%) дітей, який був відсутній при інтермітуючому варіанті БА, а також значну частку складав частково контрольований варіант захворювання 27 (48,21%) та 24 (42,86%) випадки відповідно. При важкій персистуючій БА частково контрольований перебіг відмічався у 4 дітей (7,14%), а неконтрольований у 1 дитини (1,27%). Серед обстежених дітей були такі, які не отримували жодного лікування: 9 дітей (69,23%) були із інтермітуючим перебігом, 3 (23,08%) - із персистуючим перебігом легкого ступеня, 1 (7,69%) - із персистуючим перебігом середнього ступеня важкості (табл. 2). Враховуючи те, що підвищення рівня еозинофілів супроводжує більшість алергічних захворювань, у нашому дослідженні ми проаналізували рівні еозинофілів у периферичній крові. Рівень еозинофілів у периферичній крові у дітей, хворих на БА, склав $8,56 \pm 2,42$, що є достовірно вищим ($p \leq 0,01$), ніж у групі практично здорових дітей, де він становив $2,88 \pm 1,3$.

Мінімальний рівень еозинофілії спостерігається при усіх варіантах БА. Так при контрольованому її перебігу він зустрічається у 19 дітей (90,48±6,4%), при частково контрольованому - у 44 дітей (78,57±5,4%), при неконтрольованому - у 49 (62,03±5,46%). Помірна еозинофілія при контрольованому перебігу відмічалась у 2 хворих (9,52±6,4%), при частково контрольованому - у 11 (19,64±5,31%), при неконтрольованому - у 19 (24,05±4,81%). Високий рівень еозинофілії при неконтрольованому перебігу БА спостерігався у 11 хворих (13,92±3,89%), при частково контрольованому - у 1 хворого (1,79±1,77%), при контрольованому ж перебігу він був відсутній.

Список літератури

Беш Л. В. Бронхіальна астма у дітей / Л. В. Беш // Здоровье ребенка. - 2012. - № 8. - С. 8 - 18.
 Журавльова, Л. В. Бронхіальна астма: погляд на проблему з позицій практикуючого лікаря / Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова // Сімейна медицина. - 2011. - № 1. - С. 7 - 13.
 Хотнікова О. М. Бронхіальна астма у дітей грудного віку: клініка, діагностика, особливості перебігу, ускладнення гострого періоду / О. М. Хотнікова // Перинатологія і педиатрія. - 2006. - № 2. - С. 31 - 36.
 British Guideline on the Management of Asthma // BTS. - 2012. - 151 p.
 Global strategy for asthma management and prevention. Update 2010. - 119 p. - Режим доступу http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GiNA_Report_2010.pdf

Дудник В.М., Хромых Е.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. В данной статье изучались клинические особенности течения аллергической бронхиальной астмы у детей с

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У проведеному дослідженні було встановлено, що виразність клінічних проявів захворювання, таких як емфізематозне здуття грудної клітки, кашель, свистяче дихання, обмеження активності, нічні симптоми, задишка та дихальна недостатність різних ступенів важкості, потреба у препаратах невідкладної допомоги при контрольованому перебігу захворювання була у 7 - 10 разів більша при частково контрольованих та неконтрольованих варіантах БА, ніж при контрольованих ($p \leq 0,05$).

2. Серед обстежених дітей, хворих на БА, які мали інтермітуючий перебіг захворювання контрольований варіант БА зустрічався у 2,5 рази частіше, на відміну від інших ступенів важкості. Персистуючий перебіг легкого ступеня важкості у 2, 02 рази частіше супроводжувався частково контрольованим та неконтрольованим перебігом БА, ніж контрольованим перебігом. При персистуючій БА середнього ступеня важкості контрольований перебіг захворювання зустрічався у 3 та 3,99 рази рідше, ніж частково контрольований та неконтрольований перебіг відповідно. Що стосується персистуючої БА важкого ступеня, то контрольованих варіантів її перебігу не було взагалі.

3. У нашому дослідженні також були діти, хворі на БА, які не отримували базисної протизапальної терапії. При інтермітуючому ступені важкості частка таких дітей була у 2,23 рази більшою, ніж при інших ступенях важкості.

4. Нами було відмічено, що рівень еозинофілії у периферичній крові у дітей, хворих на алергічну БА, вищий у 2,97 рази вищий у порівнянні із групою практично здорових дітей та залежить від рівня контролю захворювання. Так, при неконтрольованому перебігу БА помірна та висока еозинофілія зустрічається у 1,22 та 7,78 раз частіше, ніж при частково контрольованому варіанті перебігу.

Дослідивши клінічні варіанти перебігу захворювання у дітей, хворих на алергічну БА, було відмічено, що вищенаведені дані підтверджують необхідність досягнення повного контролю над захворюванням, що допоможе запобігти прогресуванню БА та уникнути ускладнень. Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні факторів, що впливають на зменшення рівня контролю над алергічною БА та методи подолання їх впливу.

различными уровнями контроля. Для достижения поставленной цели нами обследовано 224 ребенка, больных БА в возрасте от 6 до 18 лет. Дети с контролируемым течением БА имели значительно меньшую выраженность симптомов, чем дети с частично контролируемым или неконтролируемым течением. Учитывая степень тяжести БА и ее уровень контроля, мы установили, что при интермиттирующем течении заболевания контроль над БА достигался у 13 детей (61,9%), а неконтролируемый вариант не отмечался, в отличие от детей с тяжелой персистирующей БА, у которых контроль над заболеванием не достигался, а количество частично контролируемых форм составила 80%. Повышение уровня эозинофилов сопровождает большинство аллергических заболеваний. В нашем исследовании мы проанализировали уровни эозинофилов в периферической крови. Высокий уровень эозинофилии при неконтролируемом течении БА наблюдался у 11 больных ($13,92 \pm 3,89\%$), при частично контролируемом - у 1 больного ($1,79 \pm 1,77\%$), при контролируемом же течении он отсутствовал. Изучив клинические варианты течения заболевания у детей, больных аллергической БА, было отмечено, что вышеприведенные данные подтверждают необходимость достижения полного контроля над заболеванием, поможет предотвратить прогрессирование БА и избежать осложнений.

Ключевые слова: аллергическая бронхиальная астма, дети.

Dudnyk V.M., Khromykh K.V.

CLINICAL FEATURES OF ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH DIFFERENT LEVELS OF DISEASE CONTROL

Summary. This article studied the clinical peculiarities of allergic asthma in children with different levels of control. To achieve this aim we examined 224 child with BA aged from 6 to 18 years old. The children with asthma controlled flow had significantly lower severity of symptoms than children with partially controlled or uncontrolled flow. Given the severity of BA and the level of control, we found that when intermittent disease course of BA control was achieved in 13 children (61,9%) and uncontrolled flow is marked not unlike children with severe persistent BA who have control over disease is achieved and controlled forms part number was 80%. Increased eosinophils accompanies many allergic diseases, in our study we analyzed the levels of eosinophils in peripheral blood. The high level of eosinophilia in BA uncontrolled flow was observed in 11 patients ($13,92 \pm 3,89\%$), while partially controlled - in 1 patient ($1,79 \pm 1,77\%$), while the controlled flow of it was missing. After reviewing the clinical variants of the disease in the children with allergic BA, it was observed that above findings support the need to achieve full control of disease, help prevent progression of BA and avoid complications.

Key words: allergic bronchial asthma, children.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2014 р.

Дудник Вероніка Михайлівна - д. мед. н., професор, зав. кафедри педіатрії №2; +38 067 744-91-48; dudnykv@mail.ru
Хроміх Катерина Вадимівна - клінічний ординатор кафедри педіатрії №2; +38 096 170-02-57; kate_khromykh@yahoo.com

© Мостовий Ю.М., Вільцанюк О.О.

УДК: 615.275.4; 616-085; 616.24-002

Мостовий Ю.М., Вільцанюк О.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДЕЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ ГЛЮТАМІН-ЦИСТЕІН-ГЛІЦИН ДИНАТРІЮ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З ВАЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

Резюме. В роботі наведені дані ефективності застосування в комплексному лікуванні 77 хворих на негоспітальну пневмонію з важким перебігом. Проведені дослідження показали позитивний вплив препарату на імунний стан організму хворих, що підтверджувалось клінічними, лабораторними показниками та швидшою позитивною динамікою показників ендогенної інтоксикації при використанні препарату. В результаті проведеного аналізу встановлено, що використання препарату забезпечує сприятливий перебіг захворювання, дозволяє профілакувати ускладнення та скоротити терміни перебування хворих в стаціонарі в середньому на 3,5 доби в порівнянні з групою хворих, у яких не використовували препарат.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, ендогенна інтоксикація, клініко-лабораторна характеристика, глютамін-цистеїн-гліцин динатрію.

Вступ

Проблема лікування негоспітальної пневмонії (НП) з важким перебігом залишається однією з найбільш актуальних проблем у клініці внутрішніх хвороб, оскільки ця патологія займає важливе місце в структурі захворюваності і смертності населення не тільки в Україні, а і в усьому світі [Синопальников и др., 2008]. В Європейських країнах цей показник дещо нижчий. Він коли-

вається від 5 до 7 випадків на 100000 населення, але все ж залишається таким, що спонукає до пошуку шляхів оптимізації лікування даної категорії хворих [Железняк, 2012; www.cdc.gov/nchs/data/hus/06/pdf].

Не дивлячись на впровадження сучасних методів лікування пневмонії не рідко спостерігається ускладнений перебіг НП, який супроводжується розвитком дест-

руктивних вражень легень та розвитком сепсису, внаслідок зростання кількості хворих зі зниженим імунним статусом [Иванчик и др., 2008; www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus06/pdf]. Тому поряд з антимікробною, муколітичною, дезінтоксикаційною терапією та іншими видами лікувальних заходів хворим показано використання імуномодуляторів з системною цитопротекторною дією.

На сьогодні одним з таких препаратів є глютамін-цистеїн-гліцин динатрію (Глутоксим), який є представником нового класу лікарських препаратів - тіопетинів, що мають імуномодулюючу дію на внутрішньоклітинні процеси тілового обміну, який відіграє важливу роль у регуляції генетичних та метаболічних процесів у клітинах та тканинах.

Механізмом дії препарату глютамін-цистеїн-гліцин динатрію є впорядкована ескаляція редокс-стану клітин. Препарат виявляє диференційований вплив на нормальні (стимуляція проліферації та диференціювання) та трансформовані (індукція апоптоза - генетично програмованої клітинної загибелі) клітини. Серед імунобіохімічних ефектів препарату слід відзначити: стимулюючу дію на каскадні механізми фосфатної модифікації ключових білків сигналпередаючих систем; ініціацію системи цитокінів, у тому числі ендогенної продукції інтерлейкіну 1, інтерлейкіну 2, фактора некрозу пухлини, інтерферонів та еритропоєтину.

Але інформації про ефективність застосування препарату в комплексному лікуванні НП в доступній літературі нами не було знайдено.

Метою дослідження було провести клініко-лабораторну оцінку ефективності застосування глютамін-цистеїн-гліцин динатрію (глутоксиму 1%, 1мл) в комплексному лікуванні НП з важким перебігом.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження було 77 хворих на НП, яка мала важкий перебіг. Хворі були розподілені на дві групи: основну групу, яку склали 30 хворих з НП, які в комплексному лікуванні отримували глутоксим і група порівняння, в яку увійшли 47 хворих на НП, які лікувались відповідно до існуючої нормативної бази, яке включало антимікробну, дезінтоксикаційну та симптоматичну терапію.

У групі порівняння середній вік хворих склав $53,6 \pm 13,0$ років. Чоловіків було 28 (59,6%), жінок - 19 (40,4%). У 86,9% хворих групи порівняння спостерігалось загально-соматична патологія, серед якої переважала гіпертонічна хвороба, яка спостерігалась у 10 пацієнтів (21,3%), цукровий діабет - у 9 пацієнтів (19,1%), ішемічна хвороба серця була у 3 хворих (6,4%), ХОЗЛ у 4 хворих (8,5%), пептична виразка дванадцятипалої кишки у 2 хворих (4,2%), хронічний пієлонефрит - у 5 хворих (10,6%), залізодефіцитна анемія у 6 (12,8%). В основну групу увійшли 30 хворих середнім віком $52,6 \pm 18,5$, із них 17 жінок (56,7%) та 13 чоловіків (43,3%). Усі хворі були працездатного віку.

У 96,7% хворих основної групи була супутня загально-соматична патологія: гіпертонічна хвороба була у 20 хворих (66,7%), ішемічна хвороба серця - 14 хворих (46,7%), хронічний холецистит - 14 хворих (46,7%), ХОЗЛ у 9 хворих (30%), цукровий діабет був у 6 хворих (20%), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки - у 5 хворих (16,7%), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок - 3 хворих (10%).

Оцінку загального стану хворих проводили за стандартними лабораторними тестами, які включали вивчення загального аналізу крові і сечі, біохімічних досліджень сироватки крові [Карпищенко, 2002]. Крім загально - клінічних лабораторних досліджень проводили визначення показників ендогенної інтоксикації (ЕІ): лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), гематологічного показника інтоксикації (ГПІ) [Каль-Калиф, 1941; Васильев, Комаров, 1993].

Результати. Обговорення

Клініко - лабораторні дослідження результатів лікування важких НП свідчать, що проведення загальноприйнятої комплексної терапії в більшості випадків призводить до одужання хворих. Середній термін їх перебування в стаціонарі склав $18,0 \pm 3,2$ ліжка - дні. Не дивлячись на лікування у 8 хворих (17,0%) виникли ускладнення, з яких померло 2 хворих (4,3%).

При вивченні строків нормалізації температури тіла обох груп встановлено, що в основній групі хворих нормалізація температури тіла спостерігалась починаючи з 3 доби спостереження, поступово знижувалась і була на рівні верхньої межі норми, хоча в вечірній час спостерігалось її підвищення до $37,1 - 37,4$ °С. На п'яту добу спостереження температура тіла становила $36,8 \pm 0,28$ °С і залишалась на нормальному рівні до виписки, за виключенням хворих, у яких виникли ускладнення. У хворих групи порівняння - температура тіла нормалізувалась починаючи з 7 доби спостереження і становила $36,9 \pm 0,28$ °С і в подальшому не перевищувала нормальних показників.

Відомості щодо динаміки лабораторних показників наведені в таблицях 1, 2.

При лікуванні НП у хворих обох груп вже через 3 доби після початку захворювання відмічалось зниження кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну.

У групі порівняння наростання анемії продовжувалось до 9 доби, а перед випискою показник гемоглобіну та кількість еритроцитів починали зростати, і на момент виписки залишались достовірно нижчими ($p < 0,05$) від нормальних показників. В основній групі хворих наростання анемії продовжувалось до 5 доби спостереження, а з 5 по 7 добу ці показники залишались стабільними, і поступово зростали, набуваючи нормального рівня перед випискою.

Кількість лейкоцитів в периферійній крові також відрізнялась в динаміці захворювання в обох групах хворих. В основній групі хворих кількість лейкоцитів

Таблиця 1. Динаміка змін лабораторних показників крові при НП з важким перебігом у хворих, які лікувались Глутокси-мом, та хворих групи порівняння.

№ п/п	Показники Доба	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$		Гемоглобін, г/л		Лейкоцити, $\times 10^9/л$		ШОЕ, мм/год	
		Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)
1.	Госпіталізація	4,20±0,18	4,30±0,09	137,3±4,2	138,4±2,3	15,9±2,31	16,0±0,27	38,3±7,2	37,5±3,6
2.	3 доба	3,77±0,13	3,68±0,11	128,1±2,7	130,2±1,6*	15,1±1,62	12,9±0,9*	37,7±6,3	36,8±3,4
3.	5 доба	3,56±0,17	3,79±0,81*	125,0±3,8	129,7±2,1*	12,2±1,87	10,3±1,2*	34,8±5,4	29,6±2,5*
4.	7 доба	3,38±0,12	3,98±0,83*	107,2±5,1	128,5±3,2*	10,8±1,32	8,9±0,21*	32,3±4,6	25,8±1,6*
5.	9 доба	3,49±0,14	4,02±0,06*	110,3±3,9	139,0±2,7*	9,3±1,52	7,1±1,3*	24,5±4,5	21,4±6,3*
6.	Перед випискою	3,86±0,21	4,1±0,12*	129,2±3,1	136,8±3,6*	7,6±0,53	6,9±2,3*	19,6±1,8	18,03±2,1

Примітки. * - $p < 0,05$ різниця достовірна в порівнянні з даними групи хворих, які не отримували глутоксим.

Таблиця 2. Динаміка змін біохімічних показників крові при НП з важким перебігом у хворих, які лікувались Глутокси-мом, та хворих групи порівняння.

№ п/п	Показники Доба	Загальний білок, г/л		Сечовина, мкмоль/л		Креатинін, мкмоль/л	
		Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)
1.	Госпіталізація	73,9±3,89	72,4±1,2	8,87±0,6	8,92±0,36	118,6±11,4	119,6±10,2
2.	3 доба	71,1±2,63	70,3±2,6	8,64±0,7	8,20±0,53	116,4±9,8	113,1±4,3*
3.	5 доба	70,9±1,81	69,2±4,8*	8,81±0,7	8,0±0,66*	117,2±10,7	110,4±6,2*
4.	7 доба	64,2±1,73	66,0±1,4*	8,29±0,3	7,9±0,32*	114,6±8,4	100,2±4,3*
5.	9 доба	63,6±0,86	68,7±0,92*	7,94±0,4	7,6±0,50	109,5±5,3	93,6±2,7*
6.	Перед випискою	69,8±0,88	71,4±0,3*	7,23±0,02	7,0±0,33	76,8±2,76	69,5±3,8

Примітка. * - $p < 0,05$ різниця достовірна в порівнянні з даними групи хворих, які не отримували глутоксим.

зменшувалась, в порівнянні з кількістю на момент госпіталізації, а вже на 5 добу лейкоцити були на рівні верхньої межі норми, а перед випискою були на рівні нормальних показників. Тоді як в групі порівняння спостерігалась більш повільна нормалізація кількості лейкоцитів, при цьому кількість лейкоцитів зменшувалась до верхньої межі нормальних показників тільки на 9 добу спостереження, хоча на момент виписки кількість лейкоцитів достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялась в обох групах хворих.

Показники ШОЕ в динаміці лікування також поступово знижувались, але більш швидше в основній групі хворих, хоча на момент виписки цей показник не набував нормального значення в обох групах хворих.

Біохімічні показники крові також швидше нормалізувались в основній групі хворих. В обох групах хворих спостерігалось значне зменшення кількості загального білка, але у хворих основної групи вже з 7 доби спостереження відмічалась стабілізація цього показника на рівні 64,2±1,73 г/л, і перед випискою він складав 70,0±0,9 г/л, тоді як в групі порівняння цей показник не набував нормальних значень і був на рівні 68,6±0,9 г/л, що було достовірно ($p < 0,05$) нижчим ніж в основній групі хворих та нормальних показників.

Рівень сечовини та креатиніну був підвищеним в

обох групах хворих, але в динаміці захворювання ці показники поступово нормалізувались у хворих основної групи з 7 доби спостереження достовірно ($p < 0,05$) не відрізнялись від нормальних показників. У групі порівняння ці показники нормалізувались на 9 добу спостереження і перед випискою, так як і в основній групі, достовірно ($p < 0,05$) не відрізнялись від нормальних показників.

Порівняльна оцінка змін показників ендогенної інтоксикації (EI) у хворих обох груп показала, що в обох групах хворих при госпіталізації спостерігалось значне підвищення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) майже в 14 разів, який становив 6,92±0,15 ум.од. в групі порівняння і 6,83±0,11 ум.од. в основній групі. В динаміці захворювання цей показник поступово зменшувався (табл. 3).

Якщо в групі порівняння його нормалізація відбувалась тільки перед випискою, то в основній групі різка тенденція до зниження цього показника спостерігалась з 5 доби, а перед випискою він був на рівні нормальних показників і достовірно ($p < 0,05$) переважав ЛІІ в групі порівняння майже в три рази і складав 1,66±0,3 ум.од. Аналогічна картина спостерігалась і з гематологічним показником інтоксикації (ГПІ), зменшення якого в основній групі спостерігалось починаючи з 7 доби

Таблиця 3. Динаміка змін показників ендogenousної інтоксикації при НП з важким перебігом у хворих, які лікувались глютоксिमом, та хворих групи порівняння.

№ п/п	Показники Доба	ЛП		ГП	
		Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=30)
1.	Госпіталізація	6,92±0,15	6,83±0,11	21,2±2,7	22,1±1,4
2.	3 доба	6,71±0,26	6,47±0,22	20,5±1,8	18,5±2,2
3.	5 доба	6,4±0,43	5,47±0,31*	14,4±1,1	10,2±0,7*
4.	7 доба	5,65±0,32	3,96±0,24*	11,0±1,8	8,3±0,9*
5.	9 доба	3,76±0,51	2,03±0,1*	5,4±2,7	2,4±0,4*
6.	Перед випискою	1,66±0,3	0,9±0,1	1,8±0,4	1,0*±0,2*

Примітка. * - p<0,05 різниця достовірна в порівнянні з даними групи хворих, які не отримували глютоксिम.

спостереження, тоді як в групі порівняння така тенденція спостерігалась тільки з 9 доби спостереження. Але в обох групах хворих цей показник залишався підвищеним на момент виписки, і в основній групі він достовірно (p<0,05) відрізнявся від показників в групі порівняння.

Отримані данні свідчать про позитивний вплив імунomodельючої терапії на основні гематологічні параметри. Паралельно з покращенням загально-клінічних, лабораторних, біохімічних показників та показників інтоксикації, покращувались і дані об'єктивного обстеження в обох групах хворих.

Але у хворих основної групи на фоні прийому глютоксиму, в більш ранні терміни переставав турбувати кашель, зменшувалась кількість харкотиння, зникали напади ядухи та покращувався апетит, зменшувалась

втомлюваність після звичайного фізичного навантаження.

Пацієнти основної групи в середньому перебували 14,5 ліжка - днів, тоді як хворі групи порівняння в стаціонарі в середньому 18,0 ліжка - днів, що було на 3,5 ліжка - дні більше, ніж у хворих групи порівняння.

Якщо вартість одного ліжка - дня в пульмонологічному відділенні становить 60,06 гривень, то в перерахунку на 30 осіб має місце економія в 6306,3 гривень.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Імуномодулятор з системною протекторною дією глютамін-цистеїн-гліцин динатрію (глютоксिम) забезпечує при лікуванні НП з важким перебігом більш швидшу, ніж у хворих групи порівняння, нормалізацію температури тіла та лабораторних показників, зменшує ендogenousну інтоксикацію і тим самим забезпечує більш легкий перебіг захворювання.

2. Застосування глютоксиму у дозі 1% 1мл 1 раз/добу внутрішньом'язово впродовж 10 днів у хворих на НП призвело до зменшення перебування пацієнта у стаціонарі на 3,5 дні і дало економічний ефект у розмірі 6306,3 гривень в перерахунку на 30 хворих.

Враховуючи механізм дії глютоксиму, а саме вплив на систему інтерлейкінів, інтерферону, фактору некрозу пухлин, перспективою його застосування може бути використання препарату для потенціювання ефективності антибіотиків при НП, інфекційнозалежного загострення ХОЗЛ, при інтоксикаційних станах, пов'язаних з вірусним впливом на організм людини, що потребує подальших досліджень

Список літератури

- Васильев В. С. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине / В. С. Васильев, В. И. Комаров // *Здравоохранение Белоруссии*. - 1993. - № 2. - С. 38 - 40.
- Каль-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Каль-Калиф // *Врачебное дело*. - 1941. - № 1. - С. 31 - 36.
- Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии / Карпищенко А. И. - СПб. : Интермедина, 2002. - 600 с.
- Основні показники діяльності установ охорони здоров'я Вінницької області за 2011 рік / укладач Железняк В. Д. - Вінниця : "Поліграф", 2012. - 232 с. - (Управління Охорони здоров'я та курортів).
- Синопальников А. Л. Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактики (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, 2007) / А. Л. Синопальников, С. Ю. Чикина, А. Г. Чучалин // *Пульмонология*. - 2008. - № 5. - С. 15 - 50.
- Этиология фатальной внебольничной пневмонии у взрослых / Н. В. Иванчик, С. Н. Козлов, С. А. Рачина [и др.] // *Пульмонология*. - 2008. - № 6. - С. 53 - 58.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2010, with chartbook on trends in the health of Americans. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/health/06/pdf

Мостовой Ю.М., Вильцанюк О.А.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДЕЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГЛЮТАМИН-ЦИСТЕИН-ГЛИЦИН ДИНАТРИЯ У БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Резюме. В работе приведены данные эффективности применения в комплексном лечении 77 больных негоспитальной пневмонией с тяжелым течением. Проведенные исследования показали положительное влияние препарата на иммунное состояние организма больных, что подтверждалось клиническими, лабораторными показателями и более быстрой положительной динамикой показателей эндогенной интоксикации при использовании препарата. В результате проведенного анализа установлено, что использование препарата обеспечивает благоприятное течение заболевания, позволяет профилактировать осложнения и сократить сроки пребывания больных в стационаре в среднем на 3,5 суток по сравнению с группой больных, у которых не использовали препарат.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, эндогенная интоксикация, клинико-лабораторная характеристика, глютамин-цистеин-глицин динатрия.

Mostovoy Yu.M., Viltsanyuk O.O.

THE RATIONALE FOR THE USE OF THERAPIES GLUTAMINE-GLYCINE-CYSTEINE DISODIUM IN PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Summary. *In this article, the data in the efficacy of treatment of 77 patients with severe community acquired pneumonia. The studies have shown a positive effect of the drug on the immune status of the patient, which was confirmed by clinical, laboratory parameters and quicker positive indicators of the endogenous intoxication when using the drug. The analysis found that the use of the drug provides a favorable course of the disease, allowing prophylaxis complications and reduce the time patients stay in the hospital an average of 3.5 days compared with a group of patients who did not use medication.*

Key words: *community acquired pneumonia, endogenous intoxication, clinical and laboratory characteristics, glutamine-glycine-cystein disodium.*

Стаття надійшла до редакції 07.04.2014 р.

Мостовой Юрій Михайлович - д. мед. н., проф., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 0432 46-11-27

Вільцанюк Оксана Олександрівна - к. мед. н., асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 067 727-42-91; viokol@mail.ru

© Булавенко О.В., Палапа В.В., Дзись Н.П.

УДК: 618.17-008.8-084.

Булавенко О.В., Палапа В.В., Дзись Н.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НАБРЯКОВОЮ ФОРМОЮ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Резюме. *Було обстежено 130 жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою передменструального синдрому, шляхом використання клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. За допомогою опитувальника SF-36, проведено оцінку якості життя (ЯЖ) до та після різних варіантів лікування жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою передменструального синдрому. Встановлено що краща позитивна динаміка показників "фізичного" і "психологічного" компонентів якості життя спостерігалась у жінок, які на протязі трьох менструальних циклів отримували гормональну терапію з використанням дроспіренонвмісного препарату.*

Ключові слова: *якість життя, передменструальний синдром, дроспіренон.*

Вступ

ПМС це не просто погіршення самопочуття перед місячними, а багатогранний патологічний симптомокомплекс, який проявляється у лютеїнову фазу менструального циклу, і характеризується психоемоційними, вегетосудинними і метаболічними розладами частота якого варіабельна і в середньому становить 25-75% [Манухин и др., 2012].

ПМС є поліетіологічним та полісимптомним захворюванням, в виникненні якого значну роль відіграє вплив факторів зовнішнього середовища (переохолодження, чересзірне фізичне та розумове навантаження, часті інфекційні та екстрагенітальні захворювання) на фоні вродженої або набутої недостатності гормональної регуляції гіпоталамо-оваріальної системи [Татарчук, Сольський, 2003].

Здоров'я - це повне фізичне, соціальне та психологічне благополуччя людини, а не тільки відсутність хвороби [WHO Cancer pain relief, 1986].

Дослідження якості життя в медицині, це унікальний підхід, який дозволяє вивчити вплив захворювання та його лікування на показники якості життя хворої людини, та оцінити складові фізичного, соціального, та пси-

хологічного функціонування [Bowling, 1996].

Критеріями ефективності лікування в клінічних дослідженнях є фізичні та лабораторні показники. Не дивлячись на те, що стандартні медико-біологічні параметри є основними критеріями ефективності лікування, нерідко вони не відтворюють в повній мірі, самопочуття хворої людини, та її функціонування в повсякденному житті. При певних станах, оцінка пацієнтом свого стану є важливим показником здоров'я.

Існує багато різних визначень поняття якості життя. Але разом з тим загальновизнаним є багатогранне поняття, яке відтворює вплив захворювання та його лікування на самопочуття хворої людини. Тобто якість життя характеризує, яким чином фізичне, ролеве, психологічне і соціальне функціонування хворого змінюється при захворюванні та на фоні лікування.

Важливо відзначити, що якість життя не вимірює і не оцінює важкість захворювання, а відображає те, як хворий переносить свою хворобу [Гурылева и др., 2002].

Враховуючи складний нейрогуморальний механізм виникнення та прогресування симптоматики перед-

менструального синдрому та його набрякової форми, є доцільним провести динамічне вивчення показників якості життя, у жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою ПМС, до та через три місяці після різних варіантів лікування.

Матеріали та методи

Всі хворі з набряковою формою ПМС були розділені, випадковим чином, на дві однорідні групи. В групі 1 (65 жінок) протягом трьох менструальних циклів (МЦ) проводилася традиційна терапія, що включала використання магне В6 - препарату який сприяє розслабленні м'язевого волокна та покращенні метаболічних процесів в м'язах, призначали по 1-й таблиці (470 мг магнію лактат і 5 мг піридоксину хлорид), 3 рази на добу на протязі трьох менструальних циклів. Спіронолактон (верошпірон) - калійзберігаючий препарат, який окрім діуретичної дії, має ще і антиандрогенний ефект. Спіронолактон призначався по 25 мг на добу з 16 по 28 день МЦ, тобто в період затримки рідини в організмі. Для усунення циклічної масталгії призначали циклодинон, який володіє дофамінергічною та гіпопролактинемічною дією, по 40 крапель 1 раз в день вранці на протязі трьох циклів.

У групі 2 (65 жінок) протягом трьох МЦ проводилася терапія з використанням гормонального препарату Мідіана (GEDEON RICHTER), який містить 30 мкг етінілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, максимально наближеного до ендогенного прогестерону. Мідіана призначався по новій схемі 24+4, на протязі трьох послідовних менструальних циклів. Скорочення безгормонального інтервалу до 4 днів передбачає багато переваг і скорочує частоту виникнення побічних ефектів, які зазвичай спостерігаються при прийомі КОК в традиційному режимі 21+7.

Всім обстеженим проводилось поглиблене клінічне обстеження, застосовувався розширений комплекс параклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Вимірювали зріст, масу тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), за формулою Кетле

$ІМТ = m/h^2$, де m - маса тіла в кілограмах, h - зріст у метрах, вимірюється в $кг/м^2$, проводили огляд шкірних і видимих слизових покривів, вимірювали температуру тіла і артеріальний тиск. Гінекологічне обстеження було проведено загальноприйнятими методами діагностики гінекологічної патології.

Для оцінки якості життя використаний загальний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form). Це одна з найбільш популярних форм при проведенні медичних, соціальноекономічних досліджень, який був розроблений у Центрі Вивчення Медичних Результатів (США) у 1992 році [Ware, Sherbourne, 1992].

Враховувались такі показники опитувальника SF 36: 1 - фізичне функціонування (PF), відтворює ступінь обмеження фізичного стану, виконання фізичного навантаження; 2 - ролеве функціонування визначає роль

фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RF); 3 - інтенсивність болю (BP), та її вплив на повсякденне життя; 4 - загальний стан здоров'я (GH), а саме самооцінка стану здоров'я; 5 - життєва активність (VT); 6 - соціальне функціонування (SF), стан соціальної активності; 7 - ролеве функціонування (RE), роль емоційного стану в обмеженні життєдіяльності; 8 - психічне здоров'я (MH), характеризує настрій, депресію, тривогу, та позитивні емоції.

Це дозволяє представити інтегральну характеристику фізичного, психологічного, емоційного і соціального стану людини, заснованого на його суб'єктивному сприйнятті.

Показники кожної шкали варіювали від 0 до 100 балів, де 100 балів представляє найвищу оцінку ЯЖ. Оцінки в балах по 8 шкалам складені таким чином, що вища оцінка вказує на вищий рівень ЯЖ. Шкали групувалися в два показники - "фізичний" компонент ЯЖ і "психологічний" компонент якості життя, на підставі яких дається "загальна" оцінка ЯЖ.

Опитувальники заповнювали методом інтерв'ю з використанням російськомовної версії, розташованої на сайті компанії Евіденс - Клініко-фармакологічні дослідження (<http://www.evidence-cpr.com>). Статистична обробка даних опитувальника SF-36 проведена у відповідності до інструкцій компанії Евіденс - Клініко-фармакологічні дослідження. Результати анкетування оброблені з використанням методів варіаційної статистики, прийнятими у медицині та біології, з використанням стандартного пакета програм [Гублер, Генкин, 1973].

Результати. Обговорення

У ході дослідження було встановлено, що у пацієнток раннього репродуктивного віку, які перебували під наглядом з приводу набрякової форми передменструального синдрому, виявлено що середній вік жінок в 1 групі складав $22,60 \pm 1,94$ роки, а в 2 групі $22,09 \pm 2,09$ роки. Тривалість синдрому складала відповідно $4,6 \pm 0,3$ в першій групі та $4,4 \pm 0,2$ в другій. Середнє значення ваги тіла жінок першої групи до лікування $61,65 \pm 7,08$ кг, індексу маси тіла (ІМТ) $23,17 \pm 1,83$, в другій групі середня вага тіла складала $63,03 \pm 6,61$ кг, ІМТ $23,63 \pm 1,45$, що вказує на однорідність груп.

Середній вік появи менархе був $13,75 \pm 1,1$ років у першій групі та $14,06 \pm 1,3$ роки. Тривалість менструального циклу була від 21 до 34 днів, в середньому становила $27,82 \pm 2,27$ у жінок першої групи та $26,57 \pm 2,13$ днів у жінок другої групи, а тривалість менструації становила в першій групі $4,95 \pm 0,95$ днів, та в другій групі $5,06 \pm 0,85$ днів.

При проведенні аналізу показників якості життя у жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою передменструального синдрому, які були випадковим чином розділені на дві групи, встановлено, що рівень значень загальних показників фізичного (PH), та психологічного (MH) компонентів здоров'я свідчить

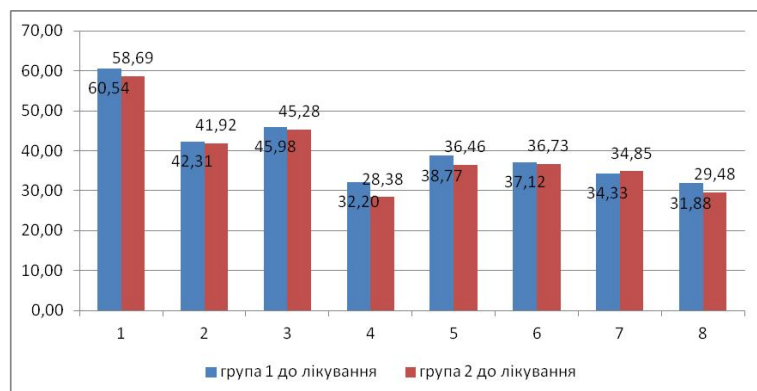


Рис. 1. Аналіз шкали якості життя обстежуваних жінок до лікування.
Примітка. * $p > 0,1$ - різниця відсутня між показниками різних груп.

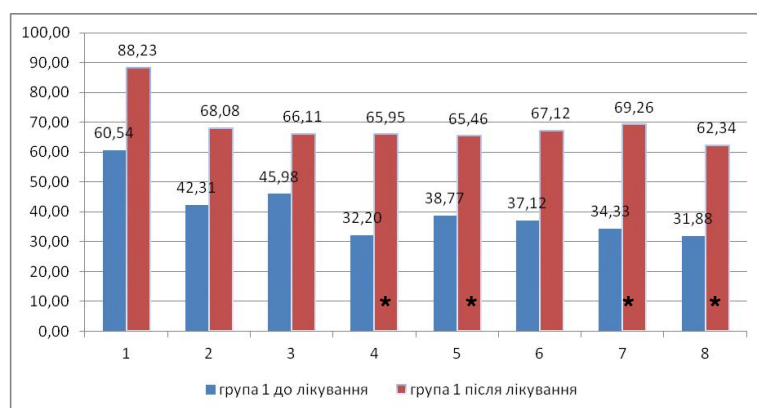


Рис. 2. Аналіз шкали якості життя обстежуваних жінок першої групи до та після лікування.
Примітка. * $p < 0,05$ різниця вірогідна щодо показника до лікування.

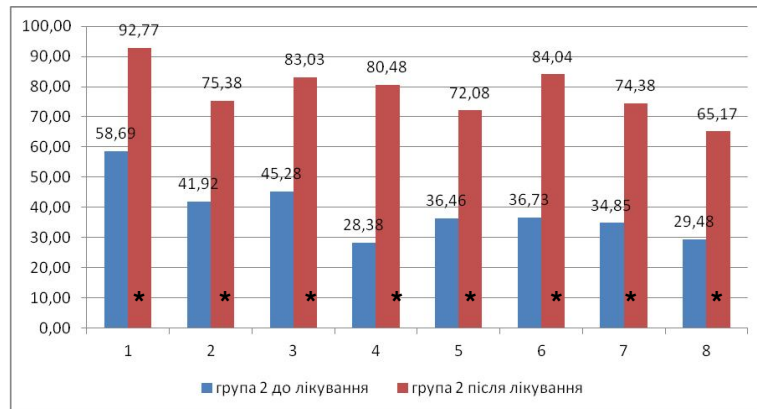


Рис. 3. Аналіз шкали якості життя обстежуваних жінок другої групи до та після лікування.
Примітка. * $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно показника до лікування.

про однорідність обстежуваних груп.

Рівень фізичного функціонування (PF), який характеризує діапазон посиленої фізичної активності, виявився відносно достатнім, як у жінок першої групи $60,54 \pm 15,49$ балів, так і у пацієнок другої групи $58,69 \pm 16,86$ балів.

Ролеве функціонування у хворих першої групи становило $42,31 \pm 14,38$ балів, в другій групі цей показник

був $41,92 \pm 14,58$ балів, що вказує на однорідність показників активності в повсякденному житті у пацієнок обох груп.

Показники больових відчуттів, та впливу їх на загальний стан складав $45,98 \pm 9,0$ балів у жінок першої групи, та $45,28 \pm 8,32$ балів у хворих другої групи. Дані показників якості життя чітко відтворюють розповсюдженість скарг пов'язаних з больовими відчуттями у даних хворих. Так масталгія зустрічалась у $90,77\%$ жінок першої групи та у $84,64\%$ другої групи, головний біль відмічали $70,77\%$ хворих першої групи та $73,85\%$ жінок другої групи.

Показники стану здоров'я, згідно самооцінки жінок першої групи становили $32,20 \pm 7,63$ балів та $28,38 \pm 12,12$ балів у другій групі. Життєва активність пацієнтів першої групи відповідала $38,77 \pm 6,98$ балам, а другої групи - $36,46 \pm 8,04$ балам, що свідчить про незначні відхилення показників між групами. Стан соціальної активності у пацієнтів першої групи становив $37,12 \pm 12,36$ балів, та $36,73 \pm 12,63$ балів у жінок другої.

Показники емоційного стану хворих були майже однаковими в обох групах, у жінок першої групи вони склали $34,33 \pm 5,98$ балів та у жінок другої групи $34,85 \pm 5,88$ балів, що свідчить про досить низькі показники, які значно обмежують виконання звичної роботи. Стан психічного здоров'я складав у хворих першої групи $31,88 \pm 5,57$ балів, та дещо нижчими були показники у жінок другої групи $29,48 \pm 5,37$ балів, що теж мав низькі показники емоційного здоров'я.

Після 3-х місячного курсу лікування, у хворих обох груп спостерігалась позитивна динаміка показників якості життя.

Так, у жінок першої групи, які отримували традиційне лікування, згідно клінічного протоколу МКХ-10 № 94, спостерігались статистично достовірні зміни показника якості життя, який згідно самооцінки відповідає загальному здоров'ю (рис. 2).

Цей показник з $32,20 \pm 7,63$ балів, до лікування, покращився до $65,95 \pm 12,39$ балів після лікування ($p < 0,05$). Показник життєвої активності збільшився з $38,77 \pm 6,98$ балів до $65,46 \pm 6,23$ балів ($p < 0,05$), який також зазнав достовірно значимих змін після лікування. Вплив больового компоненту на загальне самопочуття змінилось в кращу сторону з $45,98 \pm 9,0$ балів до $66,11 \pm 5,73$ балів, хоча і відповідало незначним статистичним відмінностям ($p < 0,1$). Що стосується психологічного компоненту здоров'я, то такий показник, як ролеве функціонування емоційного стану збільшився з $34,33 \pm 5,98$ балів до $69,26 \pm 5,68$ балів, що мало суттєві зміни ($p < 0,05$). По-

Таблиця 1. Порівняльна оцінка інтегральних показників якості життя до та після лікування.

Показники	Група 1 (n=65)		Група 2 (n=65)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Фізичний компонент здоров'я	40,43±3,69	49,63±3,15**	39,72±4,65	54,70±2,26*
Психологічний компонент здоров'я	29,50±3,50	44,10±3,93*	28,87±3,24	46,79±2,79*

Примітки: * - різниця вірогідна ($p < 0,05$), ** - різниця незначна ($p < 0,1$) щодо показника до лікування.

казник психічного здоров'я, також у жінок першої групи зазнав достовірно статистичних змін, і збільшився з 31,88±5,57 балів до 62,34±7,43 балів, ($p < 0,05$) що суб'єктивно мало підтвердження зникнення проявів тривоги та депресії, та появи позитивного настрою.

У пацієнтів другої групи, які на протязі трьох менструальних циклів отримували гормональний дроспіренонвмісний препарат, відбулись значні позитивні зміни показників якості життя (рис. 3).

Показники степені обмеження фізичної активності та виконання фізичного навантаження, у хворих другої групи покращились після лікування, з 58,69±16,86 балів до 92,77±4,22 балів, хоча таке покращення відповідало незначним відмінностям ($p < 0,1$). Стан ролевого фізичного функціонування зазнав достовірних змін ($p < 0,05$), та покращився з 41,92±14,58 балів, до 75,38±6,82 балів. Значного покращення ($p < 0,05$), зазнав показник больових відчуттів, які впливають на самопочуття, та покращився з 45,28±8,32 балів до 83,03±6,71 балів.

Стан здоров'я, згідно самооцінки пацієнтів, при проведенні анкетування, змінився в кращу сторону з 28,38±12,12 балів до 84,04±11,98 балів, що відповідало значним статистично достовірним змінам ($p < 0,05$). Таким же змінам ($p < 0,05$), відповідали і показники життєвої активності в повсякденному житті, та покращились після лікування з 36,46±8,04 балів до 72,08±4,24 балів. Показники соціальної активності зазнали ще кращої позитивної динаміки з 36,73±12,63 балів до 84,04±11,98 балів, що відповідало значимим змінам ($p < 0,05$).

Показники ролевого емоційного функціонування в життєдіяльності пацієнок другої групи, внаслідок гормонального лікування, зазнали суттєвих статистично достовірних змін ($p < 0,05$), та збільшились з 34,85±5,88 балів до 74,38±11,82 балів після лікування. Показники психічного здоров'я, такі як тривога, депресія, характеристика настрою покращились, внаслідок лікування з 29,48±5,37 балів до 65,17±2,27 балів, що відповідало значним статистично достовірним змінам ($p < 0,05$).

У таблиці 1 представлена порівняльна характеристика "фізичного" і "психологічного" компонентів якості життя жінок раннього репродуктивного віку, з набряковою формою передменструального синдрому.

Фізичний компонент здоров'я (PH) включає в себе чотири складові шкали оцінки якості життя, а саме, фізичне функціонування, ролеве фізичне функціонування, інтенсивність болі та загальний стан здоров'я. Показано, що фізичний компонент здоров'я у обсте-

жуваних обох груп до лікування, залишається задовільним, хоча дещо і був зниженим.

Через три місяці після проведеного відповідного лікування у пацієнок першої групи відмічалась позитивна динаміка показників фізичного компоненту здоров'я на 9,2 бали, що у 1,2 рази більше ніж до лікування хоча це і відповідало незначним відмінностям ($p < 0,1$).

У жінок другої групи фізичний компонент здоров'я зазнав суттєвих змін після лікування ($p < 0,05$) та покращився майже на 15 балів, що було у 1,4 разів більше ніж до лікування.

Іншою виявилась "психологічна" компонента якості життя, яка включає в себе інші чотири шкали опитувальника - життєва активність, соціальне функціонування, ролеве функціонування, обумовлене емоційним станом та психічне здоров'я. Ці показники суттєво не відрізнялись між собою у першій та другій групах, тобто всі групи обстежуваних жінок виявилися однорідними і за вказаними показниками між собою не відрізнялися.

Однак, після лікування була відмічена статистично - достовірна відмінність ($p < 0,05$) між цими показниками, як у хворих першої групи, показники яких збільшились на 14,6 балів, що було у 1,5 разів краще ніж до лікування, так і жінок другої групи, показники яких покращились майже на 18 балів, що було у 1,62 рази більше ніж до лікування.

Аналізуючи зміну показників якості життя, можна зробити висновок, що краща позитивна динаміка показників "фізичного" і "психологічного" компонентів якості життя спостерігалась у жінок які отримували, протягом трьох менструальних циклів, гормональну терапію, з використанням дроспіренонвмісного препарату.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Динаміка показників якості життя в процесі лікування, є доступними та інформативними показниками здоров'я у жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою передменструального синдрому.

Статистично-достовірна відмінність показників "фізичного" та особливо "психологічного" компонентів якості життя, у хворих з набряковою формою передменструального синдрому, які отримували протягом трьох послідовних менструальних циклів гормональний, дроспіренонвмісний препарат, свідчить про його високу ефективність при лікуванні даної патології у жінок раннього репродуктивного віку, що обумовлює продовження наукових досліджень в даному напрямі.

Список літератури

- Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. - Л., 1973. - 141 с.
- Гурылева М. Э. Оценка качества жизни больных с заболеваниями органов дыхания / М. Э. Гурылева, А. А. Визель, Л. В. Хузиева // Проблемы туберкулеза. - 2002. - № 5. - С. 55 - 61.
- Манухин И. Б. Гинекологическая эндокринология / Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. // Клинические лекции. - ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - 275 с.
- Свинцицкий А. С. Новая группа психотропных средств - транквилизаторы с ноотропным компонентом и их место в повседневной врачебной практике / А. С. Свинцицкий, Л. Г. Воронков // В помощь практическому врачу. - Вып. 1. - К., 2000. - 10 с.
- Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. - К. : Заповіт, 2003. - 200 с.
- Bowling A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales / Bowling A. - Philadelphia : Open University Press, 1996. - 374 p.
- Ware J. E. The MOS 36-item short form health survey (SF-36) / J. E. Ware, C. D. Sherbourne // Medical Care. - 1992. - Vol. 30. - P. 473 - 483.
- World Health Organisation. Cancer pain relief. - Geneva WHO, 1986. - P. 5 - 26.

Bulavenko O.V., Palapa V.V., Dzisz N.P.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОТЕЧНОЙ ФОРМОЙ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Резюме. Было обследовано 130 женщин раннего репродуктивного возраста с отечной формой предменструального синдрома, путем использования клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных методов исследования. С помощью опросника SF-36, проведена оценка качества жизни (КЖ) до и после различных вариантов лечения женщин раннего репродуктивного возраста с отечной формой предменструального синдрома. Установлена положительная динамика показателей "физического" и "психологического" компонентов качества жизни у женщин, которые в течение трех менструальных циклов получали гормональную терапию с использованием дроспиренонвмесного препарата.

Ключевые слова: качество жизни, предменструальный синдром, дроспиренон.

Bulavenko O.V., Palapa V.V., Dzisz N.P.

INVESTIGATION OF LIFE QUALITY IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE WITH EDEMATOUS FORM OF PREMENSTRUAL SYNDROME

Summary. The examination of 130 women of reproductive age edematous with edematous form of premenstrual syndrome was carried out by means of clinical and anamnestic, laboratory and instrumental methods. With the help of the questionnaire SF-36 there was carried out the estimation of life (L Q) before and after different variants of women of early reproductive age with edematous form of premenstrual syndrome treatment. There was established that the better positive dynamics of "physical" and "psychological" life quality components indexes were observable in women who within three menstrual cycles received hormone therapy with application of drospirenone-containing drugs.

Key words: life quality, premenstrual syndrome, drospirenone.

Стаття надійшла до редакції 09.04.2014 р.

Булавенко Ольга Василівна - д. мед. н., проф., зав. кафедрою акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-05-59

Палапа Василь Васильович - лікар акушер-гінеколог, здобувач кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 050 591-37-95; vpalapa@rambler.ru

Дзісь Наталія Петрівна - д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 986-18-82

© Бакуновський О.М., Маньковська І.М., Несвітайлова К.В., Гавенаускас Б.Л., Серебровська Т.В.

УДК: 616-092.6

Бакуновський О.М.¹, Маньковська І.М.¹, Несвітайлова К.В.², Гавенаускас Б.Л.¹, Серебровська Т.В.¹

¹Інститут фізіології імені О.О. Богомольця, відділ по вивченню гіпоксичних станів (вул. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024), ²Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України (вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, Україна, 04050)

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КАПНОГРАФІЇ ДЛЯ РОЗКРИТТЯ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ

Резюме. З метою вивчення впливу інтервальних нормобаричних ізокапнічних гіпоксичних тренувань (ІГТ) на стан бронхіальної прохідності та альвеолярної вентиляції у 15 дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), проведено спірометричні та капнографічні дослідження до і після 10-ти денного курсу ІГТ. Встановлено, що стан бронхіальної прохідності суттєво не змінився у порівнянні з показниками до застосування ІГТ. До лікування у 13 з 15 хворих виявлено гіпервентиляторний синдром, а ІГТ сприяли нормалізації типу дихання.

Ключові слова: бронхіальна астма, інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування, спірометрія, капнографія, гіпервентиляторний синдром.

Вступ

Дослідники, які застосовували ІГТ в комплексному лікуванні БА, повідомляють про їх позитивний клінічний ефект, але вплив ІГТ на стан бронхіальної прохідності оцінюється не однозначно. Одні автори повідомляють про покращення показників спірографії, що характеризують стан бронхіальної прохідності, інші таких змін не виявляють [Колчинская, 2003; Борукаева, 2009; Serebrovskaya, 2012]. Останнім часом з'явилися повідомлення про значну поширеність гіпервентиляторного синдрому у хворих на БА [Андрианова, 2002; Зинченко, 2007; Куспаналиева и др., 2010]. Гіпервентиляторний синдром виявляється при капнографії і характеризується збільшенням альвеолярної вентиляції неадекватно до рівня газообміну, що призводить до надмірного видалення вуглекислого газу (CO_2) з організму та розвитку гіпокапнії зі зниженням парціального тиску CO_2 в альвеолярному повітрі (PA CO_2) [Куспаналиева и др., 2010]. В той же час капнографічні дослідження хворих на БА при ІГТ до цього часу не проводились.

Мета - дослідити вплив ІГТ на стан бронхіальної прохідності та альвеолярної вентиляції у дітей, хворих на БА.

Матеріали та методи

Обстежено дві групи дітей віком від 9 до 13 років, хворих на БА: дослідна група - 15 дітей (12 хлопчиків і 3 дівчат), що проходили курс ІГТ, та контрольна група - 8 дітей (4 хлопчики та 4 дівчинки), що не проходили ІГТ. Всі хворі мали діагноз: бронхіальна астма, персистуюча форма, середньої важкості, міжнападний період, без ознак дихальної недостатності. В обох групах всі діти знаходились на стаціонарному лікуванні і отримували "базову терапію". Курс ІГТ тривав 10 днів. Кожне тренування складалося з 4-х сеансів дихання гіпоксичною сумішшю, що містила 12% O_2 в азоті, тривалістю по 5 хвилин з 5-ти хвилинними інтервалами дихання атмосферним повітрям. ІГТ проводили за допомогою автоматизованого комплексу гіпоксичної стимуляції організму "Гіпотрон" (Україна), що створює гіпоксичну суміш із заданим % O_2 за принципом зворотного дихання з поглинанням вуглекислого газу в дихальному контурі. Перед початком курсу та через один день після закінчення ІГТ реєстрували спірограму на автоматизованому комплексі для дослідження функції зовнішнього дихання "Пульмовент" (Україна) та капнограму "в потоці" на апаратно-програмному капнографічному комплексі "КП-01 ЕЛАМЕД" (Росія). На капнограмі PA CO_2 відповідає показник парціального тиску CO_2 в кінцевій порції видиху (PETCO_2) [Бяловский, 2007]. Зважаючи на те, що до дослідної групи входили діти різного віку, статі, росту та ваги, результати спірографії аналізували не за абсолютними значеннями показників, а за відношення відповідних показників до належних величин (% н.). Оцінку клінічного ефекту лікування проводили шляхом порівняльного аналізу ступеня клінічних проявів БА після закінчення курсу ІГТ з симптоматикою, що мала місце до початку лікування. Аналіз

базувався на 4-х показниках: частота приступів, тривалість приступу, наявність дискомфортного дихання в міжприступний період, толерантність до фізичного навантаження. Оцінка проводилась в умовних балах за відносною шкалою ранжирування [Bakunovskiy, 2013]. Сума балів від 0 до 2 оцінювалась як відсутність ефекту від проведеного лікування, сума від 3 до 6 - як покращення, від 6 до 11 балів - значне покращення, сума в 12 балів свідчала би про одужання. Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням опцій для статистичної обробки даних прикладної комп'ютерної програми "Excel 7.0 for Windows XP" із обчисленням середніх величин ($M \pm m$), стандартного відхилення (σ) і критерію (t) Стьюдента.

Результати. Обговорення

Позитивний ефект "базової терапії" був зафіксований в обох групах хворих, але додаткове застосування ІГТ призвело до значного покращення у 11-ти хворих з 15-ти (73,3%), в той час як без ІГТ наступило значне покращення у 5 хворих з 8-ми (62,5%). Щодо зменшення частоти і тривалості нападів БА, то достовірної різниці між групами не виявлено. Порівняно з контролем, застосування ІГТ призвело до більш значного зменшення проявів дискомфортного дихання в міжнападний період. Особливо позитивно ІГТ впливали на толерантність хворих до фізичного навантаження. В дослідній групі рівень фізичної активності покращився у 13,3% пацієнтів, значно покращився у 73,4% і у 13,3% досяг рівня, характерного для практично здорової дитини. В контрольній групі покращення настало у 62,5% хворих, значне покращення - у 37,5%, а нормалізації показників фізичної активності досягти не вдалося. Ефект застосування ІГТ мав пролонгований характер до 5 - 6 місяців. Результати наших досліджень свідчать про те, що у всіх обстежених хворих (за даними спірографії) мали місце помірні порушення функції зовнішнього дихання по обструктивному типу (табл. 1). Об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), пікова об'ємна швидкість (ПОШ), середня об'ємна швидкість на відрізьку 25% - 75% форсованого видиху (СОШ_{25-75}) були помірно зниженими.

Таблиця 1. Вплив ІГТ на показники спірографії у хворих на БА.

Показники	ФЖЕЛ, % н.	ОФВ1, % н.	ПОШ, % н.	СОШ ₂₅₋₇₅ , % н.
До ІГТ	91,8±5,1	69,7±3,7	71,6±4,6	50,8±3,4
Після ІГТ	93,1±5,3	60,2±4,4	69,7±5,1	43,2±3,4

Таблиця 2. Вплив ІГТ на показники капнограми хворих на БА.

Показники	Частота дихання, 1/хв	PETCO_2 , мм рт.ст.	Доля мертвого простору, %
До ІГТ	18,0±1,0	32,3±0,8*	26,7±0,9*
Після ІГТ	18,9±1,4	35,6±0,7*	23,4±0,6*

Примітка. * - достовірність $p < 0,05$.

Форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) відповідала нормі. Показники спірографії, що характеризують стан бронхіальної прохідності у хворих дослідної групи до та після лікування із застосуванням ІГТ наведено в таблиці 1.

Таким чином, встановлено, що стан бронхіальної прохідності після завершення курсу ІГТ суттєво не змінився порівняно зі станом, що мав місце до початку лікування. При аналізі даних капнографії (табл. 2) встановлено, що до лікування у 13 з 15 хворих дослідної групи спостерігався гіпервентиляторний синдром. PET-CO_2 , в середньому, становив $32,3 \pm 0,8$ мм рт.ст. при нормі 35 - 45 мм рт.ст. Після ІГТ у 5 випадках тип дихання нормалізувався, в 6 - рівень гіпервентиляції значно зменшився, у 2 хворих достовірних змін не відбулося. Після ІГТ середній показник PETCO_2 становив $35,6 \pm 0,7$ мм рт.ст. Інші показники капнограми відповідали нормі.

Список літератури

Андрианова Е. Н. Клинико-функциональные особенности гемодинамики и респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование, реабилитация) : автореф. дис. доктора мед. наук / Е. Н. Андрианова. - Иваново, 2002. - 42 с.

Борукаева И. Х. Эффективность гипоксической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. Х. Борукаева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры. - 2009. - № 2. - С. 16 - 18.

Бяловский Ю. Ю. Капнография в общей врачебной практике / Ю. Ю. Бяловский, В. Н. Абросимов. - Рязань, 2007. - 150 с.

Зинченко М. И. Патогенетические аспекты терапии гипервентиляционного синдрома методом респираторного биоуправления при бронхиальной астме у детей : автореф. дис. канд. мед. наук / М. И. Зинченко. - Новосибирск, 2007. - 21 с.

Колчинская А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте : рук. для врачей / Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. - М. : Медицина, 2003. - 408 с.

Куспаналиева Д. С. Возможности аппаратно-программного капнографического комплекса "КП-01 Еламед" в диагностике вентиляционных расстройств у больных бронхиальной астмой / Д. С. Куспаналиева, Д. Р.

Ракита, Ю. Ю. Бяловский // Росс. медико-биол. вестник им. академика И.П. Павлова. - 2010. - № 3. - С. 11-18.

Intermittent Hypoxia in Treatment of Bronchial Asthma in Childhood. In: Intermittent Hypoxia and Human Diseases / T. V. Serebrovskaya, A. N. Bakunovskiy, K. V. Nesvitalova [et al.]. - Springer-Verlag - London, 2012. - P. 135-143.

Mainstream capnography analysis as a tool for the assessment of alveolar ventilation effectiveness in children with bronchial asthma under intermittent hypoxia training (IHT) / O. M. Bakunovskiy, T. V. Serebrovskaya, K. V. Nesvitalova [et al.] // Физиол. журн. - 2013. - Т. 59, №4 (Додаток). - С. 6.

Бакуновский А.Н., Маньковская И.Н., Несвитайлова К.В., Гавенаускас Б.Л., Серебровская Т.В. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАПНОГРАФИИ ДЛЯ РАСКРЫТИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Резюме. С целью изучения влияния ИГТ на бронхиальную проходимость и альвеолярную вентиляцию у 15 детей, больных БА проведено спирометрические и капнографические исследования до и после 10 дневного курса ИГТ. Состояние бронхиальной проходимости после ИГТ существенно не изменилось по сравнению с показателями, зарегистрированными до ИГТ. До лечения у 13 из 15 больных обнаружен гипервентиляторный синдром. ИГТ способствовали нормализации типа дыхания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, интервальные нормобарические гипоксические тренировки, спирометрия, капнография, гипервентиляторный синдром.

Bakunovskiy O.M., Mankovska I.M., Nesvitalova K.V., Gavenauskas B.L., Serebrovskaya T.V. NEW MEANS OF CAPNOGRAPHY APPLICATION FOR DISCLOSING THE MECHANISMS OF INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING IN BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT

Summary. To study the effects of intermittent normobaric hypoxic training (IHT) on the airway conductance and alveolar ventilation, mainstream capnography analysis was provided in fifteen children aged 9 - 13 years old with persistent atopic BA before and after a 10-day course of IHT. The state on the airway conductance after IHT did not change very much in comparison with the indices registered before IHT. Before treatment, 13 of 15 children had a hyperventilation-induced hypocapnia. IHT promote to normalize the type of the breath.

Key words: asthma, intermittent normobaric hypoxic training, spirometry, capnography, hyperventilation syndrome, airway conductance.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2014 р.

Бакуновський Олександр Миколайович - мол. наук. співробітник відділу по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України; +38 097 511-68-05; alexandr.bakunovskiy@gmail.com, alexbak@biph.kiev.ua
Маньковська Ірина Микитівна - доктор мед. наук, професор, завідувач відділом по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України
Несвітайлова Клавдія Василівна - к. мед. н., наук. співробітник Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України
Гавенаускас Броніслав Леонардасович - к. біол. н., наук. співробітник відділу по вивченню гіпоксичних станів Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України

© Іващенко О.С., Михайліченко В.Ю.

УДК: 616.13-005-007.271+004

Іващенко О.С., Михайліченко В.Ю.

ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України" (пр. Ленінський, 47, м. Донецьк, Україна, 83045)

ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРОМБОЗУ ВЕН СІТКІВКИ ЛЮДИНИ

Резюме. Нами вивчена активність фібринолітичної активності плазми крові й стан кровотока в судинах ока при оклюзійному поразці гілок центральної вени сітківки на 124 пацієнтах, що перебувають на стаціонарнім лікуванні в офтальмологічному відділенні ГУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України" з 2010 - 2014 року. Середній вік пацієнтів склав 11,3±8,9 років. У дослідженні брали пацієнтів з ішемічним типом тромбозу гілки центральної вени сітківки в перші 10 днів захворювання. При дослідженні плазми крові, нами відзначено, що концентрація тканинного активатора плазміногену в нормі коливається від 4,6 до 12,8 нг/мл, що в середньому склало 66,5±3,67 нг/мл, а середня концентрація tPA склала 12,4±10,14 нг/мл, що свідчить про те, що вихід з ендотеліальних клітин tPA приводить до підвищення фібринолітичного потенціалу, активації плазміногену. Концентрація інгібітору тканинного активатора плазміногену в нормі склало 11,2±2,53 IU/мл і при ішемічному тромбозі вен підвищувався 19,32±6,2 IU/мл. Найбільш висока активність PAI-I відзначена у пацієнтів з гіперхолестеринемією і підвищеним вмістом гомоцистеїну до 25,2±18,6 мкмоль/л (при нормі 6,5±5,4 мкмоль/л). Найбільш інформативним показником діагностики ішемічного тромбозу галузі центральної вени сітківки є збільшення інтегрального показника RI, який демонструє судинний опір і зменшення швидкісних гемодинамічних параметрів. Слід зазначити, що порушення венозного відтоку, супроводжується також зменшенням артеріальної перфузії, що приводить до збільшення плинності венозного тромбозу.

Ключові слова: тромбоз гілки центральної вени сітківки, фібриноліз, гіпергомоцистеїнемія, гемодинаміка.

Вступ

Незважаючи на те, що Р. Вірховим у 1856 році було визначено три основні чинники розвитку тромбозу: 1) пошкодження внутрішньої стінки судини; 2) порушення току крові; 3) порушення властивостей крові - на цей час проблема не втратила своєї актуальності і кожен з перерахованих вище чинників потребує більш глибокого вивчення. У низці статей поряд із традиційними чинниками ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, гіперхолестеринемія, значна роль належить вивченню нових чинників прогресування атеросклерозу [Зорилова і др., 2005; Суханов і др., 2007]. Передтромботичні стани отримали назву "тромбофілії", які характеризуються підвищеною схильністю до тромбозів різноманітної локалізації, навіть при відсутності пошкодження іншими судини [Данилов і др., 2010].

В останні роки з'явилися дані про важливу роль гіпергомоцистеїнемії у патогенезі мікроциркуляторних і тромботичних ускладнень при різній патології людини. Так, у низці робіт доведено, що в основі розвитку ішемічного тромбозу вен сітківки лежать два процеси: порушення кровообігу в артеріолах і капілярах сітківки та розвиток тромбозу вен. Причому саме капілярна дисфункція визначає тяжкість процесу, а також результат захворювання. Відзначено, що чим більша площа ішемії, тим нижчі зорові функції і більш складніші неоваскулярні ускладнення [Тулцева, 2008]. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є частим і незалежним чинником ризику розвитку та рецидивування венозних тромбозів. Надлишковий вміст гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі здатний посилити дію інших протромботичних чинників на ризик тромбоутворення.

Величина відносного ризику венозного тромбозу при поєднанні ГГЦ і мутації фактора V Leiden багаторазово перевищує показники для ізольованого носійства зазначених чинників ризику і свідчить про їх синергічний ефект в індукції венозного тромбозу [Шмелева і др., 2012]. В основі гіпергомоцистеїнемії лежить превалювання процесів перетворення метіоніну в гомоцистеїн без адекватних компенсаційних реакцій реметилування та транссульфування. Збільшення концентрації гомоцистеїну в крові може мати генетичну, аліментарну і медикаментозну причини виникнення [Люсов і др., 2007].

Мета - вивчити активність фібринолітичної активності плазми крові та стан кровотоку в судинах ока при оклюзійному ураженні гілок центральної вени сітківки.

Матеріали та методи

Нами проаналізовано показники фібринолітичної системи крові у пацієнтів з тромбозом гілок центральної вени сітківки (ЦВС), які перебували на стаціонарному лікуванні в офтальмологічному відділенні ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України" з 2010 по 2014 роки. У дослідженні було включено 124 пацієнти віком від 23 до 66 років, в середньому 44,3±8,9 років. Ми обстежували пацієнтів, які надійшли протягом перших 10 днів від початку захворювання, тобто в стадію гострого тромбозу і з ішемічним варіантом. При обстеженні пацієнтів приділяли увагу наявності тривало існуючої артеріальної гіпертензії, гіперглікемії та гіперхолестеринемії, а також наявності в анамнезі гострого порушення мозкового кровообігу, інфаркту міокарда,

тромбофлебиту глибоких або поверхневих вен нижніх кінцівок та ін. В лабораторії фундаментальних досліджень Інституту за допомогою ІФА визначали рівень тканинного активатора плазміногену tPA, гомоцистеїну, а концентрацію інгібітору тканинного активатора плазміногену PAI-I в плазмі крові - за допомогою фотометричного методу.

Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин ока і дослідження регіонарної гемодинаміки проводили на багатоцільовій доплерівській системі Sequoia 512 корпорації Acuson (США). Використовували датчик 10 МГц. Параметри кровотоку вивчали в режимах кольорового доплерівського картування та спектральної доплерографії. Визначали швидкісні показники (систолічну - Vs і діастолічну - Vd швидкості) й індекси периферичного опору кровотоку (пульсаційний індекс - PI та індекс резистентності - RI) в очній артерії (ОА), центральній артерії сітківки (ЦАС), верхній очноюмковій вені (ВОЯВ) і ЦВС. Контролем при УЗДГ судин ока й орбіти були пацієнти без наявної очної патології (норма).

Статистичну обробку виконували за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Для перевірки розподілу даних на нормальність використовували тест Шапіро-Уїлка (W), для невеликої вибірки ($n < 30$). Для виявлення суттєвих відмінностей між середніми значеннями різних сукупностей порівнянних груп застосовували парний критерій Стьюдента для незалежних вибірок, дані вважали за достовірні при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

При дослідженні плазми крові, нами відзначено, що концентрація тканинного активатора плазміногену в нормі коливається від 4,6 до 12,8 нг/мл, що в середньому становило $66,5 \pm 3,67$ нг/мл, при цьому концентрація tPA при наявності діабету була декілька вищою (при $p < 0,05$). Причому у всіх випадках у перші дні тромбозу гілок ЦВС концентрація tPA була значно вищою, ніж у більш пізні терміни (1 місяць і більше). При ішемічному тромбозі середня концентрація tPA склала $12,4 \pm 10,14$ нг/мл, що свідчить про те, що вихід з ендотеліальних клітин tPA призводить до підвищення фібринолітичного потенціалу, активації плазміногену. Таким чином, гіперфібринолітична активність плазми крові, що спричинена гіперпродукцією плазміну, призводить також до витрати інгібіторів плазміну та деградації інших білків плазми крові і відповідно до розсмоктування тромбу.

Концентрація інгібітору тканинного активатора плазміногену в нормі становила $11,2 \pm 2,53$ IU/мл і при ішемічному тромбозі вен підвищувалася до $19,32 \pm 6,2$ IU/мл. Цікавим є факт, що найбільш висока активність PAI-I відзначена у пацієнтів з гіперхолестеринемією та підвищеним вмістом гомоцистеїну до $25,2 \pm 18,6$ мкмоль/л (при нормі $6,5 \pm 5,4$ мкмоль/л). Слід зазначити, що концентрація загального холестерину в за-

лежності від рівня гомоцистеїну дорівнювала від $6,4 \pm 0,12$ до $6,9 \pm 0,14$ ммоль/л, вміст ЛПНЩ при цьому становить від $4,3 \pm 0,04$ до $4,4 \pm 0,03$ ммоль/л. Паралельно з цим відбувається зменшення концентрації альфа-токоферолу $1,3 \pm 0,04$ до $0,69 \pm 0,11$ мг% і підвищення МДА в діапазоні від $3,4 \pm 0,4$ до $6,1 \pm 0,6$ нмоль/л. Таким чином, результати свідчать про підвищення рівнів продуктів ПОЛ в крові, а зниження концентрації альфа-токоферолу незалежно від інших показників асоціюється з підвищенням рівня гомоцистеїнемії.

При ішемічному типі тромбозу гілки ЦВС відзначається зниження систолічної та діастолічної швидкості кровотоку в ОА, ЦАС і максимальної швидкості в ВОЯВ і ЦВС. При цьому Vs по ОА знижувалася з $32,8 \pm 3,2$ см/с (норма) до $29,6 \pm 0,6$ см/с, Vd по ОА - з $9,2 \pm 1,8$ до $6,7 \pm 0,2$ см/с (при $p < 0,05$). Індекс RI практично не змінювався, а PI підвищувався з $1,3 \pm 0,05$ до $2,3 \pm 0,4$. Vs по ЦАС знижувалася з $10,7 \pm 0,9$ см/с (норма) до $7,9 \pm 0,2$ см/с, Vd по ОА - з $3,1 \pm 1,6$ до $2,1 \pm 0,3$ см/с ($p < 0,05$). Індекс RI також практично не змінювався, а PI підвищувався з $1,4 \pm 0,07$ до $3,2 \pm 0,05$. При цьому Vmax за ВОЯВ знижувалася з $8,4 \pm 1,6$ до $5,1 \pm 1,5$ см/с, а по ЦВС - з $4,4 \pm 0,68$ до $2,8 \pm 0,04$ см/с (при $p < 0,05$).

Таким чином, найбільш інформативним показником діагностики ішемічного тромбозу гілки центральної вени сітківки є збільшення інтегрального показника PI, який демонструє судинний опір і зменшення швидкісних гемодинамічних параметрів. До того ж слід зазначити, що порушення венозного відтоку супроводжується також зменшенням артеріальної перфузії, що призводить до погіршення перебігу венозного тромбозу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За результатами неінвазивного ультразвукового доплерівського дослідження гемодинаміки, встановлено, що відзначаються як порушення венозного відтоку, так і артеріальної перфузії, причому найбільш прогностично значущим показником динаміки перебігу тромбозу гілки центральної вени сітківки є PI. Причиною гіпофібринолізу є низька концентрація тканинного активатора плазміногену і надлишок інгібітору тканинного активатора плазміногену, визначення яких є прогностично значущим. Гіпергомоцистеїнемія супроводжується у всіх випадках підвищеною концентрацією загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, а також продуктів ПОЛ і зниженням оксидантів. Все перераховане вище відіграє важливу роль у патофізіології тромбозу вен сітківки.

Перспективи подальшого розвитку дозволять вивести коефіцієнти біохімічних маркерів прогнозування можливості виникнення, а також динаміки процесу під час лікування, тромбозу вен сітківки ока людини.

Список літератури

- Суханов С. Г. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз / С. Г. Суханов, О. Н. Таубер // Вестник самарского государственного университета. - 2007. - № 2. - С. 285 - 293.
- Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста / И. В. Зорилова, З. А. Суслина, С. Н. Иллариошкин [и др.] // Неврологический журнал. - 2005. - Т. 10, № 2. - С. 14 - 17.
- Данилов И. П. Генетические аспекты тромбофилий / И. П. Данилов, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко // Медицинские новости. - 2010. - № 9. - С. 19 - 20.
- Тульцева С. Н. Тромбофилия как фактор риска развития тромбозов центральной вены сетчатки у лиц молодого возраста / С. Н. Тульцева // Офтальмологические ведомости. - 2008. - Т. 1, № 1. - С. 46 - 51.
- Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбозов сетчатки / В. М. Шмелева, С. И. Капустин, М. Н. Блинов [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. - 2012. - № 2. - С. 82 - 92.
- Люсов В. А. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда / В. А. Люсов, А. Ю. Лебедева, К. В. Михайлова // Росс. кардиолог. жур. - 2007. - № 2. - С. 41 - 46.

Иващенко А.С., Михайличенко В.Ю.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ВЕН СЕТЧАТКИ ЧЕЛОВЕКА

Резюме. Нами изучена активность фибринолитической активности плазмы крови и состояние кровотока в сосудах глаза при окклюзионном поражении ветвей центральной вены сетчатки на 124 пациентах находящихся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины" с 2010 - 2014 года. Средний возраст пациентов составил $11,3 \pm 8,9$ лет. В исследование брали пациентов с ишемическим типом тромбоза ветви центральной вены сетчатки в первые 10 дней заболевания. При исследовании плазмы крови, нами отмечено, что концентрация тканевого активатора плазминогена в норме колеблется от 4,6 до 12,8 нг/мл, что в среднем составило $66,5 \pm 3,67$ нг/мл, а средняя концентрация tPA составила $12,4 \pm 10,14$ нг/мл, что свидетельствует о том, что выход из эндотелиальных клеток tPA приводит к повышению фибринолитического потенциала, активации плазминогена. Концентрация ингибитора тканевого активатора плазминогена в норме составило $11,2 \pm 2,53$ IU/мл и при ишемическом тромбозе вен повышался $19,32 \pm 6,2$ IU/мл. Наиболее высокая активность PAI-I отмечена у пациентов с гиперхолестеринемией и повышенным содержанием гомоцистеина до $25,2 \pm 18,6$ мкмоль/л (при норме $6,5 \pm 5,4$ мкмоль/л). Наиболее информативным показателем диагностики ишемического тромбоза ветви центральной вены сетчатки является увеличение интегрального показателя PI, который демонстрирует сосудистое сопротивление и уменьшение скоростных гемодинамических параметров. Следует отметить, что нарушение венозного оттока, сопровождается также уменьшением артериальной перфузии, что приводит к усугублению течения венозного тромбоза.

Ключевые слова: тромбоз ветви центральной вены сетчатки, фибринолиз, гипергомоцистеинемия, гемодинамика.

Ivashchenko A.S., Mikhaylichenko V.I.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ВЕН СЕТЧАТКИ ЧЕЛОВЕКА

Summary. We studied the potency of fibrinolytic blood plasma activity and blood flow state in the eye vessels in occlusive lesion of central retina tributaries by involving of 124 patients being on the stationary treatment in the ophthalmic department of SI "Institute of Urgent and Recovery Surgery n.a. V.K.Gusak of NAMS of Ukraine" in the period from 2010 till 2014 years. The middle patients' age was $11,3 \pm 8,9$ years. In the study participated patients with the ischemic type of central retina tributaries thrombosis in the first 10 days of disease. During the blood plasma investigation we noticed that the concentration of plasminogen tissue activator within the normal ranges varies from 4.6 to 12,8 ng/ml, that on an average was $66,5 \pm 3,67$ ng/ml; and average concentration tPA numbered $12,4 \pm 10,14$ ng/ml; it gives evidence that the exit from the endothelial tPA cells leads to the increase of fibrinolytic potential and plasminogen activation. Inhibitor concentration of plasminogen tissue activator within the normal ranges was $11,2 \pm 2,53$ IU/ml and in ischemic vein thrombosis increased as $19,32 \pm 6,2$ IU/ml. The highest PAI-I activity was fixed in patients with hypercholesterolemia and increased homocysteine content till $25,2 \pm 18,6$ mcmol/l (the norm is $6,5 \pm 5,4$ mcmol/l). The most informative diagnostic sign of ischemic thrombosis of central retina tributary is increase of integral PI sign that shows the vessel resistance and decrease of speed hemodynamic parameters. It should be noticed that vein outflow disturbance is accompanied by the decrease of arterial perfusion as well that leads to the aggravation of vein thrombosis course.

Key words: thrombosis of central retina tributary, fibrinolysis, hemodynamics.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2014 р.

Иващенко Олександр Сергійович - м. н. с., лікар-офтальмолог відділу термічних уражень ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України"; pancreas1978@mail.ru

Михайличенко Вячеслав Юрійович - д. мед. н., с. н. с., вчений секретар ДУ "Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України"; pancreas1978@mail.ru

© Бабун Д.В., Жук П.М., Бойнюк А.Л.

УДК: 616.147.3:616.718-001.5-089.2

Бабун Д.В., Жук П.М., Бойнюк А.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ТРОМБОУТВОРЕННЯ В ПРОЦЕСІ ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДОВГИХ КІСТОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

Резюме. За матеріалами клініко - лабораторного та доплерографічного обстеження 256 хворих з переломами довгих кісток нижніх кінцівок встановлено, що за наявності маркерів патологічного тромбоутворення в крові таких хворих (Д-димер та РФМК) діагноз тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок підтверджено сонографічно у 96,3% випадків. Доступність, низька вартість та мала інвазивність методики робить її незамінною в процесі ранньої діагностики порушень антеградного кровотоку у травматологічних хворих.

Ключові слова: переломи довгих кісток нижніх кінцівок, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, порушення кровотоку.

Вступ

Венозні тромбоемболічні ускладнення є досить частим явищем в травматології та ортопедії і, особливо, при переломах довгих кісток нижніх кінцівок на фоні вимушеної гіподинамії, ліжкового режиму, супутніх захворювань [Жук, Сархан, 2010].

За даними багатьох авторів [Саадхе, 2003; Матвеева, 2002], частота порушень антеградного кровообігу у таких хворих зустрічається від 40% до 80% випадків і в більшості випадків протікає на фоні відсутньої клінічної маніфестації, що відносить їх до надзвичайно небезпечних для життя в плані розвитку різних проявів тромбоемболії легеневої артерії, посттромбофлебітичного синдрому.

Серед багатьох питань, які стосуються порушень антеградного кровотоку у хворих з переломами кісток нижніх кінцівок, більшість залишаються відкритими [Писарев та ін., 2009]. Не визначено: як часто безсимптомні тромбози периферійних вен ускладнюються ТЕЛА, яка реальна кореляційна залежність між біохімічними змінами крові в системі гемостазу та ускладненнями, що супроводжуються вираженою клінічною симптоматикою, як впливають на тромбоутворення та його подальший перебіг різні види лікарських маніпуляцій, оперативні втручання, локалізація пошкодження та його характер, тривалість до операційного періоду, які методики оперативних втручань є найбільш "небезпечними" в плані розвитку тромбозів, як реагує система гемостазу на антикоагулянтну терапію?

Особливо мало дослідженим, на наш погляд, є питання ранньої діагностики ускладнень, які можна було б виявити на різних рівнях надання допомоги травмованим, які були б не інвазивними, або малоінвазивними та високо специфічними, дозволяли з високою точністю підтвердити чи виключити наявність тромбозів.

До таких досліджень можна віднести визначення в крові хворих фібрин-мономерів та олігомерів, а також їх комплексів з продуктами фібринолізу, яких більшість авторів відносять до маркерів прижиттєвого внутрішньо судинного тромбоутворення [Жук та ін., 2010].

Мета - визначити прогностичне значення маркерів тромбоутворення у травмованих з переломами кісток нижніх кінцівок на етапі оперативного лікування.

Матеріали та методи

В основу даної публікації покладені результати спостереження за станом антеградного кровотоку в венах нижніх кінцівок у хворих з переломами кісток гомілки та стегна на основі динамічного вивчення показників концентрації в крові розчинного фібрин-мономер комплексу

(РФМК) та Д-димера на різних етапах травматичної хвороби. Забір крові для визначення маркерів тромбоутворення проведені в перші години після травми, в подальшому на 3, 5, 7, 9 добу. Дослідження проводилось за загальноприйнятою методикою. В процесі планування оперативного лікування кров збирають обов'язково за день до втручання, в подальшому кожні три дні протягом 2-ох тижнів. Всього обстежено 256 хворих в віці від 18 до 87 років (середній вік 51,6 років). Жінок було 103, чоловіків 153. З ізольованим переломом стегнової кістки спостерігались 76 хворих, великогомілкової кістки - 108, пошкодження обох сегментів однієї кінцівки - 16, пошкодження кісток обох кінцівок - 56 хворих.

Виходячи з класифікації травм кінцівок за рекомендацією АО у 59 хворих мали місце переломи типу А, у 101 - тип В, у 96 - тип С. Відкриті переломи констатовані у 52 (20,3%) хворих, закриті у 214 (79,7%).

Для об'єктивізації обробки біохімічних показників застосовували дуплексне кольорове сканування вен нижніх кінцівок, що проводили за допомогою спеціальної запатентованої нами підставки, під травмовану кінцівку, яка дозволяє без обмежень досліджувати кожну з вен стегна та гомілки навіть при перебуванні кінцівки на скелетному витязі.

Результати. Обговорення

Отриманні нами данні свідчать про те, що вже на ранньому етапі травматичної хвороби у хворих з переломами довгих кісток нижньої кінцівки мали місце активні процеси в системі згортання крові, що проявились наявністю в крові маркерів плазмового розщеплення фібрину. При цьому об'єктивні клінічні ознаки патологічного тромбоутворення були відсутні у всіх хворих. Навпроти мала місце позитивна динаміка болювального та набрякового синдромів, поступово нормалізувалась температура тіла.

Уже при стартовому дослідженні рівень маркерів перевищував нормативні показники у 32 (12,5%) хворих. В подальшому їх число збільшилось до 82 (39%) на 7-ий день дослідження. При цьому концентрація маркера в крові поступово збільшувалась в середньому від 7,9 мг/% до 18мг/%. При цьому спостерігали пряму залежність між важкістю отриманої травми та рівнем РФМК. Математично підтверджений ріст показника мав місце серед хворих з переломами типу В III, С II, С III з локалізацією в середній та верхній третинах гомілки та середній третині стегна. Ріст концентрації РФМК спостерігали також серед хворих з множинною травмою, переломами з масивною травмою м'язів

тканин та крововиливами. Серед більшості хворих з переломами гомілки та стегна типу А підвищенні показники маркера мали тенденцію до поступового зниження до верхньої межі норми вже до 7 - 9 днів після травматичного періоду.

Щодо проведення оперативних втручань, то вже через добу, в післяопераційному періоді нами відмічено значне підвищення рівня досліджуваного маркера серед тих хворих, в яких до цього відзначали поступове підвищення концентрації РФМК. Особливо це стосувалось оперативних втручань, пов'язаних з відкритим вправленням та фіксацією уламків різними накісними пластинами. Найменші зміни мали місце серед тих хворих, яким було застосовано блокований стержень, як на сегменті стегна, так і на гомілці.

При дослідженні Д-димера ми ставили за мету підтвердити або виключити наявність процесів патологічного тромбоутворення, враховуючи 100% негативне передбачуване значення цього тесту. Для підвищення специфічності даного показника нами були виключені з дослідження хворі з випадками гнійної інфекції, захворюваннями крові, злякисними пухлинами, випадками ТЕЛА та тромбозом в анамнезі.

У першому дослідженні (перша доба після травми) позитивний тест на Д-димер мав місце у 27 (10,5%) хворих з числа тих, де було виявлено перевищення РФМК. В подальшому спостерігали поступовий ріст за цим показником до 79 (30,9%) чоловік на 7 день посттравматичного періоду. При цьому відзначали аналогічну залежність від локалізації та типу перелому, як і в попередньому дослідженні.

Усім хворим з позитивними тестами на РФМК та Д-димер провели доплерографічне дослідження вен нижніх кінцівок. В ранньому періоді травматичної хвороби (2-3 доба після травми) по мірі зменшення набряку м'яких тканин та субфасціального тиску, слабкі ознаки тромбозу спостерігали у 52 (20,3%) хворих.

При цьому тромби, як правило, локалізувались в зоні переломів кісток і мали тенденцію до розповсюдження в дистальному напрямку зі збереженням часткового кровотоку по тромбованим венам, були фіксо-

вані до судинної стінки, мали гіпоехогенну структуру. В подальшому кількість випадків тромбозу підтверджених сонографією до 7-го дня післяопераційного періоду збільшилась до 70 (27,3%) хворих. Найбільш небезпечними були тромби, що утворились після 5-ої доби післяопераційного періоду. Вони, в більшості випадків, розповсюджувались за межі первинного вогнища, їх верхівка мала тенденцію до витоншення, що свідчить про велику вірогідність відриву та переміщення з током крові.

Таким чином, тільки в трьох з 82(3,7%) випадках дані про патологічне тромбоутворення в венах травмованих нижніх кінцівок, за наявності маркерів патологічного тромбоутворення не були підтверджені доплерографічно. Це свідчить про їх велику специфічність та достовірність. Враховуючи простоту та доступність методики, це робить її незамінною в процесі ранньої діагностики тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок. При цьому відсутність в крові Д-димера в 100% випадків свідчить про відсутність патологічного тромбоутворення. За концентрацією РФМК можна судити про активність перебігу зазначеного вище процесу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За матеріалами клініко - лабораторного та доплерографічного обстеження 256 хворих з переломами довгих кісток нижніх кінцівок встановлено, що за наявності маркерів патологічного тромбоутворення в крові таких хворих (Д-димер та РФМК) діагноз тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок підтверджено сонографічно у 96,3% випадків.

2. Доступність, низька вартість та мала інвазивність методики робить її незамінною в процесі ранньої діагностики порушень антеградного кровотоку у травматологічних хворих.

Перспективою даної розробки є подальше впровадження у практику алгоритму лікування травматологічних хворих з порушенням антеградного кровотоку у венах нижніх кінцівок.

Список літератури

- Богачев В. Ю. Фармакотерапия хронических заболеваний вен в свете российских и международных рекомендаций / В. Ю. Богачев // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. - № 4. - С. 88 - 92.
- Гольдина И. М. Возможности ультразвукового исследования в диагностике острых тромбозов глубоких вен голени / И. М. Гольдина, Е. Ю. Трофимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2009. - № 1. - С. 59 - 68.
- Жук П. М. Риск возникновения тромбоза глубоких вен при переломах костей нижних конечностей на раннем этапе развития травматической болезни / П. М. Жук, Х. А. Сархан // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2010. - № 2. - С. 67 - 70.
- Жук П. М. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей в травматологии и ортопедии / / П. М. Жук, Х. А. Сархан // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2010. - № 2. - С. 67 - 70.
- Информативность ультразвукового исследования при выявлении тромбоза глубоких вен при переломах костей нижних конечностей / П. М. Жук, Х. А. Сархан, Ю. В. Лазаренко [и др.] // Вісник морфології. - 2010. - № 16 (1). - С. 200 - 201.
- Особенности антеградного кровотока и венозные тромботические осложнения у больных с переломами костей голени и бедра / В. В. Писарев, С. Е. Львов, О. И. Кутарева [и др.] // Травматология и ортопедия России. - 2009. - № 2 (52). - С. 33 - 38.
- Прогностическое значение Д-димера в диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей в травматологической практике / П. М. Жук, Х. А. Сархан, Ю. В. Лазаренко [и др.] // Вісник вінницького національного медичного університету. - 2010. - № 14 (1). - С. 207 - 208.

Радзіховський А. Застосування Ліотон 1000 гелю для профілактики тромботичних ускладнень / А. Радзіховський, Л. Сюта // Ліки України. - 2004. - № 2. - С. 40 - 44.

рального кровообігу в нижніх кінцівках / С. В. Сандер // Серце і судини. - 2011. - № 1. - С. 71 - 78.

Бабун Д.В., Жук П.М., Бойнюк А.Л.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Резюме. По материалам клинико - лабораторного и доплерографического обследования 256 больных с переломами длинных костей нижних конечностей установлено, что при наличии маркеров патологического тромбообразования в крови таких больных (Д-димер и РФМК) диагноз тромбоза глубоких вен нижних конечностей подтвержден сонографически в 96,3% случаев. Доступность, низкая стоимость и малая инвазивность методики делает её незаменимой в процессе ранней диагностики нарушений антеградного кровотока у травматологических больных.

Ключевые слова: переломы длинных костей нижних конечностей, тромбоз длинных костей нижних конечностей, нарушение кровотока.

Babun D.V., Zhuk P.M., Boynyuk A.L.

PREDICTIVE VALUE OF MARKERS OF TROMBOOBRAZOVANIYA IN THE COURSE OF DIAGNOSTICS OF THROMBOSIS OF DEEP VEINS AT FRACTURES OF LONG BONES OF THE BOTTOM EXTREMITIES

Summary. Based on clinical - laboratory and doppler examination of 256 patients with fractures of the long bones of the lower extremities established that the presence of markers of abnormal blood clots in the blood of these diagnosis of deep vein thrombosis of the lower limbs confirmed the sonographic in 96,3% of cases. Availability, low cost and low invasiveness technique makes it indispensable in the process of wound diagnosis of antegrade circulation in trauma patients.

Key words: fractures of the long bones of the lower extremities, thrombosis of the long bones of the lower limbs, impaired blood flow.

Стаття надійшла до друку 14.05.2014 р.

Бабун Дмитро Валентинович - аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова +38 067 995-14-44; babis@ukr.net

Жук Петро Михайлович - д. мед. н., проф. кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова +38 067 713-83-93

Бойнюк Андрій Леонідович - аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова +38 063 307-93-00; andreu_boyn@mail.ru

© Горай М.А.

УДК: 616.311-001:577.175.6

Горай М.А.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВМІСТУ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ТРАВМАТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Резюме. В статті наведені результати ендокринологічного обстеження 110 хворих з хронічними механічними травмами слизової оболонки порожнини рота. Встановлено достовірне покращення вмісту естрадіолу та зниження вільної фракції тестостерону у хворих основної групи, які відіграють провідну роль у розвитку даної патології завдяки функціональному взаємозв'язку рівня статевих стероїдних гормонів із станом слизової оболонки порожнини рота. Це свідчило про ефективність використання запропонованої терапії в комплексному лікуванні хронічної механічної травми слизової оболонки порожнини рота.

Ключові слова: хронічна механічна травма, статеві стероїдні гормони.

Вступ

Незважаючи на велику кількість досліджень [Банченко, 1979; Grajewski, Groneberg, 2009] лікування захворювань, пов'язаних з хронічною механічною травмою слизової оболонки порожнини рота, залишається до кінця не вирішеним питанням. Актуальність цього питання обумовлює необхідність розробки обґрунтованих засобів та методів комплексної терапії із застосуванням коректорів порушень ендокринного стану, які б забезпечували високу клінічну ефективність лікування.

Основне значення в етіології та розвитку хронічних пошкоджень слизової оболонки порожнини рота на-

дається місцевим чинникам, але представлені в літературі клінічні та експериментальні дані вказують на зв'язок між рівнем статевих стероїдних гормонів із змінами в слизовій оболонці порожнини рота [Кушлинский і др., 1992; Бородай, 2002].

Відомо, що слизова оболонка порожнини рота є тканиною мішенню статевих стероїдних гормонів [Петрова та ін., 2002], які впливають на перебіг хронічного запального процесу, що супроводжується глибокими деструктивними та кератотичними змінами в тканинах.

Особливого значення набуває виникнення патологі-

чних процесів при змінах функціонального стану слизової оболонки порожнини рота, пов'язаного з віковою інволюцією коливань рівня та співвідношення статевих гормонів [Сметник, 2006]. Тому, представляється актуальним визначення характеру змін статевих гормонів в організмі хворих при розвитку хронічних механічних уражень слизової оболонки порожнини рота, які частіше спостерігаються у літньому та похилому віці [Верник та ін. 2006]. Відомо, що лейкоплакія слизової оболонки порожнини рота часто виникає в період розладів менструального циклу під час менопаузи. Порівняльний аналіз гінекологічного та стоматологічного обстеження осіб дозволив виявити жінок з захворюваннями слизових оболонок статевих шляхів одночасно з проявами лейкоплакії на слизовій оболонці порожнини рота [Петрова та ін. 2003]. Враховуючи наявність гормональних і імунологічних дисфункцій у хворих з запально-деструктивними і кератотичними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота перспективним є використання для профілактики розвитку травматичних уражень препаратів, що мають компенсувати наслідки цих дисфункцій і підвищити стійкість слизової оболонки до дії травматичних факторів. Увагу потрібно приділити препаратам та біологічним добавкам на основі рослинних компонентів, що використовують для корекції естрогенного та імунного фону у людей похилого віку в період менопаузи.

Мета дослідження - визначити зміни показників вмісту статевих гормонів в організмі хворих з хронічними травматичними ураженнями слизової оболонки порожнини рота в процесі лікування.

Матеріали та методи

Для об'єктивної оцінки ефективності лікування проведено комплексне ендокринологічне дослідження ротової рідини 110 хворих на хронічну механічну травму, віком від 55 до 78 років. 30 здорових осіб тієї ж вікової категорії з відсутністю ураження слизової оболонки слугували контролем. Для порівняння ефективності лікування усі хворі були поділені на 2 групи: основну (з хронічною травматичною еритемою - 17 осіб, хронічною травматичною ерозією - 9, з декубітальною виразкою - 6, з плоскою формою лейкоплакії - 18, з верукозною - 3), і порівнювальну (відповідно 18, 10, 7, 19, 3 хворих).

Дослідження ендокринологічних показників ротової рідини проводили до лікування та через 1 місяць після початку лікувальних заходів.

Лікування хворих основної групи після усунення подразнюючого фактора включало: при хронічній катаральній еритемі - антисептична обробка розчином Гівалексу, аплікації розчином Галавіт - 10 хв., потім аплікації плівкою "КП-Пласт віта", при хронічній травматичній ерозії та декубітальній виразці - антисептична обробка розчином Гівалексу, та обколювання зони пошкодження розчином "Галавіт" по типу інфільтраційної анестезії (3 - 4 рази при ерозіях, 5 - 6 - при декубітальних вираз-

ка), аплікації "КП-Пласт віта" до остаточної епітелізації. При плоскій та верукозній формі лейкоплакії - спочатку місцево, тільки на зону гіперкератозу, проводили аплікацію кератолітиком, а саме 2% розчином сечовини на 2 хвилини. При цьому навколишню слизову оболонку ізолювали вазеліном. Потім зону пошкодження промивали дистильованою водою. Для лікування плоскої та верукозної форми лейкоплакії проводили введення Галавіту безпосередньо на слизову оболонку в ділянку пошкодження за допомогою ультрафонофорезу. Тривалість процедури 10 хв. при інтенсивності озвучування 0,4 Вт/см² (до 4 сеансів лікування при плоскій формі та 6 - 8 - при верукозній).

Загально всім хворим призначали полівітамінний комплекс "Декамевіт" по 1 капсулі 1 раз в день після їжі, "Аргінін - цинк" по 1 капсулі 1 раз в день під час їжі протягом 3 тижнів, відвар коренів солодки по 50 мл 4 рази в день до їжі. Для підвищення рівня лактоферину в організмі всім хворим рекомендували випивати 2 літра молока в день.

Лікування хворих групи порівняння проводили традиційним методом. З цією метою призначали місцево аплікації масляним розчином вітаміна А до остаточної епітелізації, загально полівітаміни "Аевіт" по 1 капсулі 2 рази в день протягом 3 тижнів.

Статистичну обробку результатів проводили за Т - критерієм Стьюдента.

Кількісне визначення загального тестостерону та естрадіолу в сироватці крові хворих на хронічну механічну травму та контрольної групи визначали за допомогою імунохімічного аналізатора ACCESS. Результати дослідження клінічних зразків визначали шляхом програмного забезпечення системи автоматично з використанням методу зведеної чотирьохпараметрової логістичної кривої. Концентрацію аналізованої речовини в пробі визначали за допомогою збереженої калібрувальної кривої за виміряною інтенсивністю світла.

Вільний тестостерон кількісно визначали за методом імуноферментного аналізу за допомогою реактиву Free Testosterone ELISA (фірми DRG Instruments GmbH - Germany).

Результати. Обговорення

Порівняльну оцінку результатів лікування основної і порівнювальної групи хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота проводили за показниками змін концентрації статевих гормонів в крові обстежених.

Аналіз результатів дослідження естрогенної та андрогенної насиченості організму обстежених (табл. 1) виявив, що до лікування досліджувані показники основної і порівнювальної групи хворих не мали достовірної різниці значень ($p > 0,05$), за виключенням вмісту естрадіолу та вільного тестостерону, які при порівнянні в цих групах з вірогідністю 99% відрізнялись між собою. Крім того, в цілому, спостерігали значне покра-

Таблиця 1. Кількісна оцінка естрогенної та андрогенної насиченості організму основної групи хворих на хронічну механічну травму СОПР після лікування.

Хронічні травматичні ураження СОПР	Кількість обстежених хворих	Основна група					
		До лікування			Після лікування		
		Естрадіол, пг/мл	Загальний тестостерон, мг/л	Вільний тестостерон, пг/мл	Естрадіол, пг/мл	Загальний тестостерон, мг/л	Вільний тестостерон, пг/мл
Хронічна катаральна еритема	Чоловіки, n=14	53,8±3,8	6,5±0,1	11,3±3,1	60,7±2,1	6,6±0,2	9,9±1,1
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
	Жінки, n=3	22±1,4	0,48±0,07	0,7±0,07	32,6±2,8	0,38±0,06	0,76±0,07
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p ₁ <0,001	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
Хронічна травматична ерозія	n=9	38±2,2	5,8±0,3	14,1±1,4	48,4±1,5	6,3±0,3	10,6±1,1
		p>0,05	p>0,05	p<0,05	p ₁ <0,001	p ₁ >0,05	p ₁ <0,05
					p ₂ <0,001	p ₂ >0,05	p ₂ >0,05
Декубітальна виразка	n=6	26,5±1,3	4,8±0,5	22±2,1	43,5±2,6	5,6±2,5	12,5±1,2
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p ₁ <0,001	p ₁ >0,05	p ₁ <0,001
					p ₂ <0,001	p ₂ >0,05	p ₂ >0,05
Лейкоплакія плоска форма	n=18	51,1±2,4	3,6±0,1	23,4±1,6	58±2	6±0,1	11,5±0,5
		p<0,01	p>0,05	p<0,01	p ₁ <0,05	p ₁ <0,001	p ₁ <0,001
					p ₂ >0,05	p ₂ >0,05	p ₂ >0,05
Лейкоплакія верукозна форма	n=3	48,6±2,1	4,8±0,4	21,8±4,3	55±0,7	6,5±0,4	12,3±1,7
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p ₁ <0,01	p ₁ <0,01	p ₁ <0,05
					p ₂ >0,05	p ₂ >0,05	p ₂ >0,05
Контрольна група чоловіки	n=10	60,5±2,5	6,4±0,2	10,05±0,5			
Контрольна група жінки	n=5	34,8±0,8	0,38±0,06	0,7±0,1			

Примітки: p - достовірність різниці між показниками основної та групи порівняння до лікування; p₁ - достовірність різниці між показниками основної групи до та після лікування; p₂ - достовірність різниці між контрольною групою та основною групою після лікування.

щення показників у хворих основної групи. Звертає на увагу високий рівень естрадіолу у чоловіків як у хворих основної та порівнювальної групи, так і у практично здорових осіб контрольної групи. Напевно це обумовлено перетворенням тестостерону в 2 інших стероїдних гормона - дігідротестостерон і естрадіол, на що вказують автори [Верткін та ін., 2008].

Після проведеного лікування основної групи хворих чоловіків на хронічну травматичну еритему виявили тенденцію до незначного збільшення вмісту естрадіолу в крові (з 53,8±3,8 до 60,7±2,1 пг/мл) і загального тестостерону (з 6,5±0,1 до 9,9±1,1 мг/л) та зменшення його вільної форми (з 11,3±3,1 до 9,9±1,1 пг/мл), однак результат недостовірний (p₁>0,05) як відносно початкового рівня, так і відносно групи контролю. У жінок з аналогічним діагнозом зміни показників андрогенної насиченості організму обстежених були ідентичними. Разом з тим, визначення концентрації естрадіолу виявило позитивну динаміку показника з високим ступенем достовірності відносно такого до лікування (з 22±1,4

до 32,6±2,8 пг/мл, при p₁<0,001) і наближенням його значень до контрольної групи (p₂>0,05). Це вказувало на нормалізацію цього показника у обстежених жінок в результаті проведеної класичної терапії.

У хворих на хронічну травматичну ерозію і декубітальну виразку слизової оболонки порожнини рота вміст естрадіолу в крові достовірно підвищився і склав відповідно 48,4±1,5 пг/мл (проти 38±2,2 пг/мл до лікування, при p₁<0,001) і 43,5±2,6 пг/мл (проти 26,5±1,3 пг/мл, при p₁<0,001), але залишився достовірно нижче, ніж в групі контролю (p₂<0,001).

Визначення концентрації іншого статевого гормону в крові - загального тестостерону виявило недостовірне підвищення показника відносно початкового рівня після лікування хворих з хронічною травматичною ерозією (з 5,8±0,3 до 6,3±0,3 мг/л, при p₁>0,05) і декубітальною виразкою (з 4,8±0,5 до 5,6±2,5 мг/л, при p₁>0,05) та відносно групи контролю (p₂>0,05). Проте рівень більш адекватного гормонального критерію - вільного тестостерону, мав стійку тенденцію до зниження

Таблиця 2. Кількісна оцінка естрогенної та андрогенної насиченості організму порівнювальної групи хворих на хронічну механічну травму СОПР після лікування.

Хронічні травматичні ураження СОПР	Кількість обстежених хворих	Група порівняння					
		До лікування			Після лікування		
		Естрадіол, пг/мл	Загальний тестостерон, мг/л	Вільний тестостерон, пг/мл	Естрадіол, пг/мл	Загальний тестостерон, мг/л	Вільний тестостерон, пг/мл
Хронічна катаральна еритема	Чоловіки, n=15	55,6±2,8	5,8±0,3	10,6±1,1	56,3±2,7	5,9±0,3	10,5±1,1
					p ₁ >0,05	p ₁ 0,05	p ₁ >0,05
	Жінки, n=3	22,3±2,2,1	0,42±0,07	0,8±0,2	23,1±2,6	0,4±0,07	0,8±0,2
					p ₁ >0,05	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
Хронічна травматична ерозія	n=10	37,4±1,6	5,1±0,2	19,3±1,4	38,2±1,6	5,4±0,2	19,1±1,3
					p ₁ >0,05	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
Декубітальна виразка	n=7	29,5±2,9	5,3±0,3	17,4±1,9	32±3,3	5,4±0,2	17,1±1,8
					p ₁ >0,05	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
Лейкоплакія плоска форма	n=19	43,4±1,4	3,3±0,3	26,4±0,04	44,7±1,2	3,5±0,3	24,5±1
					p ₁ >0,05	p ₁ >0,05	p ₁ <0,05
Лейкоплакія верукозна форма	n=3	50,6±5,4	4,8±0,2	21,6±3,04	51,6±4,3	4,9±0,2	21±3,6
					p ₁ >0,05	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
Контрольна група чоловіки	n=10	60,5±2,5	6,4±0,3	10,05±0,4			
Контрольна група жінки	n=5	34,8±0,8	0,38±0,06	0,7±0,1			

Примітки: p - достовірність різниці між показниками основної та групи порівняння до лікування; p₁ - достовірність різниці між показниками основної групи до та після лікування; p₂ - достовірність різниці між контрольною групою та основною групою після лікування.

і вірогідністю 95 - 99,9% відрізнявся від такого до лікування (10,6±1,1, проти 14,1±1,4 пг/мл - при хронічній травматичній ерозії і 12,5±1,2 проти 22±2,1 пг/мл при декубітальній виразці). При цьому отримані результати даного показника достовірно не відрізнялися від такого здорових осіб, як контрольної групи (p₂>0,05), що підтверджувало ефективність лікування основної групи хворих із запально-деструктивними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота травматичного походження.

На високу ефективність запропонованого методу комплексного лікування хронічних травматичних уражень слизової оболонки порожнини рота вказувало також достовірне підвищення синтезу статевих стероїдів (естрадіолу і загального тестостерону) відповідно до 58±2 пг/мл (p₁<0,05) і 6,0±0,1 мг/л (p₁<0,001) при плоскій формі лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, дефіцит яких був виявлений до лікування: 51,1±2,4 пг/мл і 3,6±0,1 мг/л. Вплив комплексної терапії відобразився на показнику вмісту вільної форми

тестостерону в крові, якій після лікування хворих на плоску форму лейкоплакії знизився вдвічі (з 23,4±1,6 до 11,5±0,5 пг/мл, при p₁<0,001) та достовірно не відрізнявся від осіб контрольної групи (p₂>0,05).

Аналогічні результати лікування отримані у хворих на верукозну форму лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота, що наглядно видно з табл. 1. При цьому показники концентрації статевих стероїдних гормонів після лікування з достовірністю 95% відрізнялись від вихідних та наблизились до таких групи здорових осіб (p₂>0,05) і вказували на нормалізацію естрогенного і андрогенного статусу в крові обстежених хворих.

На відміну від них, після лікування хворих групи порівняння (табл. 2) незважаючи на деякі позитивні зміни, усі середньостатистичні значення рівня естрадіолу, загального та вільного тестостерону в крові достовірно не відрізнялись від таких до лікування (p₁>0,05). Так, у хворих на хронічну травматичну ерозію підвищення показника вмісту естрадіолу в крові у процесі лікування склало 38,2±1,6 пг/мл, загального тестостерону -

5,4±0,2 мг/л, у хворих на декубітальну виразку - відповідно 32±3,3 пг/мл і 5,4±0,2 мг/л, на плоску форму лейкоплакії - 44,7±1,2 пг/мл і 3,5±0,3мг/л, на верукозну - 51,6±4,3 пг/мл і 4,9±0,2 мг/л. Ідентичне зниження показника вільної фракції тестостерону склало 19,1±1,3, 17,1±1,8, 24,5±1, 21±3,6 пг/мл. Слід відмітити, що в зазначених групах статистичні показники концентрації досліджуваних статевих гормонів з великою ймовірністю різниці значень відрізнялися від групи практично здорових осіб ($p_2 < 0,001$). Отримані результати свідчать про те, що у хворих із запально-деструктивними і кератотичними ураженнями слизової оболонки порожнини рота травматичного походження після лікування залишались дисфункціональні зміни статевих стероїдних гормонів.

При аналізі показників досліджуваних гормонів у чоловіків і жінок з хронічною травматичною еритемою слизової оболонки порожнини рота після лікування теж не спостерігали достовірних змін, як відносно таких до лікування ($p_1 > 0,05$), так і відносно осіб контрольної групи ($p_2 > 0,05$). Звертає на себе увагу гіпоестрогенія у жінок даної групи, що в 1,5 рази перевищувала групу контролю та вказувала на невисоку ефективність традиційного лікування.

Таким чином, використання запропонованої нами методики лікування хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота сприяло високому терапевтичному ефекту: підвищення естрадіолу та зниження вільної фракції тестостерону в крові хворих, які відіграють значну роль у розвитку даних захворювань завдяки функціональному взаємозв'язку рівня стероїдних статевих гормонів із станом слизової оболонки порожнини рота, на яку вказують автори [Петрова та ін., 2004]. Між тим, застосування традиційного методу лікування у хворих групи порівняння не виявило суттєвих змін показників та вказувало на невисокий терапевтичний ефект лікування.

Список літератури

- Банченко Г. В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Банченко Г. В. - М. : Медицина, 1979 - 154 с.
- Бородай Н. В. Морфофункціональні особливості слизової оболонки порожнини рота та зміни в ній при різних патологічних процесах / Н. В. Бородай // Лабораторна діагностика. - 2001. - № 1. - С. 49 - 55.
- Верткин А. Л. Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика, лечение / А. Л. Верткин, А. В. Наумов, Л. Ю. Моргунов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2008. - № 5. - С. 20 - 28.
- Дефицит тестостерона и соматическая патология / А. Л. Верткин, Л. Ю. Моргунов, Е. Н. Аринина [и др.] // Лечащий врач. - 2006. - № 10. - С. 34 - 39.
- Петрова Л. В. Рецепторы андрогенов слизистой оболочки полости рта у больных лейкоплакией / Л. В. Петрова, Н. Е. Кушлинский, Я. Л. Макаров // Вестник дерматологии и венерологии. - 2004. - № 3. - С. 4 - 5.
- Петрова Л. В. Слизистая оболочка полости рта как ткань-мишень половых стероидных гормонов / Л. В. Петрова, Н. Е. Кушлинский, Я. Л. Макаров // Вестник дерматологии и венерологии. - 2002. - № 2. - С. 13 - 15.
- Петрова Л. В. Содержание фракций тестостерона в сыворотке крови больных лейкоплакией / Л. В. Петрова, Н. Е. Кушлинский, Л. Я. Макаров // Вестник дерматологии и венерологии. - 2003. - № 5. - С. 4 - 7.
- Сметник В. П. Менопаузальный метаболический синдром / В. П. Сметник // Лечащий врач. - 2006. - № 10. - С. 39 - 42.
- Содержание стероидных гормонов, их свободных фракций и глобулина, связывающего половые стероиды, в сыворотке крови у больных плоскоклеточным раком и лейкоплакией слизистой оболочки полости рта / Н. Е. Кушлинский, А. А. Нагибин, П. И. Лаптев [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. - 1992. - № 2. - С. 65 - 69.
- Grajewski S. Leukoplakia and erythroplakia - two orale precursor lesions / S. Grajewski, D. Groneberg // Laryngorhinootologie. - 2009. - № 88 (10). - P. 666 - 672.

Горай М.А.

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Резюме. В статье приведены результаты эндокринологического обследования 110 больных с хроническими механичес-

кими травмами слизистої оболочкі порожнини рота. Установлено достовірне удосконалення вмісту естрадіола та зниження вільної фракції тестостерону у хворих основної групи, які грають ведучу роль у розвитку даної патології завдяки функціональній зв'язці рівня статевих стероїдних гормонів з станом слизистої оболочкі порожнини рота. Це свідечувало про ефективність застосування запропонованої терапії в комплексному лікуванні хронічної механічної травми слизистої оболочкі порожнини рота.

Ключові слова: хронічна механічна травма, стероїдні гормони.

Goray M.A.

CHANGES OF THE MAINTENANCE OF SEXUAL STEROID HORMONES IN THE ORGANISM OF PATIENTS WITH CHRONIC TRAUMATIC DEFECTS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE ORAL CAVITY

Summary. This article presents the results of the endocrinological examination of 110 patients with chronic mechanical injuries of the oral mucosa. Significant improvement of the estradiol level and reduction in the free testosterone fraction was revealed in the patients from the main group; they play a leading role in this pathology development due to functional interconnection of the sex steroid hormone level with the state of the oral mucosa. This proved the efficacy of use of the proposed therapy in combined treatment of the chronic mechanical injury of the oral mucosa.

Key words: chronic mechanical trauma, steroid hormones.

Стаття надійшла до друку 22.05.2014 р.

Горай Марина Антонівна - к. мед. н., асистент кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова +38 063 390-53-30

© Демчук Г.В.

УДК: 616.24-002:615.036.8:615.33

Демчук Г.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (Хмельницьке шосе, 96, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ФТОРХІНОЛОНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ОСІБ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Резюме. Проведено проспективне дослідження ефективності, відповідності до державних рекомендацій, безпеки застосування фторхінолонів для антибактеріального лікування негоспітальної пневмонії (НП) у 37 хворих з цукровим діабетом (ЦД) II типу. Середній вік - $64,9 \pm 11,5$ років, чоловіків - 15 (40,5%), жінок - 22 (59,5%). Виявили, що перелік антибіотиків, які призначались хворим відповідає тим, що рекомендовані для лікування НП. Фторхінолони призначали 33 (89,2%) пацієнтам. Спостерігалось надмірне необґрунтоване застосування альтернативної комбінації цефалоспоринов III покоління та левофлоксацину хворим з середньо важким перебігом НП у 24 (64,9%) випадках. Втрата контролю над ЦД зі значною гіперглікемією або різкими коливаннями рівня глюкози крові спостерігалась у 11 (42,3%) осіб, що отримували левофлоксацин та у всіх, хто лікувався гатіфлоксацином. Одна пацієнтка, яка лікувалась левофлоксацином, померла внаслідок гіпоглікемії, що розвинулась після одужання від НП. Фторхінолони не можуть бути препаратами вибору для лікування НП у даній категорії пацієнтів і можуть бути призначені лише за життєвими показами під ретельним контролем рівня глюкози крові.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, цукровий діабет, фторхінолони.

Вступ

В основі успішного лікування негоспітальної пневмонії (НП), як одного з найпоширеніших та небезпечних інфекційних захворювань, лежить якомога швидке та ефективне призначення антибактеріальної терапії. В багатьох випадках складаються несприятливі умови для адекватної оцінки стану пацієнта, які пов'язані з віком, наявністю супутніх захворювань, що модифікують перебіг хвороби і утворюють складності у призначенні відповідного лікування [Djuric et al., 2009; Martinez et al., 2009; Ishiguro et al., 2013].

Лікування НП у хворих на цукровий діабет (ЦД) різного ступеня важкості та контролю, коли високою є ймовірність стійких грам-позитивних та грам-негативних збудників, потребує призначення антибактеріальних препаратів широкого спектру дії. Препаратами вибору можуть бути захищені амінопеніциліни, цефалоспори-

ни 3-4 поколінь в поєднанні з макролідами, або респіраторні фторхінолони [Фещенко та ін., 2012]. Завдяки широкому спектру дії, зручному дозуванню респіраторні фторхінолони, мають певні переваги перед іншими препаратами, призначення яких потребує дотримання часових термінів між введеннями кілька разів на добу.

Однак використання фторхінолонів для лікування НП при ЦД має певні ризики втрати контролю над останнім та виникнення ускладнень, які загрожують життю пацієнта, що доведено для гатіфлоксацину [Onyenwenyi et al., 2008]. Відомості про ризики при застосуванні інших фторхінолонів обмежені [Sherrie et al., 2009]. Моксифлоксацин та левофлоксацин вважаються безпечними і такими, що не впливають на вуглеводний обмін та не взаємодіють з препаратами, які приймають для контролю ЦД.

Метою нашого дослідження стало оцінити ефективність, відповідність до державних рекомендацій, безпечність застосування фторхінолонів для антибактеріального лікування НП у хворих з ЦД.

Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження 37 пацієнтів з ЦД, які лікувались з приводу НП в умовах пульмонологічного відділення міської клінічної лікарні №1 м. Вінниці у січні - червні 2012 року. Середній вік пацієнтів - 64,9±11,5 років, чоловіків - 15 (40,5%), жінок - 22 (59,5%). Індекс маси тіла в межах норми був у двох (5,4%) пацієнтів, у 14 (37,8%) осіб спостерігалась зайва вага, 21 (56,8%) пацієнт мав ожиріння.

Усі пацієнти страждали на ЦД 2 типу: легкого перебігу - 12 (32,4%) осіб, середньої важкості - 18 (48,6%), важкий - 7 (18,9%) пацієнтів. Хворі з легким перебігом ЦД контролювали захворювання лише дотриманням дієти. У разі ЦД середньої важкості для базисного лікування ЦД застосовували таблетовані гіпоглікемічні препарати: метформін (10), гліклазід (9), глібенкламід (3), гліквідон (1), глімепірид (1). Інсулін отримували пацієнти з важким перебігом ЦД.

Ознаки декомпенсації ЦД в легкому ступені спостерігались у 14 (37,8%) осіб, помірному - у 13 (35,1%). Кетоацидоз та діабетична кома розвинулись у 3 (8,1%) осіб. Більшість пацієнтів мала значну кількість інших супутніх захворювань, які представлені у таблиці 1.

НП середньої важкості (III група) виникла у 30 осіб (81,1%). Важкий перебіг НП (IV група) спостерігався у 7 (18,9%) пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Показники важкості НП за шкалою PSI відповідали потребі у госпіталізації у 18 (48,6%) пацієнтів, інші направлялись до стаціонару через неефективність амбулаторного лікування, декомпенсацію хронічних захворювань.

Таблиця 1. Структура супутніх захворювань у хворих на негоспітальну пневмонію.

Захворювання	Абс.	%
Цукровий діабет	37	100
- Легкий	12	32,4
- Середньої важкості	18	48,6
- Тяжкий	7	18,9
Гіпертонічна хвороба	33	89,2
Ішемічна хвороба серця	33	89,2
Порушення мозкового кровообігу в анамнезі	7	18,9
Перенесений інфаркт міокарду	4	10,8
Серцева недостатність	12	32,7
Фібриляція передсердь	2	5,4
Хронічне обструктивне захворювання легень	11	29,7
Бронхіальна астма	3	8,1
Сечо-кам'яна хвороба та вторинно-хронічний пієлонефрит	3	8,1
Хронічний холецистит	2	5,4

рювань, соціальне становище [Фещенко та ін., 2012].

НП мала ускладнений перебіг у 14 осіб (37,8%). Екссудативний плеврит розвинувся у 5 (13,5%) пацієнтів. Стільки ж пацієнтів мали фібринозний плеврит. Гострий бронхообструктивний синдром спостерігався у 3 (8,1%) хворих, абсцес легень у 1 (2,7%) пацієнта. Важка легенева недостатність, яка потребувала оксигенотерапії виникла у 7 (18,9%) пацієнтів.

У жодного пацієнта збудника захворювання виявити не вдалось, тому всім антибіотики призначали емпірично. Проводилась оцінка відповідності лікування, яке призначалось на амбулаторному та стаціонарному етапах, сучасним державним рекомендаціям, його ефективність та безпечність, зокрема вплив на рівень глюкози крові.

Статистична обробка проводилась за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows версія 12. Використані методики описової статистики.

Результати. Обговорення

На амбулаторному лікуванні протягом 5,3±3,1 днів знаходились 15 (40,5%) осіб, з них 11 (73,3%) отримували антибактеріальні препарати (амоксцилін, амоксицилін/клавуланат, макроліди, цефалоспорины 3 - 4 покоління, левофлоксацин), які рекомендовані для лікування НП в амбулаторних умовах. Лікування виявилось неефективним, тому пацієнти були госпіталізовані.

Аналіз антибактеріального лікування показав, що більшість пацієнтів отримували комбіновану терапію: 2 антибіотики - 28 (75,7%) осіб, 3 антибіотики - 5 (13,5%).

Для лікування НП призначали антибактеріальні препарати, які рекомендовані державними узгоджувальними документами (табл. 2). Найчастіше застосовували цефалоспорины 3 - 4 покоління в поєднанні з левофлоксацином - 22(59,5%) призначень. Подібна комбінація є альтернативною для лікування хворих з важкою НП, яка потребує госпіталізації у ВРІТ [Фещенко та ін., 2012]. Однак таких пацієнтів було лише 7 (18,9%).

Тільки чотири пацієнта отримували препарати вибору для лікування НП в умовах стаціонару - цефалоспорины 3 покоління в поєднанні з макролідами.

У разі неефективності амбулаторного лікування НП препаратами вибору є респіраторні фторхінолони. Однак з 11 хворих, які поступили до стаціонару через неефективне амбулаторне лікування лише двоє отримували монотерапію левофлоксацином, іншим призначались альтернативні комбінації антибіотиків, що свідчить про надмірну антибактеріальну терапію, яка не відповідає важкості НП та стану пацієнта.

Призначення трьох антибактеріальних препаратів (бета-лактамі+фторхінолон+амікацин) може бути виправдане у разі важкого перебігу НП, з можливим інфікуванням P.aeruginosae та іншими стійкими до антибіотиків грамнегативними збудниками [Фещенко та ін., 2012]. Пацієнти, які були госпіталізовані за важкістю стану у ВРІТ, мали фактори ризику НП, яка спричинена вказа-

Таблиця 2. Спектр антибактеріальних препаратів, які призначались для лікування не госпітальної пневмонії в умовах стаціонару (n=37).

Антибіотик	Абс.	%
Левофлоксацин	26	70,3
Цефтріаксон	18	48,6
Цефтріаксон/сульбактам	7	18,9
Амікацин	7	18,9
Гатіфлоксацин	6	16,2
Цефтазідім	4	10,8
Цефоперазон	4	10,8
Цефепім	4	10,8
Кларитроміцин	4	10,8
Амоксицилін/клавуланат	2	5,4
Азітроміцин	1	2,7
Моксіфлоксацин	1	2,7

Таблиця 3. Наслідки НП у хворих з цукровим діабетом (n=37).

Наслідок НП	Абс.	%
Одужання з розсмоктуванням інфільтрації в легенях	16	43,2
Доліковування в амбулаторних умовах	18	48,6
Переведення у інший заклад	1	2,7
Смерть	2	5,4

ними вище патогенами, тому зазначена комбінація є відповідною.

Загалом тільки 13 (35,1%) осіб отримували антибактеріальну терапію яка, була адекватною не тільки за спектром дії на ймовірних збудників, але й за важкістю стану хворого, у інших пацієнтів спостерігалось надмірне застосування антибіотиків.

Грубою помилкою в лікуванні НП у пацієнтів з ЦД є призначення гатіфлоксацину (16,2% пацієнтів), який, за даними чисельних досліджень, найгірше впливає на гомеостаз глюкози [Biggs, 2003; Haerian et al., 2008; Lodise et al., 2007]. Наслідки його вживання важко передбачити, тому що препарат може спричинити як гіпоглікемію так і гіперглікемію, або спровокувати різкі коливання глюкози крові та призвести до фатального наслідку. Саме тому вживання цього препарату в багатьох країнах Європи та США заборонене або різко обмежене.

В основі негативного впливу на гомеостаз глюкози лежить здатність фторхінолонів порушувати продукцію інсуліну в підшлунковій залозі. В більшому ступені цей ефект виражений у гатіфлоксацина [Lodise et al., 2007; Yamada et al., 2006]. Однак призначаючи інші препарати цієї групи хворим з ЦД, слід зважувати ризики та користь у кожному конкретному випадку.

Зважаючи на це, було проведено аналіз динаміки рівня глюкози у пацієнтів, які отримували левофлоксацин та гатіфлоксацин. Нормальний рівень глюкози спо-

стерігався у 9 (24,3%) пацієнтів, помірна гіперглікемія (7 - 10 ммоль/л), яка є ознакою субкомпенсації ЦД, і не становить загрози життю пацієнта була у 11 (29,7%) хворих.

Нестабільний рівень глюкози з різкими коливаннями від 9 до 20 ммоль/л протягом кількох днів спостерігався у 13 (35,1%) пацієнта. Дані зміни визначались у всіх хворих, які отримували гатіфлоксацин та у частини пацієнтів, які лікувались левофлоксацином.

Висока гіперглікемія більше 13 ммоль/л визначалась у 4 (10,8%) осіб, яким був призначений левофлоксацин.

Одна з пацієнок, яка мала важкий перебіг НП, отримуючи левофлоксацин, одужала від НП, але через порушення гомеостазу глюкози у неї розвинулась декомпенсація ЦД, яку не вдалось успішно подолати. Пацієнтка загинула внаслідок набряку головного мозку, який виник на фоні неконтрольованої гіпоглікемії.

Саме гіпоглікемічні стани є більш небезпечними та фатальними ніж гіперглікемія. Як показало проспективне дослідження наслідків НП, проведене A.Singanayagam et al. [2009], наявність гіпоглікемії під час госпіталізації у пацієнтів НП підвищує ризик 30-денної смертності, потреби у штучній вентиляції легенів та інотропній підтримці.

Середня тривалість антибактеріального лікування склала 10,0±3,4 дні.

Первинно призначена у стаціонарі антибактеріальна терапія виявилась неефективною у 9 хворих (24,3%). В якості альтернативи, не зважаючи на ризики втрати контролю на ЦД, трьом пацієнтам було призначено гатіфлоксацин, що є значною помилкою.

Застосування амікацину (2 хворих) та цефтріаксону (2 хворих), які мають вужчий спектр дії та меншу ефективність ніж первинно призначена цим пацієнтам комбінація бета-лактаму з фторхінолоном, сприяло не ерадикації збудника, а формуванню резистентних штамів та порушенню мікрофлори кишковика пацієнтів.

Поєднання моксіфлоксацину та амікацину (1 особа), левофлоксацину та цефоперазону (1 особа) можуть бути відповідною альтернативою у разі неефективності препаратів вибору, якщо ними були бета-лактами та макролід. Середня тривалість повторного курсу антибактеріальної терапії склала 6,2±2,8 днів.

Аналіз ефективності лікування показав, що більшість пацієнтів виписались з потребою амбулаторного доліковування (табл. 3). В амбулаторних умовах 15 (40,5%) пацієнтам пропонувалось продовжити антибактеріальну терапію протягом в середньому 8,4±1,6 днів, що свідчить про надмірну антибіотикотерапію

Повного одужання від НП вдалось досягти у 43,2% пацієнтів. Один пацієнт був переведений до торакального відділення через абсцес легені. Летальність в групі пацієнтів, що аналізувалась склала 5,4%.

Середня тривалість лікування у стаціонарі була 12,3±4,1 день.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Спектр антибактеріальних препаратів відповідає тим, які рекомендовані державними настановами для лікування НП. Фторхінолони отримували 89,2% пацієнтів. Необґрунтовано часте призначення альтернативної комбінації цефалоспоринів 3 покоління та левофлоксацину, яка рекомендована для лікування важкої НП в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії, пацієнтам з середньо важким перебігом захворювання спостерігалось у 64,9% випадків.

2. Застосування левофлоксацину та гатіфлоксацину

супроводжувалось втратою контролю над ЦД у 45,9% пацієнтів. Можливо сприяло виникненню фатального гіпоглікемічного стану.

3. Фторхінолони не можуть бути препаратами вибору для лікування НП у даній категорії пацієнтів і можуть бути призначені лише за життєвими показами під ретельним контролем рівня глюкози крові.

Для покращення наслідків лікування НП у хворих з ЦД потрібно проведення контрольованих оглядових досліджень, які можуть стати підґрунтям для створення рекомендації щодо ведення даного контингенту пацієнтів.

Список літератури

Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина I / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Укр. пульмон. журн. - 2012. - № 4. - С. 5-17.

Biggs W. S. Hypoglycemia and hyperglycemia associated with gatifloxacin use in elderly patients / W. S. Biggs // J. Am. Board Fam. Pract. - 2003. - Vol. 16. - P. 455 - 457.

Effects of gatifloxacin and levofloxacin on rates of hypoglycemia and hyperglycemia among elderly hospitalized patients / T. Lodise, J. Graves, C. Miller [et al.] // Pharmacotherapy. - 2007. - Vol. 27(11). - P. 1498 - 1505.

Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia / T. Ishiguro, N. Takayanagi, S. Yamaguchi [et al.] // Intern. Med. - 2013. - Vol. 52. - P. 317 - 324.

Frequency and relevance of concomitant diseases in elderly patients hospitalized for community-acquired pneumonia / M. Djuric, D. Povazan, N. Secen [et al.] // Srp. Art. Celok. Lek. - 2009. - Vol. 137 (11-12). - P. 619 - 626.

Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis / C. Yamada, K. Nagashima, A. Takahashi [et al.] // Eur. J. Pharmacol. - 2006. - Vol. 553 (1-3). - P. 67 - 72.

Gatifloxacin produces both hypoglycemia and hyperglycemia: a retrospective study / H. Haerian, P. McHugh, R. Brown [et al.] // Am. J. Med. Scie. - 2008. - Vol. 335 (2). - P. 95 - 98.

Management in the emergency room of patients requiring hospital treatment of community-acquired pneumonia / D. Martinez, V. Alvarez Rodriguez, M. Martinez Ortiz de Zarate [et al.] // Rev. Esp. Quimioter. - 2009. - Vol. 22 (1). - P. 4 - 9.

Onyenwenyi A. J. An evaluation of the effects of gatifloxacin on glucose homeostasis / A. J. Onyenwenyi, A. G. Winterstein, R. C. Hatton // Pharm. World Sci. - 2008. - Vol. 30 (5). - P. 544 - 549.

Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? / Sherrie L. Aspinall, Chester B. Good, Rong Jiang [et al.] // CID. - 2009. - Vol. 49. - P. 402 - 408.

Singanayagam A. Admission hypoglycaemia is associated with adverse outcome in community-acquired pneumonia / A. Singanayagam, J. D. Chalmers, A. T. Hill // Eur. Respir. J. - 2009. - Vol. 34. - P. 932 - 939.

Демчук А.В.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме. Проведено проспективное исследование эффективности, соответствия государственным рекомендациям, безопасности применения фторхинолонов для антибактериального лечения негоспитальной пневмонии (НП) у 37 больных сахарным диабетом (СД) II типа. Средний возраст - 64,9±11,5 лет, мужчин - 15 (40,5%), женщин - 22 (59,5%). Выявили, что перечень назначенных антибиотиков соответствует тем, которые рекомендованы для лечения НП. Фторхинолоны назначали 33 (89,2%) пациентам. Наблюдалось чрезмерное необоснованное использование альтернативной комбинации цефалоспоринов III поколения и левофлоксацина больным со средне тяжелым течением НП в 24 (64,9%) случаях. Потеря контроля над СД со значительной гипергликемией или резкими колебаниями уровня глюкозы крови наблюдалась у 11 (42,3%) пациентов, получавших левофлоксацин и у всех, кто лечился гатифлоксацином. Одна пациентка, лечившаяся левофлоксацином, умерла от гипогликемии, развившейся после выздоровления от НП. Фторхинолоны не могут быть препаратами выбора для лечения НП у данной категории пациентов и должны назначаться только по жизненным показаниям под контролем уровня глюкозы крови.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, сахарный диабет, фторхинолоны.

Demchuk H.V.

ESTIMATION OF SAFETY OF FLUOROQUINOLONES FOR THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA OF THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Summary. Prospective study of the efficacy, correspondence to national guidelines, and safety of the fluoroquinolones use for antibacterial therapy of the community-acquired pneumonia (CAP) at 37 patients with diabetes mellitus II type (DM) was conducted. Average age was 64,9±11,5 years, male - 15 (40,5%), female - 22 (59,5%). It was established all prescribed antibiotics corresponded to recommendations for CAP treatment. Fluoroquinolones was prescribed 33 (89,2%) of patients. Ungrounded use of alternative combination of cephalosporines III generation and levofloxacin for therapy of the moderate CAP patients was remarked at 24 (64,9%) cases. Lost of DM control with significant hyperglycemia and high level of changeable blood glucose was observed at 11 (42,3%) patients treated with levofloxacin and all who received gatifloxacin. One patient had been treated with levofloxacin died due to hypoglycemia developed after recovery from CAP. Fluoroquinolones can not be the antibiotics of choice for CAP treatment of the DM patients and must be use only by vital evidence with control of the blood glucose.

Key words: *community-acquired pneumonia, diabetes mellitus, fluoroquinolones.*

Стаття надійшла до друку 26.05.2014 р.

Демчук Ганна Василівна - к. мед. н., доц. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 050 445-48-75; avdemchuk@yahoo.com

© Дудник В.М., Вижга Ю.В., Березницький О.В.

УДК: 616.72-002-053.2

Дудник В.М., Вижга Ю.В., Березницький О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕБЮТУ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Резюме. В Україні та світі актуальною залишається тема вивчення запальних та дегенеративних уражень кістково-м'язевої системи у дітей, як складної патології, що призводить до інвалідизації населення та надмірного використання ресурсів системи охорони здоров'я. У ході дослідження нами було комплексно обстежено 72 дитини, хворих на ЮРА. Отримані результати дозволили оцінити клініко-лабораторні особливості дебюту ЮРА в залежності від активності захворювання.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, клінічний перебіг, діти.

Вступ

Пріоритетним напрямком системи охорони здоров'я України є удосконалення медичної допомоги дітям, зниження дитячої захворюваності, смертності та профілактика інвалідності [Казанцева, 2012]. За останнє десятиріччя істотно зросла увага до проблеми ревматологічної патології, особливо серед дитячого населення. У країнах світу та в Україні спостерігається зростання частоти запальних і дегенеративних уражень суглобів, у тому числі і ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) - хронічного аутоімунного системного запального захворювання сполучної тканини, що почалося у дітей до 16-річного віку, із переважним ураженням суглобів у вигляді ерозивно-деструктивного прогресуючого поліартриту із наступною деформацією суглобів та можливим залученням у патологічний процес інших органів та систем [Бережний, 2009; Омельченко, 2011].

Актуальність та соціальна значимість цієї проблеми визначаються не лише частотою захворювання, важкістю перебігу, недостатньою ефективністю лікувальних заходів, але й наслідками перебігу хвороби - високим відсотком інвалідності та скороченням тривалості життя. ЮРА займає третє місце в структурі інвалідності молодих осіб працездатного віку, причому близько 30 - 50% хворих втрачають працездатність після трьох - п'яти років тривалості хвороби [Dewint, 2011].

Проте до сьогодні існують значні труднощі у діагностиці захворювання, частою причиною чого є завуальованість клінічної картини, відсутність можливості ранньої діагностики ЮРА. До 30% сягають показники діагностичних помилок впродовж першого року захворювання, серед них - 78% - помилково встановлені інші діагнози, окрім ЮРА [Бережний, 2009; Салугина, 2012; Jordan 2012].

Саме тому, метою нашого дослідження було оцінити клініко-лабораторні особливості дебюту ЮРА.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилось 72 дітей з ЮРА, що перебували на диспансерному обліку та лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Середня тривалість захворювання у обстежених дітей становила 23,2±1,3 місяці.

У ході дослідження пацієнтів обстежували з використанням клінічних і лабораторних методів за такими параметрами: оцінка скарг дитини та об'єктивне обстеження, визначення активності запального процесу та ступеня дегенеративно-деструктивних змін на момент дослідження. Оцінка загального стану пацієнта проводилась із використанням візуальних аналогових шкал. Оцінка суглобового синдрому проводилась із використанням шкали Річі. Ступінь порушення функцій самозабезпечення встановлювався за допомогою опитувальника HAQ (Health Assessment Questionnaire), адаптованого для дітей, відповідно до рекомендацій американської асоціації ревматологів (APA). Лабораторно-інструментальні дослідження полягали у виконанні загальноклінічних досліджень за встановленими стандартними методиками. На основі отриманих лабораторних показників, а саме ШОЕ та вмісту С-реактивного протеїну була розрахована активність захворювання (DAS) з використанням стандартизованих формул APA. Діти були розподілені на 2 групи, з помірно, та високою активністю захворювання на основі клінічних проявів ЮРА, а також показнику ШОЕ, вмісту С-реактивного протеїну, індексу DAS.

Дані досліджень проаналізовано згідно з рекомендаціями щодо статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень та з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Для кожної групи показників визначали середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (?), середню помилку (m). Достовірність різниці між середніми значеннями оціню-

вали за таблицею критеріїв Стюдента для непараметричних показників. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

За результатами сучасних клінічних досліджень, характеристика перебігу ЮРА повинна надаватись виходячи з показників активності процесу, що визначають темпи прогресування, агресивність клінічної маніфестації, та включають як клінічні так і лабораторно-інструментальні показники [Henk-Jan van den Ham et al., 2013]. Серед обстежених нами дітей було виявлено 34 (47,22±5,01%) пацієнти з помірною активністю ЮРА, з них 22 (64,71±4,8%) дівчинки, а з високою активністю захворювання - 38 (52,78±5,03%) дітей, 25 (65,78±4,76%) дівчаток. Встановлено, що вік дебюту ЮРА у дівчаток має достовірну різницю в залежності від активності захворювання. Так, у дітей з помірною активністю хвороби медіана віку склала 11,0 (6,5; 15,2) років, в той час, як з високою активністю ЮРА - 4,5 (2,8; 6,7) роки ($p < 0,001$). Вік хлопчиків з високою активністю захворювання на ЮРА також був дещо нижчим, ніж у пацієнтів із помірною активністю процесу, однак достовірно значимі показники між групами встановлені не були ($p = 0,309$).

Клінічно дебют захворювання у дітей в залежності від активності процесу також відрізнявся. Так, серед пацієнтів з високою активністю ЮРА, системний варіант відмічали у 7 (18,42±3,89%) дітей, 6 (85,71±3,58%) дівчаток та 1 (14,29±3,46%) хлопчика. Середній вік дітей з системним дебютом ЮРА склав 5,3 (3,8; 6,5) роки. У решти - 31 (81,58±3,93%) дитини визначалась суглобова форма захворювання. У 14 (36,84±4,85%) дітей в першому півріччі захворювання відмічали олігоартрит, який був класифікований як поширений, оскільки характеризувався постійним прогресуванням та втягненням в патологічний процес 5 та більше суглобів. У 5 (13,16±3,385) дівчаток сформувалось враження очей у вигляді переднього увеїту. У 2 (5,26±2,23%) - в формі іридоцикліту, у одному випадку з розвитком панувеїту та частковою втратою зору. Поширений олігоартрит частіше виявляли у дівчаток - 10 (71,43±4,55%) випадків, вік дебюту захворювання - 8,4 (6,0; 10,7) роки. В решті випадків - 24 (63,16±4,83%) дитини, з перших тижнів захворювання суглобовий варіант дебюту захворювання відповідав критеріям поліартриту, при чому 15 (62,5±4,87%) з них - дівчатка віком 5,2 (4,1; 7,3) роки, 9 (37,5±4,82%) - хлопчики у віці 7,3 (6,7; 9,0) років.

У пацієнтів з помірною активністю захворювання встановлена суглобова форма враження, у 22 (64,71±4,82%) дівчат та 12 (35,29±4,78%) хлопчиків, в переважній більшості за рахунок моноартриту. Лише у 4 (11,76±3,23%) дівчаток цієї групи відмічали олігоартрит, та у 2 (5,88±2,35%) хлопчиків поліартрит з помірно вираженим синовіітом 6 - 7 суглобів та ознаками епіфізарного остеопорозу. Вікова структура обстежених дітей

та клінічні особливості початку захворювання відповідали даним літературних джерел [Бережний та ін., 2009].

Можливість відслідкувати можливий етіологічний фактор захворювання за анамнестичними даними вдалось у 58 (80,55±3,91%) дітей. Встановлено, що 32 (44,44±4,98%) дитини перенесли респіраторну вірусну інфекцію за 1 - 2 тижні до початку захворювання, у 15 (20,83±4,05%) відмічалось травматичне пошкодження кінцівок, у 8 (11,11±3,14%) дітей клініка артрити виникла після завершення бактеріальної інфекції (тонзиліту, фурункульозу), у 3 (4,16±1,98%) дітей - після перенесеної кишкової інфекції та від початку розцінювався як реактивна артропатія.

Клінічна характеристика дебюту ЮРА в залежності від активності захворювання аналізувалась за основними клініко-лабораторними ознаками захворювання (табл. 1).

У всіх 7 (9,72±2,97%) пацієнтів з системним дебютом ЮРА в клініці відмічався стійкий гарячковий синдром, у 5 (71,42±4,55%) дітей - класичний висип - еритематозний, лінійний, нестійкий, у 6 (85,71±3,58%) випадках відзначали генералізовану лімфаденопатію, гепатоспленомегалію. У 4 (57,14±4,95%) дітей з перших тижнів захворювання відмічали суглобовий синдром у вигляді поліартриту з враженням 9 - 13 суглобів, в тому числі і дрібних суглобів кистей, стоп, шийного відділу хребта, з одночасною появою відчуття ранкової скутості та швидким формуванням контрактур змішаного характеру та фіброзних змін по типу синдрому Стілла. У решти 3 (42,85±4,98%) дітей з системним варіантом ЮРА суглобовий синдром був відтермінований на 4 - 7 місяців, що значно ускладнювало діагностику ювенільного артрити, а відповідно, затримало і початок адекватної медикаментозної терапії. У всіх трьох випадках наряду з генералізованою лімфаденопатією відмічали гепатомегалію, пацієнти відзначали скарги на біль у м'язах, а діагнозами при госпіталізації, які не були підтверджені серологічно, були гепатит нез'ясованої етіології та ієрсиніоз. У дітей з високою активністю захво-

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика проявів ЮРА у обстежених дітей.

Клінічні ознаки	Помірна активність ЮРА, (n = 34)	Висока активність ЮРА, (n = 38)
Суглобовий синдром, %: моноартрит олігоартрит поліартрит	28 (82,35±3,85) 4 (11,76±3,23) 2 (5,88±2,36)	- 14 (36,84±4,85)* 24 (63,15±4,83)*
Позасуглобові прояви, %: передній увеїт задній увеїт, іридоцикліт	- -	5 (13,16±3,38) 2 (5,26±2,23)
Епіфізарний остеопороз, %	7 (20,59±4,05)	18 (47,36±5,01)*
Лабораторна активність, %: ШОЕ >30 мм/год С-реактивний протеїн > 6 г/л	12 (35,29±4,78) 23 (67,64±4,72)	21 (55,26±4,98)* 34 (89,47±3,13)*
Індекс DAS 28	4,2 (2,8; 5,4)	7,1 (2,8; 9,3)*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Таблиця 2. Клінічна характеристика больового синдрому у обстежених дітей.

Клінічні ознаки	Помірна активність ЮРА, (n = 34)	Висока активність ЮРА, (n = 38)
Періодичність болю, %: постійний періодичний	2 (5,88±2,35) 32 (94,11±2,37)*	22 (57,89±4,98)* 16 (42,1±4,94)
Локалізація больових відчуттів, %: суглоби м'язи нелокалізований біль	21 (61,76±4,91)* 7 (20,59±4,05) 6 (17,65±3,83)	16 (42,1±4,94) 19 (50,0±5,0)* 3 (7,89±2,92)
Інтенсивність за візуально аналоговою шкалою, бали	5,35 (3,75; 6,15)	7,25 (5,95; 8,80)
Відчуття ранкової скутості, %	24 (70,59±4,60)	32 (84,21±3,67)*

Примітка. * - $p < 0,05$.

рювання та олігоартритом суглобовий синдром починався переважно з враження 2 - 4 великих суглобів нижніх кінцівок, зазвичай колінних та гомілко-ступневих. У 6 (85,71±3,58%) дітей додатково були втягнені в патологічний процес 1 - 2 міжфалангові дрібні суглоби.

Особливу увагу звертає на себе провідне значення вираженого больового синдрому, який був притаманний всім пацієнтам з ЮРА, і одночасно відзначався як головна скарга та причина першого звернення до сімейного лікаря чи педіатра. Больовий синдром носив, як правило, періодичний характер - 48 (66,67±4,69%) випадків, у решти - 24 (33,33±4,72%) дітей - постійний. За інтенсивністю, за результатами проведеної альгометрії, градуювався як помірної інтенсивності - 6,3 (4,2; 9,1) бали. Слід відзначити, що біль у вражених суглобах відзначали 37 (51,38±5,01%) пацієнтів, 26 (36,11±4,81%) дітей відзначали біль локалізований у м'язах регіонарних до вражених суглобів, та 9 (12,5±3,29%) дітей не змогли чітко диференціювати локалізацію болю (табл. 2).

За даними літератури, біль у м'язах та неможливість чіткого диференціювання локалізації больових відчуттів притаманно для вторинної міопатії, що розвивається у дітей на фоні ЮРА, як результат запального та спастичного процесу, що активує латентні тригерні точки. Так, у 48 (66,67±4,83%) обстежених нами дітей були визначені больові прояви вторинної міопатії, у більшій мірі серед пацієнтів з високою активністю ЮРА - 29 (60,42±4,91%) випадків. Слід зазначити, що у всіх дітей з проявами вторинної міопатії визначались активні тригерні точки. Скарги на ранкову скутість виникали у дітей значно пізніше - 56 (77,78±4,23%) випадків. Цілком можливо, що відставання клінічних проявів у вигляді ранішньої скутості, як патогномонічного симптому ЮРА, пов'язана з поступово наростаючою активністю захворювання та прогресуванням суглобового синдрому. Це частково підтверджено позитивним кореляційним зв'язком, встановленим між показниками поширеності артриту (кількості вражених суглобів) та вмістом С-реактивно-

го протеїну ($r=0,624$; $p=0,054$). Нами відмічено, що відчуття ранкової скутості набувало більш інтенсивних проявів у дітей з поліартритом та олігоартритом у порівнянні з показниками дітей з моноартритом, починаючи з 3 - 5 місяця захворювання. Цілком можливо, що суб'єктивне відчуття та переносимість больового синдрому у дітей було значно важчим по відношенню до відчуття ранкової скутості.

У дітей з помірною активністю ЮРА суглобовий синдром характеризувався проявами моно- та олігоартриту, а з початку захворювання відчуття ранішньої скутості відзначали 24 (70,58±4,60%) дитини.

Рентгенологічні ознаки втрати кісткової маси найбільш виразними були у дітей з системним варіантом захворювання та поліартритом. Кількість дітей з рентгенологічними ознаками епіфізарного остеопорозу була достовірно вищою - на 27% у дітей групи високої активності ЮРА, в порівнянні з групою помірних показників процесу (табл. 1).

Оцінка показників запальної активності в дебюті захворювання дозволила встановити, що в групі дітей з високою активністю ЮРА медіана значень ШОЕ склала 38 (33;56) мм/год., в той час як при помірній активності процесу - 28 (21; 31) мм/год. ($p < 0,001$). В динаміці перебігу захворювання різниця між показниками ШОЕ зберігалась та була одним із критеріїв розподілу дітей на групи активності. Значення С-реактивного протеїну на початку захворювання перевищувало показник практично здорових дітей групи контролю (1,8 г/л) в 2,8 рази у дітей з високою активністю процесу та в 1,6 рази у пацієнтів з помірним ЮРА.

Аналіз показників DAS28 - інтегрального показника активності ЮРА вказав, що вже на початку захворювання, на етапі підтвердження діагнозу та диференціальної діагностики індекс може використовуватись в якості діагностичного критерія. Так, у дітей, хворих на ЮРА з високою активністю процесу вже в дебюті захворювання медіанне значення DAS28 склало 7,1 одиниць, в порівнянні з 4,2 у пацієнтів з помірною активністю ЮРА. Значення DAS28 у дітей обох груп перевищувало значення в 2,6 бали, що характеризує стан ремісії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Високі показники активності (ШОЕ - 38 (33; 46) мм/год., С-реактивний протеїн - 7,16 (6,84; 8,61) г/л) та агресивний перебіг захворювання (DAS28 - 7,1 (2,8; 9,3), постійний больовий синдром (57,89±4,98%)) характерні для дітей з системним варіантом захворювання та поліартритом у дебюті захворювання.

2. Серед факторів, що утруднюють своєчасну діагностику ЮРА, слід виділити пізню появу відчуття ранкової скутості у 36% пацієнтів та прояву подібних скарг при зниженні виразності больового синдрому.

3. У 66,67±4,83% дітей, хворих на ЮРА, переважно з

високою активністю процесу ($60,42 \pm 4,91\%$ випадків), виявлені прояви вторинної міопатії з інтенсивним болювим синдромом та активними тригерними точками.

4. Індекс DAS28, який об'єднує найважливіші клінічні симптоми ЮРА, може використовуватись в якості додаткового кількісного критерію, що підтверд-

жує діагноз на початку захворювання.

Перспективними залишаються подальші дослідження особливостей клініко-лабораторного перебігу ЮРА, оскільки на основі уточнення отриманих даних можливим є удосконалення діагностики та лікування захворювання у дітей.

Список літератури

- Бережний В. В. Клінічна ревматологія дитячого віку / [Бережний В. В., Марушко Т. В., Марушко Ю. В.]. - Черкаси: Видавець Чабаненко Ю., 2009. - 192 с.
- Казанцева Н. Ю. Проблемы ранней диагностики артритов / Н. Ю. Казанцева // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 38 - 40.
- Клиническое и диагностическое значение исследований при раннем ювенильном артрите / С. О. Салугина, Е. С. Федоров, Е. Н. Александрова [и др.] // Современная ревматология. - 2012. - № 2. - С. 24 - 28.
- Коваленко В. Н. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: значение инструментальных и лабораторных методов исследования / В. Н. Коваленко, Д. Г. Рекалов // Украинский ревматологический журнал. - 2012. - № 1. - С. 53 - 55.
- Омельченко Л. І. Прогнозування перебігу та ускладнень ювенильного ревматоїдного артриту у дітей / Л. І. Омельченко, І. В. Дудка // Український ревматологічний журнал. - 2011. - № 2. - С. 66 - 69.
- Differential cytokine profiles in juvenile idiopathic arthritis subtypes revealed by cluster analysis / Henk-Jan van den Ham, Wilco de Jager, Johannes W. J. Bijlsma [et al.] // Rheumatology. - 2013. - Vol.48. - P. 899 - 905.
- Effect of age on prevalence of protein/peptide antibodies in polyarticular juvenile idiopathic arthritis / P. Dewint, I. E. A. Hoffman, S. Rogge [et al.] // Rheumatology. - 2013. - Vol. 45. - P. 204 - 208.
- Is measurement of IgM and IgA rheumatoid factors (RF) in juvenile rheumatoid arthritis clinically useful? / Rosa A. Ferreira, H. Carlos [et al.] // Rheumatology International. - 2011. - Vol. 27. - P. 345 - 349.
- Jordan Alison. Juvenile idiopathic arthritis: the paediatric perspective / Alison Jordan, Janet E. McDonagh // Pediatric Radiology. - 2012. - Vol. 36. - P. 734 - 742.
- Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease / K. P. Machold, T. A. Stamm, V. P. Nell [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2011. - Vol. 46. - P. 342 - 349.

Дудник В.М., Выжга Ю.В., Березницький А.В.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕБЮТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Резюме. В Украине и в мире актуальным остается вопрос изучения воспалительного и дегенеративного поражения костно-мышечной системы у детей, как наиболее сложной патологии, которая приводит к инвалидизации населения и чрезмерному использованию ресурсов системы здравоохранения. В процессе исследования нами было комплексно обследовано 72 ребёнка с ЮРА. Полученные результаты позволили оценить клинико-лабораторные особенности дебюта ЮРА в зависимости от активности заболевания.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, клиническое течение, дети.

Dudnyk V.M., Vyzhga Y.V., Bereznytskyi O.V.

CLINICAL-LABORATORY CHARACTERISTIC OF THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS MANIFESTATION

Summary. In Ukraine as well all over the world the problem of the inflammatory and degenerative damages of the skeletal and muscle system in children is still actual, due to high level of the invalid persons and increased resources of the public health abilities. At the study we examined 72 children with JRA. The results of the study allowed us to estimate the main peculiarities of the clinical and laboratory manifestation of the disease according to the activity score.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, clinical currency, children.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2014 р.

Дудник Вікторія Михайлівна - д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 744-91-48; dudnykv@mail.ru

Выжга Юлія Віталіївна - к. мед. н., асистент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 399-11-87; yulia_tokarchuk@yahoo.com

Березницький Олександр Володимирович - асистент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 630-35-79

© Зборовська О.О.

УДК: 616.12-007.2-053.2:616-089

Зборовська О.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

Резюме. В даній статті досліджували клінічну характеристику дітей з ВВС після оперативної корекції. На проспективному етапі обстежено 184 дитини з ВВС, віком від 1 місяця до 18 років, яким була проведена радикальна корекція анатомічних

дефектів. В структурі ВВС превалювали вади із збагаченням МКК - 119 дітей (64,67±3,52%), що практично втричі перевищувало частоту інших типів ВВС (вади із збідненням МКК - 35 (19,02±2,89%) дітей, ВВС із збідненням системного кровообігу - 30 (16±2,72%) дітей). Домінантною клінічною ознакою у дітей з ВВС після оперативної корекції була задишка, що відмічалось у 137 дітей (74,46%). Суттєве значення мали також симптоми загальної слабкості та швидкої втоми - у 83 дітей (45,11%), біль в ділянці серця - у 58 хворих (35,52%), відчуття серцебиття - у 37 (20,11%) обстежених пацієнтів, прояви артеріальної гіпертензії - у 15 (8,15%) хворих та перебої в роботі серця - у 8 (4,35%) дітей з ВВС. У дітей після оперативної корекції ВВС виявлялась висока частота порушень ритму та провідності - у 140 (76,08%) обстежених хворих. Синдроми порушення провідності достовірно переважали серед інших електрокардіографічних феноменів і спостерігались у 132 (71,74%) дітей ($p < 0,01$). Залишкова патологія у дітей з ВВС після оперативної корекції та клінічні особливості даної категорії пацієнтів вимагають лонгітудинального спостереження за ними та комплексу реабілітаційних заходів.

Ключові слова: вроджені вади серця, діти.

Вступ

Вроджені вади серця (ВВС) є найбільш розповсюдженою аномалією розвитку у дітей. Частота ВВС становить до 30% від усіх вроджених вад розвитку. Народжуваність дітей з ВВС по різних статистичним даним варіює в межах 1% [Зіньковський, 2009]. Так, в Україні щороку народжується близько 5 тисяч дітей з вродженими аномаліями серцево-судинної системи, а їх загальна кількість, що стоять на диспансерному обліку, сягає понад сорок п'ять тисяч осіб [Волосовець, 2008]. За останні два десятиліття відмічається приріст ВВС на Україні: якщо в 1997 р. дану патологію реєстрували в 0,4% на 1000 живонароджених дітей, то в 2005 р. - 0,85% на 1000 дітей народжених живими. Подібна тенденція характерна не лише для України [Моїсеєнко, 2009]. В різних країнах світу, а саме в Сполучених Штатах Америки, Канаді, Японії, країнах Європи, Росії суттєвих розбіжностей немає, і рівень народжуваності дітей з ВВС сягає 8 - 10 на 1000 дітей народжених живими [Denise van der Linde, 2011].

Хоча ВВС часто розглядають, як спорадичну подію, дослідження свідчать про важливу роль генетичних факторів, расово-гендерної належності, певних впливів довкілля та пренатальну патологію у матері. Ретроспективне дослідження немовлят Baltimore-Washington, в якому проаналізовано великий масив даних більше ніж за 9 років, виявило переважання кількості осіб чоловічої статі при транспозиції магістральних артерій (ТМА), стенозі аортального клапана (СА), коарктації аорти (КА) та трикуспідальної атрезії, тоді як жіноча стать переважала при атріовентрикулярній комунікації (АВК) з синдромом Дауна, дефекті міжпередсердної перетинки (ДМПП) та м'язевих дефектах міжшлуночкової перетинки (ДМШП) [Adams-Charman et al., 2013].

Дослідження останніх років демонструють зв'язок між вагітністю на фоні надлишкової ваги тіла та ВВС. Всі жінки з ожирінням, в яких індекс маси тіла був вищим або дорівнював 30, значно частіше ніж жінки з нормальною масою, індекс маси тіла яких був в межах 19 - 24,9, народжували дітей з ВВС, при чому відмічається тісний взаємозв'язок між збільшенням частоти вроджених дефектів та ступенем вираженості материнського ожиріння. Новонароджені від матерів хворих на цукровий діабет, мають підвищений ризик розвитку конотрункальних дефектів [Madsen et al., 2013].

Актуальність проблеми ВВС зумовлена не лише їх

розповсюдженістю. Розвиток кардіохірургії в світі і, зокрема, в Україні збільшує кількість дітей після оперативної корекції. Очікується, що група пацієнтів, що перенесли операцію з приводу ВВС буде зростати приблизно на 5% щорічно [Зіньковський, 2009], що збільшує навантаження на лікарів загальної практики сімейної медицини та дитячих кардіологів даною категорією пацієнтів.

Мета дослідження - надати клінічну характеристику дітей з ВВС після оперативної корекції.

Матеріали та методи

На проспективному етапі обстежено 184 дитини з ВВС, віком від 1 місяця до 18 років, яким була проведена радикальна корекція анатомічних дефектів. Критеріями включення дітей в основну групу були: 1) діти віком від 1 місяця до 18 років з ВВС після оперативної корекції; 2) діти з ВВС, у яких виконана повна реконструкція анатомічних дефектів; 3) діти з ВВС із збагаченням малого кола кровообігу (МКК) - ДМПП, ДМШП; 4) діти з ВВС із збідненням МКК - ТФ та тетрадний тип подвійного відходження магістральних судин від правого шлуночка (ПВМС ПШ); 5) діти з ВВС із збідненням системного кровообігу - КА та вроджений СА; 6) діти з післяопераційним катамнезом більше 1 місяця. У дослідження не увійшли діти з іншими типами ВВС та хворі, у яких неможлива радикальна корекція вади серця. Критеріями виключення дітей з обстеження були: гострі та хронічні гнійно-запальні захворювання; наявність ревматичного та неревматичного кардиту, постміокардитичного кардіосклерозу в катамнезі; вторинні кардіоміопатії на фоні іншої соматичної патології; діти з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30); виникнення рецидиву ВВС (відновлення внутрішньосерцевих шунтів, обструкції анастомозів, рестенозування шляхів відтоку, що є показом для повторних оперативних втручань). Всі хворі були комплексно обстежені з ретельним та деталізованим збором скарг та проведенням об'єктивного обстеження за загальноновизнаною методикою. До лабораторних обстежень увійшли загально-клінічні та біохімічні дослідження.

До групи контролю увійшло 40 практично здорових дітей від 9 місяців до 18 років (середній вік 9,44±0,71 р.), серед яких було 21 хлопчик (52,5±7,9%) та 19 дівчаток (47,5±7,9%).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена з використанням комп'ютерної програми IBM SPSS Statistics, версія 20 (2013 р.). Для кожної групи показників вираховували середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку (m). Достовірність різниці між середніми значеннями оцінювали за таблицею критеріїв Ст'юдента для непараметричних показників. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Для вирішення поставлених задач нами обстежено 184 хворих дітей з ВВС після оперативної корекції у віці від 1 місяця до 18 років. Середній вік обстежених склав $9,54 \pm 0,36$ роки. В групу спостереження увійшло 93 хлопчика ($50,54 \pm 3,68\%$ від загальної кількості обстежених дітей) та 91 дівчинка ($49,46 \pm 3,68\%$). Розподіл обстежених дітей на вікові групи був наступним: від 1 місяця до 1 року - 7 ($3,80 \pm 1,41\%$), від 1 до 7 років - 63 ($34,24 \pm 3,50\%$), від 8 до 12 років - 58 ($31,52 \pm 3,43\%$), від 13 - 18 років - 56 ($30,43 \pm 3,39\%$).

У ході дослідження проведений аналіз структури ВВС залежно від типу порушення гемодинаміки в різних колах кровообігу. Встановлено, що в структурі прооперованих дітей з ВВС найбільш часто зустрічаються вади із збагаченням МКК - 119 дітей ($64,67 \pm 3,52\%$), значно рідше зустрічалися вади із гіповолемією МКК - 35 дітей ($19,02 \pm 2,89\%$) та серцеві аномалії із зменшеним кровопостачанням системного кола кровообігу - 30 дітей ($16 \pm 2,72\%$). Група із збагаченням МКК ($n=119$) представлена шунтовими вадами із переваженням лівого шлуночку, а саме ДМШП - 66 дітей ($55,46 \pm 4,56\%$ від ВВС із збагаченням МКК) та з переваженням правого шлуночку при ізольованому ДМПП - 53 дітей ($44,54 \pm 4,56\%$ від ВВС із збагаченням МКК). Група ВВС із збідненням МКК представлена вадою конотрункуса-ТФ та ПВМС ПШ. В останню групу увійшли діти з ВВС після оперативної корекції КА та вродженого СА.

Встановлено, що групи обстежених дітей з ВВС після оперативної корекції представлені особами обох статей. При вадах із збагаченням МКК переважали дівчата - 64 ($37,78\%$) дітей над хлопчиками - 55 ($29,89\%$) дітей, при ВВС із збідненням МКК розподіл за статтю був рівномірним - 18 хлопчиків ($9,78\%$) та 17 дівчаток ($9,24\%$), при серцевих аномаліях із зменшенням кровопостачання системного кола переважали хлопчики - 20 ($10,87\%$) дітей над дівчатами - 10 ($5,44\%$) (табл. 1).

Усі діти з групи обстежених пацієнтів спостерігались в післяопераційному періоді. Тривалість даного періоду була різною і коливалась в межах від 1 місяця до 15,3 років. При детальному аналізі встановлено, що діти з післяопераційним катанезом до 5 років переважали в групі з ВВС із збідненням системного кровообігу, а з післяопераційним стажем більше 5 років в групі з ВВС із гіповолемією МКК.

При вивченні захворювань, що перенесені матерями

ми під час вагітності, які народили дітей з ВВС відмічався обтяжений пренатальний анамнез. Частота обтяжуючих пренатальних факторів коливалась в межах $22,28 -$

Таблиця 1. Розподіл дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції, залежно від типу порушення гемодинаміки.

Тип порушення гемодинаміки при ВВС	Всі діти з ВВС n=184		Хлопчики n=93		Дівчата n=91	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Збагачення МКК	119	64,67*	55	29,89	64	34,78
Збіднення МКК	35	19,02	18	9,78	17	9,24
Збіднення системного кровообігу	30	16,31	20	10,87	10	5,44

Примітка. * - $p < 0,01$ - різниця вірогідна відносно показників дітей із різними гемодинамічними типами ВВС.

$52,17\%$. Найбільш частим був гестоз в першому триместрі вагітності. Іншими факторами, в порядку убивання їх частоти, були: перенесена вірусна інфекція в I триместрі вагітності, екстрагенітальна патологія у матері, загроза переривання в I триместрі вагітності, TORCH інфекції у матері, що достовірно частіше спостерігалась в порівнянні з матерями дітей з контрольної групи ($p < 0,01$).

Під час аналізу екстрагенітальної патології у матерів, які народили дітей з ВВС, найбільш часто зустрічалась патологія серцево-судинної системи - 33 ($17,93\%$) матерів та ожиріння - 21 ($11,41\%$) випадків. Інфекційно-запальні захворювання нирок зустрічались в 16 ($8,70\%$) випадків, патологія щитоподібної залози відмічалась у 5 ($2,72\%$) матерів, цукровий діабет та епілепсія - по 2 ($1,09\%$) випадка відповідно. Загалом, несприятливі пренатальні фактори достовірно переважали в групі матерів, які народили дітей з ВВС ($p < 0,05$).

Під час оцінки даних сімейного анамнезу відмічено наявність вроджених вад серця у родичів I та II ступенів спорідненості в 8 ($4,35\%$) випадках.

У дітей з ВВС при клінічному обстеженні були виявлені симптоми задишки у 137 хворих ($74,46\%$), прояви загальної слабкості та швидкої втоми у 83 дітей ($45,11\%$), біль в ділянці серця - у 58 дітей ($35,52\%$), відчуття серцебиття - у 37 ($20,11\%$) обстежених пацієнтів, симптоми артеріальної гіпертензії - у 15 ($8,15\%$), перебої в роботі серця - у 8 ($4,35\%$) обстежених дітей.

Клінічні прояви захворювання у обстежених нами пацієнтів відрізнялись залежно від типу порушення гемодинаміки при ВВС (табл. 2).

Встановлено, що клінічні прояви задишки достовірно превалювали при всіх типах ВВС. Крім того, ознаки загальної слабкості та швидкої втоми, кардіалгії та перебої в роботі серця частіше зустрічались в групах із порушенням кровообігу в МКК. При ВВС із збідненням системного кровообігу переважали відчуття серцебиття та прояви артеріальної гіпертензії.

При поглибленому клінічному обстеженні дітей з

Таблиця 2. Основні клінічні прояви у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції залежно від типу порушення гемодинаміки.

Клінічні прояви	Тип ВВС					
	Збагачення МКК, n=119		Збіднення МКК, n=35		Збіднення системного кровообігу, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість, швидка втома	58	48,74±4,58	17	48,57±8,45	8	26,67±8,07
Біль в ділянці серця	41	34,45±4,35	12	34,29±8,02	5	16,67±6,8
Перебої в роботі серця	6	5,04±2,01	2	5,71±3,92	-	-
Відчуття серцебиття	16	13,45±3,13	9	25,71±7,39	12	40,00±8,94
Задихка	88	73,95±4,02*	30	85,71±5,92*	19	63,33±8,80*
Артеріальна гіпертензія	3	2,52±1,44	-	-	12	40,00±8,94

Примітка. * - $p < 0,01$ - різниця вірогідна щодо інших клінічних проявів даної групи ВВС.

Таблиця 3. Основні електрокардіографічні синдроми у дітей з вродженими вадами серця після оперативної корекції.

Електрокардіографічні синдроми		Всі діти з ВВС, абс. к-ть	Всі діти з ВВС, %
Всі синдроми порушення ритму		68	36,96
Номотопні порушення ритму	Синусова тахікардія	35	19,02
	Синусова брадикардія	20	10,87
Гетеротопні порушення ритму	Суправентрикулярні екстрасистоли	6	3,26
	Шлуночкові екстрасистоли	2	1,09
	Міграція водія ритму	5	2,72
Всі синдроми порушення провідності		132	71,74*
Блокада правої ніжки п. Гіса	неповна	66	35,87
	повна	56	30,43
Неповна блокада лівої ніжки п. Гіса		10	5,43
Всі синдроми гіпертрофії камер серця		60	32,61
Гіпертрофія правого шлуночку		42	22,83
Гіпертрофія лівого шлуночку		18	9,78

Примітка. * - $p < 0,01$ - різниця вірогідна щодо загальної кількості інших електрокардіографічних синдромів.

ВВС було виявлено різноманітну супутню патологію. Найбільш часто визначали прояви дисплазії сполучної тканини - 82 (44,57%) дітей. В більшості випадків діагностували ознаки, що входять до групи недиференційованих дисплазій. Так, патологію хребта у вигляді сколіозів різного ступеня, кіфозів грудного відділу діагностували у 28 (15,22%) обстежених дітей, плоскостопість - у 40 (21,74%), кили - у 5 (2,72%) хворих. Досить часто при ехокардіографічному обстеженні дітей з ВВС діагностували ознаки сполучно-тканинної дисплазії серця - у 41 (22,28%) хворих, що проявлялось у вигляді хибних хорд у порожнині лівого шлуночка та пролапсом мітрального клапана. Диспластичні зміни з боку органу зору спостерігались у вигляді міопії різного ступеня, астигматизму та гіперметропії у 13 (7,07%) обстежених дітей з ВВС. Наявність диспластичних змін з боку

нирок (нефроптоз, подвоєння лоханок) відзначали у 11 (5,98%) пацієнтів з групи з ВВС, після оперативної корекції. Серед іншої супутньої патології було виявлено вегетативну дисфункцію у 31 (16,85%) обстеженої дитини, хронічну ЛОР патологію - у 17 (9,24%), хронічний гастродуоденіт - у 8 (4,35%) хворих.

Усі діти у ході дослідження пройшли електрокардіографічне обстеження (табл. 3).

Наше дослідження виявило досить високу частоту порушень ритму та провідності у дітей після оперативної корекції ВВС - 140 (76,08%) обстежених дітей. Крім того, 123 (66,85%) хворих мали поєднання двох та більше електрокардіографічних синдромів. Загалом, порушення ритму мали місце у 68 (36,96%) дітей, серед них найбільш часто відмічалась синусова тахікардія - у 35 (19,02%) пацієнтів, синусова брадикардія у 20 (10,87%) обстежених хворих. Набагато рідше спостерігались гетеротопні порушення ритму у вигляді суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол - у 6 (3,26%) та 2 (1,09%) дітей відповідно та міграція суправентрикулярного водія ритму - 5 (2,72%) обстежених хворих.

Синдроми порушення провідності достовірно переважали серед інших електрокардіографічних феноменів і спостерігались у 132 (71,74%) дітей ($p < 0,01$). Найбільш часто при реєстрації електрокардіограми спостерігали уповільнення провідності по правій ніжці пучка Гіса: у 66 (35,87%) дітей відмічалась неповна блокада, у 56 (30,43%) повна блокада правої ніжки.

Серед інших електрокардіографічних змін нами виявлено ознаки гіпертрофії правого шлуночку - у 42 (22,83%) хворих, гіпертрофію лівого шлуночку - у 18 (9,78%).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Серед 184 обстежених дітей з ВВС після оперативної корекції, переважали пацієнти дошкільного віку - 63 (34,24%) без суттєвої гендерної відмінності.

2. У структурі ВВС превалювали вади із збагачен-

ням МКК - 119 дітей (64,67±3,52%), що практично втричі перевищувало частоту інших типів ВВС.

3. Залежно від типу гемодинаміки при ВВС, встановлено переважання дівчаток при вадах із збагаченням МКК лише на 8%, в той час коли хлопчиків при серцевих аномаліях із зменшенням кровопостачання системного кола було вдвічі більше.

4. Обтяжений пренатальний анамнез, а саме екстрагенітальна патологія в 7,83 разів, перенесена вірусна інфекція в I триместрі вагітності в 5,33 рази, гестоз в I триместрі вагітності в 5,22 рази, TORCH інфекція у матері в 4,46 рази та загроза переривання вагітності в I триместрі вагітності в 2,78 рази відмічались частіше у жінок, що народили дітей з ВВС в порівнянні з матерями дітей з контрольної групи.

5. У структурі екстрагенітальної патології у матерів, що народили дітей з ВВС, провідне місце займають захворювання серцево-судинної системи (17,93% жінок), що перевищує даний показник у матерів дітей з контрольної групи в 2,39 рази. Частота ожиріння серед жінок, що народили дітей з ВВС була меншою і становила 11,41%, проте перевищувала частоту у матерів здорових дітей в 4,56 рази.

6. Домінантною клінічною ознакою у дітей з ВВС після оперативної корекції була задишка, що за своєю частотою перевищувала інші симптоми в 1,6 та 17,12 разів.

7. Найбільш поширеною супутньою патологією у дітей з групи дослідження були прояви дисплазії сполучної

тканини. Диспластичні зміни з боку опорно-рухового апарату (плоскостопість, сколіози різного ступеня, кіфози грудного відділу хребта) та серцево-судинної системи (хибні хорди у порожнині лівого шлуночка та пролапс мітрального клапана) зустрічались в 1,32 - 2,19 рази частіше в порівнянні з ураженням інших органів і систем.

8. У дітей після оперативної корекції ВВС виявлялась висока частота порушень ритму та провідності, причому частота синдрому порушення провідності перевищує частоту порушень ритму в 1,94 разів. Аритмії частіше розвивались при комбінованих вадах із збідненням МКК, при яких мали місце важкі гемодинамічні порушення до оперативної корекції в поєднанні з гіпоксією. Так, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса при ВВС із збідненням МКК зустрічалось в 1,43 рази частіше в порівнянні із вадами з гіперволемією МКК та в 4,16 рази більше ніж при вадах з групи із збідненим системним кровообігом.

Залишкова патологія у дітей з ВВС після оперативної корекції та клінічні особливості даної категорії пацієнтів вимагають лонгitudінального спостереження за ними та комплексу реабілітаційних заходів. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні факторів, що сприяють прогресуванню гемодинамічних порушень при ВВС після реконструкції анатомічних дефектів та проведення, при необхідності, своєчасного лікування.

Список літератури

- Волосовець О. П. Педіатричні аспекти ведення дітей з природженими вадами серця; за ред. О. П. Волосовця, Г. С. Сенаторової, М. О. Гончарь. - Тернопіль : ТДМУ, 2008. - 176 с.
- Зиньковський М. Ф. Врожденные пороки сердца; под ред. А. Ф. Возианова. - К. : Книга плюс, 2008. - 1168 с.
- Моїсеєнко Р. О. Частота і структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження // Перинатологія та педіатрія. - 2009. - № 4 (40). - С. 23 - 26.
- Adams-Chapman I. 10-Year Review of Major Birth Defects in VLBW Infants / I. Adams-Chapman, N.I. Hansen, S. Shankaran / Pediatrics. - 2013. - Vol.132. - P. 49-61.
- Madsen N. L. Prepregnancy Body Mass Index and Congenital Heart Defects among Offspring: A Population-based Study / N. L. Madsen, S. M. Schwartz, M. B. Lewin // Congenit. Heart Dis. - 2013. - Vol. 8. - P. 131 - 141.
- van der Linde D. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide / D. van der Linde, E. E. M. Konings, M. A. Slager // JACC. - 2011. - Vol. 58. - P. 2241 - 7.

Зборовська О.О.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ

Резюме. В данной статье исследовали клиническую характеристику детей с ВПС после оперативной коррекции. На проспективном этапе обследовано 184 ребенка с ВПС, в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которым была произведена радикальная коррекция анатомических дефектов. В структуре ВПС преобладали пороки с обогащением МКК - 119 детей (64,67±3,52%), что практически втрое превышало частоту других типов ВПС (пороки с обеднением МКК - 35 (19,02±2,89%) детей, ВПС с обеднением системного кровотока - 30 (16±2,72%) детей). Доминантным клиническим признаком у детей с ВПС после оперативной коррекции была одышка, которая отмечалась у 137 детей (74,46%). Существенное значение имели также симптомы общей слабости и быстрой утомляемости - у 83 детей (45,11%), боль в области сердца - у 58 больных (35,52%), ощущение сердцебиения - у 37 (20,11%) обследованных пациентов, проявления артериальной гипертензии - у 15 (8,15%) больных и перебои в работе сердца - у 8 (4,35%) детей с ВПС. У детей после оперативной коррекции ВПС обнаруживалась высокая частота нарушений ритма и проводимости - у 140 (76,08 %) обследованных больных. Синдромы нарушения проводимости достоверно преобладали среди других электрокардиографических феноменов и отмечались у 132 (71,74%) детей (p<0,01). Остаточная патология у детей с ВПС после оперативной коррекции и клинические особенности данной категории пациентов требуют лонгitudінального наблюдения за ними и комплекса реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дети.

Zborovska O.A.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEAS AFTER SURGICAL CORRECTION

Summary. The clinical characteristics of children with the CHD after surgical correction were investigated in this article. In a prospective phase 184 children with CHD were examined, aged from 1 month old to 18 years old, who were held radical correction

of anatomical defects. The structure of the CHD prevailed defects with an enrichment of pulmonary circulation - 119 children (64.67 ± 3.52%), which is almost three times higher than the incidence of other types CHD (defects with depletion of pulmonary circulation - 35 (19.02 ± 2.89%) children, CHD with depletion of the circulatory system - 30 (16 ± 2.72%) children). The dominant clinical feature in children with the CHD after surgical correction was dyspnea, which was noted in 137 children (74.46%). 83 children (45.11%) had also essential symptoms of weakness and rapid fatigue, pain in the heart area - in 58 patients (35.52%), feeling the heartbeat - in 37 (20.11%) studied patients, manifestations of hypertension - 15 (8.15%) patients and disruptions of the heart - in 8 (4.35%) children with the CHD. The children after surgical correction of CHD had high frequency of arrhythmias and conduction - 140 (76.08%) patients. Syndromes conduction significantly predominated among other ECG phenomenon; there were 132 (71.74%) children ($r < 0.01$) with it. Residual pathology in children with the CHD after surgical correction and clinical features of these patients require monitoring for longitudinal and complex rehabilitation.

Key words: congenital heart defects, children.

Стаття надійшла до друку 19.05.2014 р.

Зборовська Ольга Олександрівна - асистент кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 738-35-17; olga-zborovskaya@mail.ru

© Токарчук Н.І.

УДК: 616-071:531.75:616-056.52^:616-053.2/ b.5

Токарчук Н.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЛЕПТИН - ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Резюме. Визначено взаємозв'язок антропометричних показників та рівня лептину при ожирінні та надмірній масі тіла у дітей раннього віку. Досліджений рівень лептину сироватки крові у дітей раннього віку. Найвищий рівень лептину мали діти з ожирінням, які перебували на штучному вигодовуванні. У дітей із надмірною масою тіла рівень лептину збільшувався у 1,5 - 2 рази від референтних значень та був найвищим серед дітей, які перебували на штучному та змішаному вигодовуванні. Визначення рівня лептину може бути діагностичним маркером розвитку ожиріння у дітей раннього віку.

Ключові слова: діти раннього віку, фізичний розвиток, надмірна маса тіла, ожиріння, ліпідний обмін, рівень лептину.

Вступ

Розповсюдженість ожиріння у дитячій популяції катастрофічно зростає як в країнах Європи, так і в Україні, та коливається в межах від 4,5% до 38,0%. Попри усі досягнення та наукові розробки практично у всьому світі кількість дітей, які мають ожиріння, збільшується [Зелінська, 2009]. Першочергове значення у вивченні даної проблеми повинно надаватись дітям, оскільки відомо, що початок ожиріння лежить саме у дитячому та підлітковому віці, коли формуються основи харчової поведінки, звички та відбувається становлення обмінних процесів в організмі [Мамедов, 2006]. Фактори ризику розвитку ожиріння починають формуватись з раннього віку дитини. Якщо в зрілому віці можливо проводити дослідження, які пов'язані з наслідками та ускладненнями ожиріння, то у дитячому віці можна прослідкувати патогенетичні шляхи розвитку дисметаболических порушень.

Здоров'я дитини залежить від комплексу різних факторів, у тому числі біохімічних, соціальних, гігієнічних та ін. Вигодовування дітей грудного віку є одним із основних факторів у формуванні здоров'я дитини [Miczek, 2007]. За останні роки накопичені багаточисельні дані, які свідчать про важливість раціонального вигодовування дитини у ранньому віці та його вплив на механізм та рівні функціонування фізіологічних систем у майбутньому [Mostyn, 2011]. Характер вигодовування дитини являється також важливим факто-

ром, який сприяє реалізації генетичного потенціалу морфо-функціонального розвитку як на ранніх етапах, так і в наступні періоди життя. Нераціональне вигодовування дітей на першому році життя призводить до порушення обмінних процесів. Підтримання оптимальної маси тіла у дитини забезпечує нормальний ліпідний спектр сироватки крові. За даними науковців відомо, що формування ожиріння супроводжується порушенням ліпідного обміну [Josefson, 2011]. Насамперед це пов'язано з порушенням синтезу холестерину, жирних кислот, а також складних ліпідів та ліпопротеїдів. Розвиток ожиріння супроводжується посиленням кетогенезу, розвитком метаболічного ацидозу, наявністю гіперліпідемії. Внаслідок зазначених змін також підвищується ризик виникнення у майбутньому раннього атеросклерозу та патології серцево-судинної системи [Boneu, 2005].

Важливою складовою механізмів патогенезу ожиріння є власне жирова тканина, яка володіє ендо-, ауто- і паракринною функціями. Уявлення про жирову тканину, як про інертний орган, який служить лише для накопичення та зберігання енергетичних субстратів та тригліцеридів, остаточно залишилось у минулому. Дослідження останніх десятиліть свідчать, що жирова тканина є ендокринним органом, який продукує гормоноподібні речовини, медіатори, цитокіни, хемокіни [Mostyn, 2011]. Вище перераховані регуляторні субстанції, що проду-

куються жировою тканиною, називаються адипокінами або адипоцитокінами. Дані субстанції дозволили науковцям пояснити патофізіологію тісного взаємозв'язку ожиріння, ЦД, атеросклерозу, інсулінорезистентності, а також метаболічного синдрому [Мамедов, 2006]. Перелік адипокінів, що продукуються жировою тканиною досить значний і, без сумніву, буде доповнюватись. Одним із таких гормонів, якому на сьогодні приділяється багато уваги, є лептин. Даний гормон відкритий в 1994 році. З'являється все більше і більше даних, що лептин є додатковим незалежним компонентом метаболічного синдрому або, можливо, лежить в основі синдрому. Крім того, лептин суттєво впливає на атеросклеротичний процес, передвісниками якого є ожиріння [Josefson, 2011]. До теперішнього часу патогенез ожиріння викликає дискусії серед науковців. Однак, після відкриття лептину число досліджень, присвячених даній проблемі, збільшується. Лептин, зв'язуючись з рецептором гіпоталамусу, лімбічною системою, пригнічує апетит та, відповідно, зменшує вживання їжі. Поза нервовою системою даний гормон підвищує чутливість м'язів, жирової тканини до інсуліну та обмежує накопичення жиру. Крім того, лептин відіграє важливу роль в інформуванні ЦНС про стан енергетичного статусу в організмі [Boone, 2005]. Так, підвищення маси тіла супроводжується збільшенням секреції лептину, який в свою чергу прямо корелює з масою жирової тканини. Вивчення фізіологічної та патофізіологічної функції лептину розширює наші знання про механізми, що регулюють нейроендокринну функцію, величину маси тіла та обмін енергії. Розуміння цих механізмів сприятиме появі нових підходів до профілактики та лікування ожиріння. Останнім часом значення лептину у фізіології організму стає більш зрозумілим, однак багато питань ще залишаються невирішеними. Проведені дослідження суттєво розширили наше уявлення про механізм підтримання енергетичного гомеостазу. Це само по собі робить можливим створення нових, революційних методик боротьби з ожирінням. Разом з тим, багаторічне вивчення способів боротьби з ожирінням не призвело до бажаних результатів. Так, збільшуються причини розвитку та формування ожиріння у дітей раннього віку. Дана ситуація вимагає перегляду традиційної діагностики, спрямованої на раннє виявлення даних патологій. Крім того, необхідно звернути увагу лікарів на значення такого гормону, як лептин, про вплив якого вже накопичені переконливі дані.

Виходячи з вищезазначеного, метою даного дослідження було підвищити ефективність діагностики ожиріння у дітей раннього віку на підставі поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних та рівня лептину.

Матеріали та методи

Для досягнення мети проведено обстеження 120 дітей раннього віку. Всі пацієнти в залежності від їх фізичного розвитку були розподілені на 3 групи. I гру-

пу склали 38 дітей (31,6 %) з ризиком розвитку надмірної маси тіла, II групу - 42 (35,0 %) дитини з надмірною масою тіла, III групу склали 40 (33,4 %) дітей з ожирінням. Діти проаналізовані в залежності від віку, акушерського анамнезу, перебігу гострої соматичної патології, наявності супутньої патології. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей раннього віку. Вивчення рівня лептину проведено імуноферментним методом.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики із використанням стандартних програм (STATISTICA 6.1.), Microsoft Excel, Windows XP для персонального комп'ютера.

Результати. Обговорення

Знання багатогранної функції жирової тканини, яка виробляє гормон лептин, дає нам певне уявлення у розумінні патогенетичних механізмів розвитку ожиріння у дітей. Тому, був проведений аналіз рівня лептину у дітей раннього віку в залежності від групи дослідження та від статі. Нами було виявлено достовірне підвищення рівня лептину у дітей з надмірною масою тіла (НМТ) та ожирінням ($7,83 \pm 0,76$ нг/мл та $21,6 \pm 4,60$ нг/мл відповідно) у порівнянні з показниками дітей з ризиком розвитку НМТ ($4,47 \pm 0,25$ нг/мл) та дітей контрольної групи ($2,90 \pm 0,21$ нг/мл), ($p < 0,05$). Крім того, звертала на себе увагу достовірною різниця між показниками рівня лептину у обстежених дітей в залежності від статі. Так, у дівчаток основної групи рівень лептину був достовірно вищим, у порівнянні з показником рівня лептину у хлопчиків (відповідно група дітей з ризиком розвитку НМТ ($8,11 \pm 0,93$) нг/мл та ($5,42 \pm 0,56$) нг/мл; група дітей з НМТ ($10,41 \pm 0,91$) нг/мл та ($6,63 \pm 0,55$) нг/мл; група дітей з ожирінням ($22,85 \pm 5,23$) нг/мл та ($11,46 \pm 1,04$) нг/мл, ($p < 0,05$)).

Таким чином, при збільшенні маси тіла відмічалось підвищення рівня лептину у дітей раннього віку. Причому, рівень гормону достовірно вищий у дітей з ожирінням у порівнянні з групою дітей з НМТ ($17,15 \pm 4,50$) нг/мл та ($8,52 \pm 0,76$) нг/мл відповідно), ($p < 0,05$). Виявлений нами підвищений рівень лептину у дітей раннього віку з ризиком розвитку НМТ та НМТ також може бути предиктором формування ожиріння в майбутньому.

Проведений аналіз рівня лептину в залежності від виду вигодовування дітей та статі. Було виявлено, що рівень лептину у дітей раннього віку не залежав від виду вигодовування, ($p > 0,05$). Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури, за якими рівень лептину - це сталий показник, який не змінюється з віком та не залежить від виду вигодовування [Josefson, 2011; Mostyn et al., 2011]. Однак, спостерігалася достовірною різниця між показниками рівня лептину у обстежених дітей в залежності від статі. Так, незалежно від виду вигодовування рівень лептину у дівчаток був достовірно вищим, у порівнянні з показником рівня лептину

у хлопчиків (відповідно на грудному вигодовуванні 6,21±1,63 нг/мл та 4,12±0,36 нг/мл; на штучному - 6,41±0,44 нг/мл та 5,10±0,86 нг/мл; на змішаному - 7,87±2,23 нг/мл та 5,30±0,33 нг/мл), ($p < 0,05$).

З метою аналізу отриманих результатів нами проведено дослідження кореляційних зв'язків між показниками ліпідного обміну та рівнем лептину у обстежених дітей. У результаті дослідження виявлені позитивні кореляційні зв'язки між лептином та показником ХС ($r=0,36$; $p < 0,05$); між лептином та індексом маси тіла ($r=0,35$; $p < 0,05$) у дітей з ризиком розвитку НМТ. У дітей з НМТ виявлені також позитивні кореляційні зв'язки між лептином та показником ЛПДНЩ ($r = -0,38$; $p < 0,05$); між лептином та ІМТ ($r=0,4$; $p < 0,05$). Крім того, у дітей з ожирінням виявлені позитивні кореляційні зв'язки між лептином та показником КА ($r=0,34$; $p < 0,05$); між лептином та ІМТ ($r=0,57$; $p < 0,05$).

Виявлені високі позитивні кореляційні зв'язки між лептином та показниками ліпідного обміну у дітей, які знаходились на штучному вигодовуванні. Так, виявлена позитивна кореляція між лептином та ХС ($r=0,50$; $p < 0,05$); лептином та ЛПНЩ ($r=0,52$; $p < 0,05$); лептином та КА ($r=0,37$; $p < 0,05$). Крім того, виявлені позитивні кореляційні зв'язки між лептином та ІМТ у дітей, які знаходились на штучному ($r=0,38$; $p < 0,05$) та змішаному вигодовуванні ($r=0,33$; $p < 0,05$). У дітей, які знаходились на змішаному вигодовуванні, також виявлені негативні кореляційні зв'язки між лептином та вмістом ХС ($r = (-0,37)$; $p < 0,05$); лептином та ЛПВЩ ($r = (-0,34)$; $p < 0,05$); лептином та ЛПНЩ ($r=(-0,32)$; $p < 0,05$).

Була проведена кореляція між рівнем лептину та показниками ІМТ у обстежених дітей залежно від статі. Результати дослідження свідчать, що у дівчаток позитивний кореляційний зв'язок виявлено між лептином та фактичною масою тіла ($r=0,33$; $p < 0,05$). У хлопчиків виявлені позитивні кореляційні зв'язки між лептином та показником ІМТ ($r=0,6$; $p < 0,05$); лептином та ФМТ

($r=0,42$; $p < 0,05$); лептином та ХС ($r=0,28$; $p < 0,05$); а також лептином та ЛПНЩ ($r=0,28$; $p < 0,05$).

Таким чином, виявлені взаємозв'язки між показниками ліпідограми, маси тіла, статі та рівнем лептину підтверджували значення останнього у розвитку ожиріння у дітей раннього віку. Виявлені кореляційні зв'язки вказували на наявність взаємозв'язку порушень фізичного розвитку та ліпідного обміну у дітей раннього віку та необхідність їх своєчасної діагностики.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що рівень лептину у дітей раннього віку залежить від маси тіла та статі дітей. Так, діти з ожирінням мають достовірно вищий рівень гормону порівняно з показником дітей з надмірною масою тіла. Виявлено, що у дівчаток рівень лептину достовірно вищий порівняно з хлопчиками.

2. Значення показника рівня лептину у формуванні ожиріння у дітей раннього віку підтверджується тісними кореляційними зв'язками досліджуваного показника з індексом маси тіла, фактичною масою тіла у дівчаток та хлопчиків; ХС, ЛПНЩ у дітей з ожирінням. Підвищений рівень лептину у дітей раннього віку із ризиком розвитку надмірної маси тіла та НМТ є предиктором розвитку ожиріння.

У зв'язку з широкою розповсюдженістю надмірної маси тіла та ожиріння серед дитячого населення, а також у зв'язку з можливими важкими наслідками даної патології, вивчення першоджерел порушень ліпідного обміну у дитячому віці являється актуальним не лише з медичної, а й соціально-економічної точки зору. У ході дослідження буде запропонований поглиблений підхід до ранньої діагностики ожиріння у дітей раннього віку, що дозволить внести вагомий внесок у вирішення даної проблеми, а саме своєчасно запобігти прогресуванню патологічних змін.

Список літератури

- Зелінська Н. Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокриною патологією в Україні у 2008 році / Н. Б. Зелінська, Н. Г. Руденко, С. І. Осташко // Міжнар. ендокрин. журн. - 2009. - Т. 5 (23). - С. 78.
- Мамедов М. Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу / М. М. Мамедов // Консилиум медиком. - 2006. - № 4. - С. 32 - 36.
- Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. - 2008. - 35 с.
- Influence of leptin and the TNF system on insulin resistance in pregnancy and their effect on anthropometric parameters of newborns / Z. Melczer, F. Bahidy, S. Csomor [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2007. - Vol. 82, № 5. - P. 432 - 438.
- Josefson J. The Impact of Pregnancy Nutrition on Offspring Obesity/ J. Josefson // Pediatrics. - 2011. - Vol. 111, № 1. - P. 50 - 52.
- Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus / C. M. Boney, A. Verma, R. Tucker [et al.] // Pediatrics. - 2005. - Vol. 116, № 2. - P. 519 - 520.
- Mostyn D. The role of leptin in the transition from fetus to neonate / A. Mostyn, D. H. Keisler, R. Webb [et al.] // Proc. Nutr. Soc. - 2011. - Vol. 60, № 2. - P. 187 - 194.

Токарчук Н.И.

ЛЕПТИН - КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Резюме. Впервые проведено комплексное клинико-лабораторное исследование взаимосвязи антропометрических показателей и уровня лептина при ожирении и избыточной массе тела у 120 детей раннего возраста. Впервые оценен уровень лептина сыворотки крови у детей раннего возраста. Доказано, что при ожирении уровень лептина увеличивался в 2,5 - 3 раза и зависел от пола ребенка. Высокий уровень лептина имели дети с ожирением, которые находились на искусственно вскармливании. У детей с избыточной массой тела уровень лептина увеличивался в 1,5 - 2 раза от референтных значений и был самым высоким среди детей, находившихся на искусственном и смешанном вскармливании. Опре-

деление уровня лептина может быть диагностическим маркером развития ожирения у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, физическое развитие, избыточная масса тела, ожирение, липидный обмен, уровень лептина.

Tokarchuk N.I.

LEPTIN IS AS A FACTOR OF DEVELOPMENT OF THE OBESITY AT THE CHILDREN OF THE EARLY AGE

Summary. The interconnection of anthropometric indices and the level of leptin at the obesity and excessive mass of body of the children of the early age are determined. The level of leptin in the serum of the children of the early age was examined. The obese children who were artificially fed had the highest levels of leptin. The leptin levels of the children with overweight mass of body increased 1,5 - 2 times from the reference values and was the highest among the children who were on artificial and mixed feeding. Determining the level of leptin may be spent by the diagnostic marker of the development of the obesity at the children of the early age.

Key words: children, early age, physical development, overweight, obesity, lipid metabolism, leptin levels.

Стаття надійшла до друку 29.05.2014 р.

Токарчук Надія Іванівна - д. мед. н., професор кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 496-34-72; nadia_tokarchuk@mail.ru

© Хомовський В.В.

УДК: 616.12-008. 331.1

Хомовський В.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини факультету післядипломної освіти (пров. Проскурівський, 1, м. Хмельницький, Україна, 29000)

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧНИМИ МЕТОДАМИ

Резюме. В статті аналізуються результати вертебологічного лікування хворих на артеріальну гіпертензію, яке дозволяє зменшити фармакологічне навантаження, підвищити чутливість до гіпотензивних засобів, усунути резистентність, попередити побічні дії та ускладнення фармакотерапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, вертебротерапія, фармакотерапія.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) відноситься до захворювань з підвищеним ризиком смерті, починаючи з першої стадії захворювання. З прогресуванням захворювання цей ризик збільшується. Це потребує адекватного лікування, яке дозволить тримати артеріальний тиск (АТ) під постійним контролем.

Можливість значного зниження смертності і захворюваності завдяки антигіпертензивному лікуванню було доведено в багатьох міжнародних і національних дослідженнях. Лікування всіх типів і стадій АГ дозволяє достовірно зменшити частоту виникнення ускладнень [Свіщенко, Безродная, 2008; Горбась, 2008]. Деякі групи препаратів мають переваги, і тому, згідно з рекомендаціями експертів провідних міжнародних організацій, вони становлять основу антигіпертензивної терапії і є препаратами першої лінії. Але, на жаль, у всьому світі АТ у більшості хворих АГ контролюється недостатньо ефективно. У США необхідне зниження АТ < 140/90 мм рт. ст. досягається менш ніж у 30% хворих АГ які отримують антигіпертензивну терапію. В Європі та інших країнах адекватний контроль АТ спостерігається ще рідше - в 6-20 % випадків, і пояснюється це насамперед недостатнім призначенням комбінованої терапії та поганою переносимістю фармакологічних засобів [Erstein, 2011; Margues-Vidal, Tuomilehto, 1997].

Так, як більшість побічних дій дозозалежні тому ви-

користання відносно великих доз препаратів, комбінованої терапії, коли одночасно застосовується 2 або 3, а в окремих випадках 4 засоби фармакологічного впливу призводить до збільшення частоти і числа побічних ефектів. Відомо, що 1/4 хворих на протязі 1-го року лікування припиняють приймати призначений препарат із-за розвитку побічних дій [Payne, Esmonde-White, 2000]. Ряд негативних впливів фармакологічних гіпотензивних засобів, демонструють багатоцентрові дослідження. У дослідженні ALLHAT у хворих із початковими порушеннями вуглеводного обміну при застосуванні діуретиків було виявлено достовірно високу частоту розвитку нових випадків цукрового діабету. Відповідно до результатів цього дослідження застосування α -адреноблокаторів може спричинити збільшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті. Також при застосуванні терапії на основі β -блокаторів було виявлено більшу ніж у групі порівняння, частоту розвитку цукрового діабету (CAPPP, LIFE, INVEST) [Паньків, 2007; Змушко, Белозеров, 2001]. Основними побічними ефектами антагоністів рецепторів ангіотензину II є запаморочення, головний біль, закладення носа, діарея, біль у спині, гіперкаліємія (RESOLVD, ELITE-II, Val-HeFT). Найбільш частими побічними проявами антагоністів кальцію є головний біль, гіперемія, слабкість, головкружіння, серцебиття та набряк гомілок [Meredith, 1999;

Conlin, Williams, 1998]. Застосування інгібіторів АПФ обмежують можливість розвитку кашлю, гіперкаліємії, ангіоневротичного набряку, нейтропенії.

Актуальним залишається пошук нових терапевтичних методів, які дозволять зменшити медикаментозне навантаження на організм людини при лікуванні АГ. Загалом позитивні результати лікування АГ зумовлені не використанням конкретних засобів, а зниженням АТ як таким [Паньків, 2007].

Мета дослідження - оцінка ефективності вертебротерапевтичних методів при лікуванні артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи

Обстежено 125 хворих на АГ I-II стадії асоційовану з патологією шийного відділу хребта, віком $45,54 \pm 2,93$ роки. Серед обстежених було 35 чоловіків віком від 21 до 65 років і 90 жінок у віці від 21 до 64 років. Критеріями вибору хворих АГ I - II стадії на обстеження були наступні: наявність супутніх патологічних змін шийно-грудного відділу хребта, підтверджених рентгенологічно і/або за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), які з анамнезу передували розвитку гіпертензії; недостатня ефективність різних варіантів монотерапії у пацієнтів з першою стадією та резистентність до лікування АГ у хворих з другою стадією (неможливість досягнути цільового рівня артеріального тиску (АТ) за умови терапії трьома антигіпертензивними препаратами першої лінії). Одним з найважливіших критеріїв відбору пацієнтів основної групи на дослідження був позитивний результат вертебротерапевтичного тестування (патент № 15487, Україна (19) А61 В10/00 "Спосіб діагностики вертеброгенної артеріальної гіпертензії").

Медикаментозну терапію на період проведення вертебротерапевтичного лікування залишали без змін. В залежності від ефективності вертебротерапевтичного лікування дозу препаратів зменшували або їх відміняли при нормалізації АТ. Всього для дослідження було відібрано 73 хворих АГ I стадії та 52 пацієнти з II стадією. Пацієнти з першою стадією АГ на період обстеження отримували антагоніст кальцію нормодіпін (амлодіпіна безілат, Gedeon Richter, Угорщина) в дозі 10 мг/добу - 39 хворих, або інгібітор АПФ лізиноприл (Ratiopharm, Німеччина) в дозі 10 мг/добу - 34 пацієнти. Необхідно відмітити, що у всіх пацієнтів з I стадією до моменту дослідження були використані також препарати інших груп, але ефективність лікування була недостатньою. Хворі з другою стадією АГ отримували наступні комбінації препаратів: 32 досліджуваних приймали антагоніст кальцію нормодіпін в дозі 10 мг/добу, діуретик індап (індапаміда гемігідрат, PRO. MED. CS Praha, Чехія) - 2,5 мг/добу, α -адреноблокатор конкор (бісопролола фумарат, Nусomed, Німеччина) - 5 мг/добу; 20 хворих приймали інгібітор АПФ лізиноприл в дозі 10 мг/добу, діуретик індап - 2,5 мг/добу, α -адре-

ноблокатор конкор - 5 мг/добу. Всі групи були стандартизовані за віком, статтю, факторами ризику та ступенем АГ. Тривалість захворювання складала від кількох місяців до 25 років: до одного року - у 31 особи (24,8%), від одного до трьох років - у 25 (20%), від трьох до п'яти років - у 13 пацієнтів (10,4%), від п'яти до десяти років - у 21 (16,8%), від десяти до двадцяти років - у 28 (22,4%), більше двадцяти років - у 7 хворих (5,6%). На період обстеження попереднє лікування залишали без змін. У всіх хворих були відсутні ознаки інших симптоматичних АГ. В дослідження не включали пацієнтів з серцевою недостатністю (ФК III - IV), ураженнями клапанного апарату серця, хронічними захворюваннями легень та іншою важкою супутньою патологією. Також виключали з дослідження пацієнтів з I стадією АГ, у яких була ефективною терапія одним антигіпертензивним препаратом і пацієнтів з II стадією, при відсутності резистентності до медикаментозної терапії. Групу порівняння склали 18 хворих ренопаренхіматозною АГ, яка виникла внаслідок хронічного піелонефриту.

Всім досліджуваним хворим проводилось опитування, вимірювання АТ, фізикальне, лабораторне обстеження. Вертебротерапевтичне обстеження, проведене з метою виявлення патологічних змін хребта, включало в себе візуальну діагностику, соматоскопію, динамічний огляд, мануальне дослідження, рентгенографію шийного відділу хребта, магнітно-резонансну томографію шийного відділу хребта. Рентгенографія шийного відділу хребта проводилась у двох проекціях: прямій та бічній. Обробка даних проводилась за допомогою комп'ютерної програми "Vertebrodiagnostics". Рентгенологічний метод дозволив діагностувати ознаки хвороб хребта та травмуючі елементи. Для виявлення травмуючих елементів, які на рентгенограмах не візуалізуються: кили дисків, набряки м'яких тканин, сегментарний стеноз, гематоми, гемартрози застосовували МРТ шийного відділу хребта в бічній проекції. Добовий моніторинг артеріального тиску здійснювали амбулаторною системою моніторингу тиску АОЗТ "Сольвейг". Для вивчення кровотоку у вертебробазиллярному басейні застосовували транскраніальну доплерографію судин головного мозку. З метою інтегральної оцінки мозкового кровотоку використовували реографічний метод. Опосередковане спостереження за динамікою мозкового кровотоку проводилось методом кон'юнктивальної біомікроскопії.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програм Microsoft Excel і Statistica. Всім хворим проводилось вертебротерапевтичне лікування. Кількість сеансів та вибір вертебротерапевтичних методів залежали від основної патології хребта та виявлених травмуючих елементів.

Результати. Обговорення

Всім 125 хворим проводився обов'язковий контроль АТ на початку обстеження, після першого сеансу

Таблиця 1. Динаміка АТ до та після вертебралогічного лікування.

Показник	До лікування		Після 1 сеансу вертебротерапії	p(t)	Після курсу вертебралогічного лікування	p(t)
	n	M ± m	M ± m		M ± m	
САТ	125	167,00 ± 1,81	134,57 ± 3,50	<0,05	123,32 ± 1,53	<0,001
ДАТ	125	103,68 ± 1,15	83,68 ± 1,56	<0,05	78,44 ± 0,94	<0,001
АТсер	125	124,33 ± 1,92	100,23 ± 1,37	<0,05	93,05 ± 0,87	<0,001

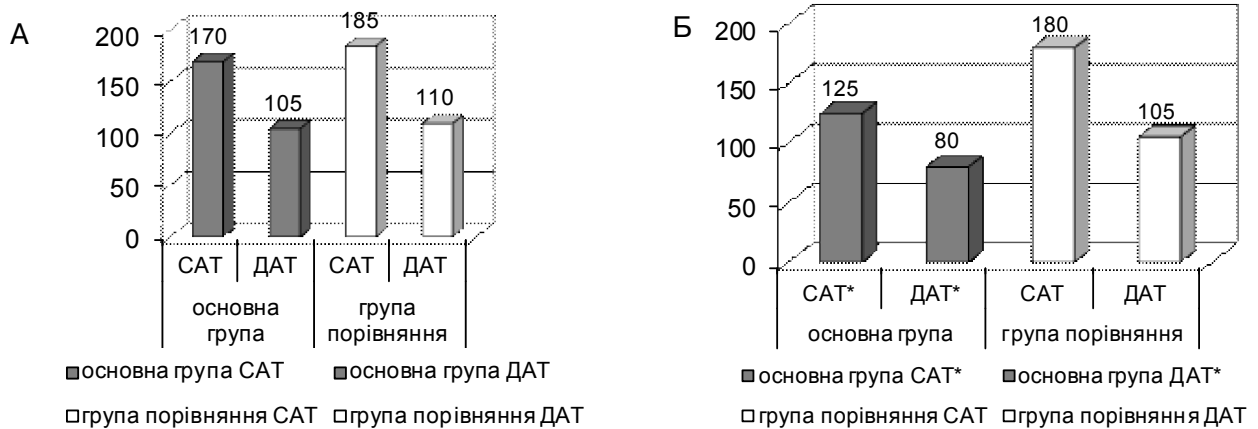


Рис. 1. Динаміка АТ до (А) та після (Б) вертебротерапії у порівнянні з групою порівняння (*p < 0,001).

та після курсу вертебралогічного лікування (табл. 1).

Аналіз даних тонометрії та добового моніторингу АТ свідчить, що достовірне зниження артеріального тиску (p < 0,05) вже відбувалось після першого сеансу вертебротерапії у більшості пацієнтів, після курсу лікування було досягнуто цільових рівнів АТ. У хворих групи порівняння тестовий сеанс вертебротерапії не призводив до зниження АТ (рис. 1).

За даними доплерографічного дослідження після вертебралогічного лікування відмічалось поліпшення мозкової гемодинаміки, про що свідчило достовірне збільшення лінійних швидкостей кровотоку: систолічної (Vmax) (p < 0,001), діастолічної (Vmin) (p < 0,05) та (Vсер.) (p < 0,001). Також зникла асиметрія показників, отриманих з правої та лівої хребтових артерій. Результати реоенцефалографічного дослідження свідчать про покращення венозного відтоку, збільшення максимальної швидкості (Vmax) кровонаповнення судин (p < 0,01). Кон'юнктивальна біомікроскопія свідчила про позитивний вплив вертебротерапії на мікрогемодинамічні процеси у головному мозку: збільшувалась кількість функціонуючих капілярів, зменшувався периваскулярний набряк, зникав сладж-синдром.

В результаті проведеного нами вертебралогічного лікування зменшилась кількість пацієнтів, яким необхідно було отримувати фармакологічні антигіпертензивні засоби. Вже після першого сеансу вертебротерапії стійка нормалізація АТ дозволила відмінити антигіпертензивний препарат у 26 хворих АГ I стадії. Після курсу вертебралогічного лікування цільовий рівень АТ утримувався без гіпотензивних препаратів у 35 хво-

рих АГ I стадії та 7 хворих АГ II стадії. 12 пацієнтів з АГ I стадії продовжували отримувати монотерапію гіпотензивними препаратами, але їх доза була зменшена в 2 рази (7 хворих отримували нормодіпін в дозі 5 мг/добу, 5 пацієнтів приймали лізиноприл 5 мг/добу). 27 пацієнтів з АГ II стадії були переведені на монотерапію (12 хворих отримували нормодіпін 10 мг/добу, 15 осіб - лізиноприл 10 мг/добу); 13 пацієнтів залишились на комбінованій терапії двома препаратами (8 хворих приймали нормодіпін 10 мг/добу та індап 2,5 мг/добу, 5 хворих отримували лізиноприл 10 мг/добу та конкор 2,5 мг/добу). У 5 випадках АГ II стадії не вдалося знизити дози та кількість препаратів, тобто хворі продовжували комбіновану антигіпертензивну терапію

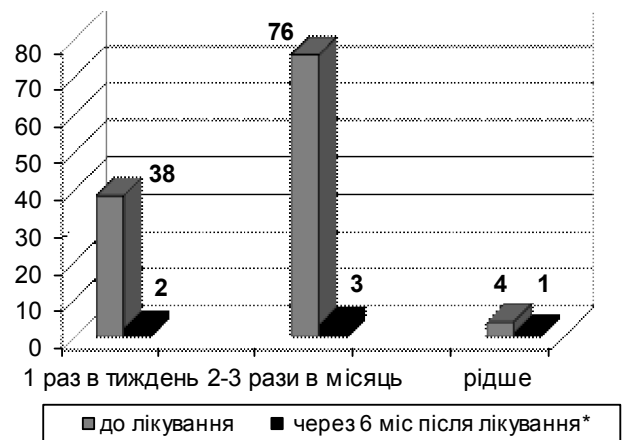


Рис. 2. Частота гіпертензивних кризів.

Примітка. * - p < 0,01.

Таблиця 2. Контроль АТ після курсу вертебрологічного лікування.

Показник	До лікування	Через 1 міс	p(t)	Через 3 міс	p(t)	Через 6 міс	p(t)
САТ	167,00 ± 1,81	124,31 ± 2,42	<0,001	119,24 ± 1,34	<0,001	122,67 ± 0,98	<0,001
ДАТ	103,68 ± 1,15	79,45 ± 0,98	<0,001	80,92 ± 1,38	<0,001	78,44 ± 1,48	<0,001

трьома препаратами, але внаслідок проведеного вертебрологічного лікування покращилась чутливість до медикаментозної терапії, зменшилась кількість кризів. Через 6 місяців у пацієнтів основної групи (рис. 2) після вертебротерапії гіпертонічні кризи, які спостерігались 1 раз в тиждень, зникли у 36 із 38 пацієнтів, а також у 73 із 76 осіб, у яких кризи траплялись 2-3 рази на місяць ($p < 0,01$), тоді як в групі порівняння достовірної динаміки кількості кризів не відмічено ($p > 0,05$).

Для вивчення ефекту вертебротерапії проводили контроль АТ через 1, 3 та 6 місяців.

За результатами, наведеними в таблиці 2 відмічено позитивний віддалений ефект вертебрологічно-

го лікування.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вертебротерапія дозволяє підвищити чутливість до антигіпертензивних препаратів, зменшити їх дозу і тим самим мінімізувати ризик побічних ефектів, краще контролювати АТ, попередити гіпертензивні кризи та цереброваскулярні ускладнення АГ.

Включення вертебротерапевтичних методів у комплекс лікувальних заходів при лікуванні АГ в перспективі дозволить зменшити фармакологічне навантаження та сприятиме оптимізації терапії АГ.

Список літератури

- Epstein M. Занидин (лерканидипин) - венец еволюції антагоністів кальція дигідропіридинового ряду / M. Epstein // Артеріальна гіпертензія. - 2011. - № 6 (20). - С. 7 - 19.
- Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. - 2008. - № 2. - С. 13 - 18.
- Змушко Е. І. Медикаментозні ускладнення / Е. І. Змушко, Е. С. Белозеров. - С.-Пб.: "ПІТЕР", 2001. - 425 с.
- Паньків В. І. Цукровий діабет, преддіабет і серцево-судинні захворювання / В. І. Паньків // Практична ангіологія. - 2007. - № 2 (7). - С. 13 - 23.
- Свищенко Е. П. Эсенциальная артериальная гипертензия : рук. по кардиологии / Е. П. Свищенко, Л. В. Безродная ; под ред. В. Н. Коваленко. - К. : МОРИОН, 2008. - С. 444 - 480.
- Marques-Vidal P. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the "rule of hikes" still valid? / P. Marques-Vidal, J. Tuomilehto // Hum. Hypertens. - 1997. - № 11. - P. 213 - 23.
- Meredith P. A. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity / P. A. Meredith // Exp. Opin. Drugs. - 1999. - № 8. - P. 1043 - 62.
- Payne K. A. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? / K. A. Payne, Esmonde- S. White // Curr. Hypertens. Rep. - 2000. - № 2. - P. 515 - 24.
- Use of calcium channel blockers in hypertension ; ed. by R. W. Schrier, J. D. Baxter, V. J. Dzau [et al.] // Advances in Internal Medicine. St. Louis, MO: Mosby-Year Bonk Inc, 1998. - Vol. 43. - P. 533 - 662.

Хомовский В.В.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Резюме. В статье анализируются результаты вертебротерапевтического лечения больных на артериальную гипертензию, которое дает возможность снизить фармакологическую нагрузку, повысить чувствительность к антигипертензивным препаратам, устранить резистентность, предупредить побочные действия и осложнения фармакотерапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вертебротерапия, фармакотерапия.

Homovskiy V.V.

OPTIMIZATION OF ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT BY VERTEBROILIAC THERAPEUTIC METHODS

Summary. This article analyzes the results of the vertebroiliac therapeutic treatment of patients with arterial hypertension, which can reduce the pharmacologic stress, increase sensitivity to antihypertensive drugs, eliminate resistance, prevent and the side effects and the complications of pharmacotherapy.

Key words: hypertension, vertebrology therapy, pharmacotherapy.

Стаття надійшла до друку 03.06.2014 р.

Хомовський Віктор Васильович - к. мед. н., асистент кафедри терапії з курсом загальної практики та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 0382 55-91-15

© Годлевський А.І., Саволюк С.І., Клімас А.С.

УДК: 616.718.41 - 001

Годлевський А.І., Саволюк С.І., Клімас А.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ІЗОЛЬОВАНОЮ ТА ПОЄДНАНОЮ ТРАВМОЮ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Резюме. В роботі здійснюється аналіз результатів хірургічного лікування хворих з абдомінальною травмою з позиції оцінки впливу окремих факторів, діагностичних показників та методів, лікувальної тактики на кількість післяопераційних ускладнень та показники летальності, пропонуються до використання нові діагностичні способи, маркери та прогностичні шкали, що дозволяють конкретизувати покази до вибору технологій консервативного лікування, методів інвазивного моніторингу та принципів хірургічного лікування, підвищити якість післяопераційної курації хворих з ізольованою та поєднаною абдомінальною травмою.

Ключові слова: абдомінальна травма, ізольовані та поєднана травма, діагностичні маркери, предиктори ускладнень та летальності, прогностична шкала, післяопераційний моніторинг.

Вступ

Актуальність проблеми ізольованих та поєднаних травм органів черевної порожнини підкреслюється не-втішною статистикою травматизму, показники якої вражають та приголомшують [Бисенков, 2002; Цыбуляк, 2005; Соколов, 2006]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щодня в світі від травм гине 16000 людей, тобто щохвилини 11 людей. В 2012 році загинуло 5,8 млн., що становить 97,9 на 100 тисяч населення. У зв'язку з чим травматизм знаходиться в першій п'ятірці 10 причин смерті населення планети, а стосовно осіб працездатного віку посідає 1 місце [Глумчера і др., 2012].

Показник смертності від травм в Україні перевищує аналогічні показники європейських країн і становить 106,7 на 100 тис. населення, в тому числі від дорожньо-транспортних пригод (ДТП) - 14,28 на 100 тисяч населення (2012 рік), в 2007 році цей показник становив 20,4 на 100 тис. населення, це зниження було обумовлено підвищенням штрафних санкцій за безвідповідальну поведінку учасників дорожнього руху. Для порівняння загальноєвропейський показник становить 8 на 100 тисяч населення, Бельгія - 11, Франція - 9, Німеччина - 7, Великобританія - 6, Швеція - 4 [Бойко, 2007].

Вітчизняна статистика констатує перевищення значення загальноєвропейського показника в 1,5 рази. Щорічно в Україні травмується близько 2 мільйонів, з яких біля 365 тис. залишаються інвалідами, переважно в працездатному віці. В загальній структурі смертності населення України смертність від травматизму з року в рік стабільно займає 2 місце [Анкін, 2004; Бойко, 2008].

Мета роботи - на основі статистичної обробки первинного масиву значень досліджуваних лабораторних параметрів у хворих в гострий період перебігу ізольованої та поєднаної травми органів черевної порожнини оцінити прогностичну цінність стандартних маркерів та діагностичних індексів та запропонувати нові патогенетично обґрунтовані метаболічні предиктори розвитку періопераційних ускладнень ізольованої та поєднаної абдомінальної травми.

Матеріали та методи

Робота побудована на результатах клініко-лабораторного спостереження та статистичного аналізу результатів комплексного хірургічного лікування 994 хворих, оперованих за період 1996 - 2012 рр. на базі ургентної хірургічної клініки кафедри хірургії № 2 Вінницького

національного університету імені М.І. Пирогова.

Впродовж цього терміну післяопераційна летальність становить 11,6% (116).

Пацієнти чоловічої статі становили 68,8% (684), жіночої статі - 31,2% (310), середній вік становив $38,9 \pm 2,24$, пацієнти працездатного віку становили 76,5% (760), в стані алкогольного сп'яніння госпіталізовано - 34,8% (346).

Впродовж 1 години після травми в хірургічний стаціонар госпіталізовано - 16,4% (163), впродовж перших 6 годин після травмування - 72,2% (718), впродовж перших 12 годин - 6,4% (63), впродовж перших 24 годин - 2,6% (25), після 24 годин з моменту травмування - 2,4% (25).

Закрита травма - 779 (78,4%): ДТП 533 (53,6%), кататравма 127 (12,8%), стиснення між нерухомими поверхнями 71 (7,2%) (стіна, бетонна плита, автомобіль, присипання землею), кримінальна травма (побиття) 48 (4,8%).

Відкрита травма - 215 (21,6%): проникаючі колоті поранення 196 (19,8%), вогнепальні поранення 19 (1,8%).

Поєднана травма органів грудної клітини та черевної порожнини обстеження діагностована в 36,4% (362) пацієнтів.

Легка торакальна травма - 212 (58,6%) - ризик легеневих ускладнень мінімальний - ізольований закритий перелом 3 і менше ребер, перелом грудини, контузія легені, малий пневмоторакс, малий гемоторакс.

Важка торакальна травма 150 (41,4%) - ризик легеневих ускладнень високий - закритий перелом 3 і більше ребер, флотуючий перелом ребер (однобічний та двобічний), середній та великий пневмоторакс, великий та середній гемоторакс, забій серця, пошкодження діафрагми, медіастинальна емфізема, прогресуюча підшкірна емфізема.

Госпіталізація всіх хворих з поєднаною травмою здійснюється в обладнану протишокову палату реанімаційного відділення. Оскільки діагностика поєднаної травми органів грудної та черевної порожнини має свої особливості порівняно з ізольованою травмою, то здійснюється мультидисциплінарний первинний огляд суміжними спеціалістами, обсяг якого визначає відповідальний хірург.

Важливим моментом в виборі лікувальної тактики є визначення домінуючого, конкуруючого та супутнього пошкодження.

Оцінюючи загальний стан, особлива увага приділяється стану основних вітальних функцій: свідомості, дихання, гемодинаміки. Враховуючи, що порушення життєво важливих функцій повинні бути терміново усунені, а синдромна терапія повинна випереджувати постановку повного діагнозу, тому виділяли 3 групи травмованих пацієнтів: 1 група - постраждали з тяжкими травмами та вираженими порушеннями гемодинаміки - 126 (34,8 %); 2 група - постраждали з тяжкими травмами, або припущенням на їх наявність, та стабільними показниками гемодинаміки - 161 (44,3 %); 3 група - з легкими травмами - 75 (19,9 %).

Стан потерпілих одразу після травми та в перші часи спостереження часто буває неадекватним характеру травми. Тяжкість стану потерпілих і обмежені до мінімуму терміни часто не дозволяють використати тривалі, надто травматичні або заважаючи реанімаційним діям методи дослідження. Тому первинний діагностичний алгоритм, що здійснюється синхронно, виглядає наступним чином: 1) лабораторне обстеження - ЗАК, гематокрит, лейкоцитоз з лейкоцитарною формулою, група та резус-фактор крові; 2) огляд нейрохірурга, рентгенографія черепа, люмбальна пункція, СКТ; 3) огляд реаніматолога, катетеризація центральної вени, вимір ЦВТ; 4) огляд терапевта, ЕКГ; 5) огляд травматолога, рентгенографія сегментів кінцівок, хребта, тазових кісток; 6) огляд уролога, катетеризація сечового міхура, ЗАС, проба Зельдовича, екскреторна урографія, ретроградна цистографія; 7) огляд хірурга, рентгенографія органів грудної клітини та черевної порожнини, торакопункція, лапаропункція, УСГ грудної клітини та черевної порожнини, діагностичний лапароцентез з перитонеальним лаважем, діагностична лапароскопія; 8) огляд ЛОР-лікаря та щелепно-лицьового хірурга, рентгенографія кісток лицьового черепа.

Результати. Обговорення

Здійснена оцінка ефективності використання окремих методів інструментальної діагностики в верифікації ускладнень торакальної травми.

Ефективність рентгенологічної діагностики пневмотораксу залежить від кількості газу в плевральній порожнині, його розташуванні та методичних прийомів, що використовуються в процесі дослідження. При виконанні хворим з торакальною травмою оглядової рентгенографії грудної клітини в положенні лежачі відсоток пропущеного закритого пневмотораксу становить 78%, що зумовлює виконання пункцій плевральної порожнини. При виконанні рентгенографії в вертикальному положенні відсоток пропущеного пневмотораксу становить 17%. Виконання бічної рентгенографії грудної клітини (латеропозиція) дозволяє верифікувати пневмоторакс в 92% випадків, 100% діагностики пневмотораксу можливо при виконанні комп'ютерної томографії та комбінації бічної рентгенографії з діагностичною торакопункцією.

Рентгенологічна діагностика гемотораксу ґрунтується на виявленні в плевральній порожнині рідини (крові), що зберігає горизонтальний рівень при зміні положення тіла. Проте, при обстеженні пацієнта в положенні лежачи на спині кров рівномірно розтікається по плевральній порожнині, що істотно утруднює її діагностику. Тому необхідно здійснювати рентгенологічне обстеження в латеропозиція на здоровому боці або робити латерограму з піднятою травмованою половиною грудної клітини.

Діагностика гемотораксу головним чином залежить від кількості крові в плевральній порожнині та загального стану хворого. При малому гемотораксі кров накопичується в межах реберно-діафрагмального синусу, при середньому - досягає рівня кута лопатки (рівень задніх відділів VI - VII ребер), при великому - заповнює практично всю плевральну порожнину. В випадках, коли має місце наявність невеликого обсягу крові в плевральній порожнині, методом вибору є трансторакальна УСГ, за допомогою якої діагностуємо наявність 150 - 200 мл крові. Така комбінація рентгенологічного дослідження з трансторакальною УСГ підвищує діагностичну точність з 96,1% до 99,2%.

У невідкладній хірургії склалася думка, що результати лікування обумовлені науковими досягненнями в розробці проблемних питань та їх практичній реалізації. УВ дійсності це так, однак, можливості хірургії не безмежні, багато що залежить від вирішення проблеми в суміжних дисциплінах, особливо організаційних питань. В таких випадках хірурги повинні диференціювати чисто хірургічні можливості, максимально їх реалізуючи, та обставини, що не підвладні їхньому впливу.

Для визначення хірургічної тактики при госпіталізації нами проаналізовано наступні параметри для можливої оцінки ймовірності летального наслідку та розвитку ускладнень з використанням методу індивідуального прогнозу Неймана-Пірсона: стать, вік, часовий термін з моменту отримання травми до госпіталізації, фактор травми (ізольована, відкрита, закрита, поєднана), фактор вихідної важкості пацієнта, фактор характеру оперативного втручання.

У наших дослідженнях значення статевого фактору на наслідки хірургічного лікування виявилось незначним (чоловічий = -0,06, жіночий = +0,19).

Стосовно впливу вікового фактору на хірургічні наслідки отримали закономірність: сприятливе значення прогностичного коефіцієнту для групи до 29 років (+0,74), в групі 30-39 років фактор віку на перебіг та наслідки не впливає, а починаючи з групи 40-49 років, має поступовий негативний вплив на результати лікування (значення = -0,85), в групі старшій 50 років це значення вже суттєво впливає на незадовільні наслідки (-2,13) і особливо в віковій групі старшій 65 років (-3,0), що виражається в значеннях відповідних коефіцієнтів.

При опрацюванні впливу часового фактору отрима-

ли закономірність, що зворотна, ніж для гострої абдомінальної хірургічної патології, а саме: в перші 3 години з моменту травми летальність становила - 77,8%, в наступні 3-6 годин після травми - 18,5%, після 6 годин травмування - 8,4%. Отримані значення прогностичних коефіцієнтів (-0,09; +0,12, +0,82) з урахуванням термінів госпіталізації демонстративно відображає вказану динаміку. Вірогідно, що у травмованих пацієнтів в основі хірургічних наслідків лежить не стільки прогресуюча динаміка процесів травматичної хвороби, на яку впливають дії хірургів та інтенсивна терапія реаніматологів, скільки важкість отриманої травми, що має характер несумісної з життям (кровотеча, шок, поєднана множинна травма), таким чином, тривалість часу догоспітального етапу лікування є прогностичним предиктором летальності.

Цікавість представляє розподіл прогностичних коефіцієнтів за фактором травми: ізольована (+1,1), відкрита (+0,57), закрита (-0,78), поєднана (-1,46), причому ізольована травма була, як правило, відкрита, а поєднана травма переважно була при закритих пошкодженнях.

Враховуючи такий негативний вплив поєднаної травми на прогноз лікування, проаналізовано структуру цього впливу: при аналізі летальних наслідків констатовано поєднання з травмою суміжного органу чи органу іншої анатомічної області в співвідношенні 1:3, причому спостерігалось поєднання з травмою органів заочеревинного простору (-1,81), ЧМТ (-0,69), торакальною травмою (-0,49) та значним гемоперитонеумом (-0,43).

У свою чергу, в групі позитивних наслідків частіше спостерігалися ізольовані пошкодження порожнистих органів (кишківник, шлунок) (+0,38), в 2 рази частіше констатовано пошкодження паренхіматозних органів - печінки (+0,26), половина з яких носили характер ізольованої травми внаслідок відкритого проникаючого поранення, селезінки (+1,03), пошкодження якої було швидко діагностовано (лапароцентез, лапаропункція, лапароскопія, УСГ), тому хворі одразу після госпіталізації ВАІТ були прооперовані.

Аналізуючи вплив вихідної важкості стану хворого при госпіталізації на подальший прогноз, констатовано пряма кореляційна залежність - задовільний стан при госпіталізації (+2,22), середня ступінь тяжкості (+0,58), важкий стан (-1,29).

Вплив оперативного втручання на прогноз результатів лікування оцінено за ступенем операційної травми згідно діагнозу та послідовних можливих ускладнень: без хірургічного втручання (+9,1), виконання ПХО (+8,2), лапаротомний доступ (+3,0), лапаротомія з торакотомією (-1,48), необхідність релапаротомії (-1,9).

Встановлено фактори ризику летальності та їх рангову оцінку для травмованих пацієнтів впродовж перших 24 годин з моменту госпіталізації на основі ознак діагностованої травми: травма серця ($r=4,48$, $p<0,001$), травма печінки ($r=4,39$, $p<0,001$), ЧМТ ($r=4,29$, $p<0,001$),

закритий перелом 5-6 ребер і більше ($r=3,16$, $p<0,001$), що було в 3 рази більшим при закритому переломі 1 ребра, пошкодження діафрагми ($r=3,16$, $p<0,001$), гемопневмоторакс ($r=3,15$, $p<0,001$), закритий перелом кісток тазу ($r=2,92$, $p<0,001$), пошкодження селезінки ($r=1,83$, $p<0,001$), закриті переломи довгих трубчатих кісток ($r=1,74$, $p<0,001$).

Таким чином, вік, важкість домінуючого пошкодження, важкість супутньої ЧМТ, масивні трансфузії є незалежними факторами ризику розвитку ускладнень, органної дисфункції та летальності, позитивний аналіз на вміст алкоголю крові є предиктором органної недостатності.

Проаналізовано значення використання лабораторних параметрів для можливої оцінки ймовірності летального наслідку та розвитку ускладнень з використанням робочих характеристичних кривих та AUROC-аналізу: гемоглобін, гематокрит, лейкоцити, ЧСС, рівень систолічного АТ та індекс Альговера, сироваткового креатиніну, периферійного лейкоцитозу та значення глікемії.

Концентрація гемоглобіну ($p<0,59$) та кількість лейкоцитів ($p<0,339$) при госпіталізації не корелюють з ймовірністю летального наслідку, хоча стосовно післяопераційного періоду, то ступінь доопераційної анемії є незалежним предиктором післяопераційної летальності хворих після закритої травми живота.

Проте, аналіз динаміки периферійного лейкоцитозу впродовж перших 24 годин після госпіталізації засвідчило, що прогностична здатність цього показника істотно зростає: з $13,0\pm 1,2$ до $16,7\pm 1,7$ при легкій травмі грудної клітині ($p<0,001$), з $14,2\pm 1,6$ до $20,0\pm 1,8$ ($p<0,001$) ($r=0,723$, чутливість 95%) для діагностики пошкодження порожнистого органу черевної порожнини (спосіб скринінгової діагностики пошкодження порожнистого органу при закритій травмі живота, патент № 85119 - якщо лейкоцитоз становить $\leq 12,5 \times 10^9/\text{л}$, то продовжують динамічне неінвазивне спостереження впродовж 48 годин з моменту госпіталізації; якщо $\geq 12,6 - 16,6 \times 10^9/\text{л}$, то є необхідність термінового використання інвазивного діагностичного моніторингу (лапароцентез та лапароскопія з мікроскопією аспірату з черевної порожнини після перитонеального лаважу); якщо $\geq 16,7 \times 10^9/\text{л}$, то встановлюють покази для ургентної лапароскопії для остаточної верифікації діагнозу та визначення показів до діагностичної лапаротомії).

Рівень гематокриту при госпіталізації має слабкий корелятивний зв'язок із ймовірністю летального наслідку ($r= -0,214$, $p=0,03$). Однак, після 3 годин перебування в стаціонарі прогностична значимість суттєво зростає ($p<0,761$), при цьому зниження показника гематокриту менше 20,5 свідчить про можливість летального наслідку з чутливістю 75% і специфічністю 69%.

Систолічний АТ при госпіталізації має негативний зворотній кореляційний зв'язок з ймовірністю летального наслідку ($p<0,001$): операційні характеристики тесту при систолічному АТ менше 100 мм рт. ст. станов-

лять: чутливість 74%, специфічність 78% ($r=0,726$, $p<0,001$).

ЧСС при госпіталізації має середній кореляційний зв'язок з ймовірністю летального наслідку ($r=0,378$, $p<0,001$). Однак ймовірність летального результату різко зростає при ЧСС більше 110 за хвилину ($r=0,721$, чутливість 76%, специфічність 91%). Для діагностики прихованої кровотечі нами опрацьований індекс - співвідношення частоти пульсу до значення пульсового тиску, який запропонований нами в якості предиктора ранньої діагностики внутрішньоочеревинної кровотечі.

Індекс Альговера (співвідношення ЧСС/АТ) для пацієнтів, вік яких ≤ 55 років, має кореляційний зв'язок середньої сили з ймовірністю результату ($r= -0,387$, $p<0,001$) та сильний зворотний кореляційний зв'язок з ЧСС ($r=-0,785$, $p<0,001$), ймовірність летального наслідку різко зростає при величині більше 1 ($r=0,765$, чутливість 79%, специфічність - 81%), для травмованих, вік яких ≥ 65 років, є доцільним використання запропонованої модифікація шокowego індексу Альговера (вік - шок-овий індекс) (вік ≥ 55 років), який розглядається нами в якості предиктора 48-годинної летальності пацієнтів старшої вікової групи після закритої травми живота.

Аналізуючи прогностичну здатність креатиніну, встановлено, що його оцінка при госпіталізації має низьку здатність, проте, якщо впродовж перших 12 годин спостереження відмічається зростання його концентрації на 50%, то прогностична здатність різко зростає ($r=3,05$, $p<0,001$, чутливість 95%), розглядаючи його в якості незалежного фактору ризику стаціонарної летальності при поєднаній травмі, в особливості для пацієнтів, яким здійснюють ШВЛ (концентрація креатиніну $\geq 1,4$ мг/дл, зростання на 0,31 мг/дл є предиктором госпітальної летальності).

Здійснено оцінку прогностичної здатності показника глікемії і встановлено, що цей показник має диференційне значення стосовно розмежування легкої та важкої травми: для легкої травми 6,49 ммоль/л (6,39 - 6,66 ммоль/л), для важкої травми - 8,33 ммоль/л (7,94 - 8,69 ммоль/л) ($r=0,73$, площа під кривою 95%) - для цього показника характерна низька чутливість 15%, проте висока специфічність 94% для важкої травми.

У цьому контексті нами був опрацьований спосіб недиференційованої оцінки та неспеціалізованого сортування пацієнтів з важкою закритою травмою живота (патент № 84696), який передбачає визначення впродовж перших 30 хвилин після госпіталізації пацієнта з закритою травмою живота рівня систолічного артеріального тиску, глюкози крові та наявності еритроцитів в загальному аналізі сечі (мікро- та макрогематурія): для динаміки зниження систолічного артеріального тиску встановлена крива прогнозованої летальності, що корелює з пороговими значеннями ацидозу крові, - 101 - 110 мм рт. ст. летальність до 2%, 0 - 60 мм рт. ст. летальність до 45%, 0 мм рт. ст. летальність 100%; рівень

глікемії 6,49 ммоль/л (6,39 - 6,66) для легкої травми, рівень 8,33 ммоль/л (7,94 - 8,69) для важкої закритої травми живота (специфічність 94%); мікрогематурія - предиктор ступеня важкості травми та травми внутрішніх органів: макрогематурія - ретельний динамічний нагляд для стабільних пацієнтів, для нестабільних пацієнтів - розширюються покази до інвазивної діагностики (кореляція з результатами комп'ютерної діагностики) (лапароцентез, лапароскопія, лапаротомія).

Аналізуючи діагностичні можливості показника загального білірубину, то нами в контексті пацієнтів з абдомінальною травмою та методів їх післяопераційного моніторингу запропоновано 2 способи: 1) спосіб ранньої діагностики пошкодження печінки та жовчних протоків при закритій та проникаючій травмі живота (патент № 84697), який передбачає визначення вмісту загального білірубину (мкмоль/л) в аспіраті з черевної порожнини після перитонеального лаважу під час діагностичної лапароскопії чи/та в процесі динамічного спостереження за дренажем в черевній порожнині після діагностичного лапароцентезу та його порівняння з значенням загального білірубину в сироватці крові: якщо його рівень в черевній порожнині дорівнює значенню сироваткового показника, то продовжують динамічне спостереження, якщо ж перевищує значення сироваткового показника, то це є показом до здійснення екстреної чи ургентної лапаротомії чи лікувальної лапароскопії чи реллапароскопії в залежності від терміну чи періоду спостереження хворого; 2) спосіб діагностики післяопераційного жовчного перитоніту (патент № 87889), який передбачає визначення в ексудаті з черевної порожнини з дренажних конструкцій, встановлених під час первинного оперативного втручання або після ревізії центральної чи контрапертурної рани, вмісту прямого білірубину та загального холестерину: якщо їх концентрація в досліджуваному ексудаті перевищує трьохкратний сироватковий вміст при нормальних показниках білірубину до операції та дорівнює їх сироватковим значенням при наявності гіпербілірубінемії до операції, то необхідно змінювати лікувально-діагностичну тактику, розширюючи покази до діагностичної реллапароскопії, повторної ревізії центральної чи/та контрапертурної рани для визначення та об'єднання достовірних показів до реллапаротомії.

Травмовані пацієнти з підвищеним сироватковим рівнем панкреатичних ферментів (амілаза крові, діастаза сечі) при відсутності пошкодження підшлункової залози мають підвищений ризик виникнення ускладнень та летальності.

Аналізуючи результати хірургічного лікування травм печінки, нами був запропонований спосіб діагностики та оцінки ступеня важкості гострої печінкової недостатності при травмах печінки та її ускладненнях (патент № 88714), який передбачає визначення в крові хворого вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) та ефективної концентрації альбуміну (ЕКА):

при значенні HbA1c 5,5%, ЕКА 38%, ІЛ-6 17 пг/мл діагностують латентну (компенсовану) стадію гострої печінкової недостатності; при HbA1c 5,9%, ЕКА 32%, ІЛ-6 23 пг/мл - легкий (субкомпенсований) ступінь; при HbA1c 6,2%, ЕКА 28%, ІЛ-6 30 пг/мл - середній (некомпенсований) ступінь; при HbA1c >6,3%, ЕКА <27%, ІЛ-6 38 пг/мл - важкий (термінальний) ступінь.

Для підвищення ступеню об'єктивності в оцінці важкості ізольованої та поєднаної травми опрацьований лабораторний спосіб визначення ступеню важкості поєднаної абдомінальної травми, який передбачає визначення в сироватці крові травмованого хворого впродовж перших 6 годин з моменту отримання травми прозапального інтерлейкіну-6 та маркерів клітинного імунітету - лімфоцити та CD95: легкий ступінь важкості поєднаної травми діагностують при значеннях ІЛ-6 ≤ 12 пг/мл, лімфоцитів $\geq 25\%$, CD95 $< 7,2\%$; середній ступінь важкості - при значеннях ІЛ-6 > 12 - ≤ 24 пг/мл, лімфоцитів < 25 - $\geq 15\%$, CD95 $> 7,2$ - $\leq 7,6\%$; важкий ступінь важкості - при значеннях ІЛ-6 > 25 пг/мл, лімфоцитів $< 14\%$, CD95 $> 7,7\%$.

Загалом, аналіз власного накопиченого досвіду хірургічного лікування хворих з ізольованими та поєднаними абдомінальними пошкодженнями дозволив розробити до практичного використання спосіб первинної оцінки важкості та прогнозу перебігу закритої травми живота, який полягає в тому, що при госпіталізації пацієнта встановлюють анамнестичні дані (наявність закритої травми живота та вік), оцінюють зміни свідомості, визначають рівень систолічного артеріального тиску, значення в периферійній крові лейкоцитозу та глікемії, в сечі - макрогематурії чи мікрогематурії з проведенням їх бальної стратифікації (тупа травма (4 бали), вік (≤ 60 років) (5 балів), рівень систолічного артеріального тиску (≥ 120 мм рт. ст. - 5 балів, 119 - 60 мм рт. ст. - 3 бали, ≤ 59 мм рт. ст. - 0 балів), бальна оцінка за неврологічною шкалою ком Глазго (сума балів за шкалою ком Глазго відповідає кількості набраних балів від 3 до 15), лейкоцитоз $\leq 12,6 \times 10^9$ /л (1 бал), глікемія $\leq 8,33$ ммоль/л (1 бал), мікрогематурія (1 бал) та макрогематурія (0 балів)) і при сумі балів 26 - 32 балів прогнозують низький ризик госпітальної летальності 2,8%), 21 - 25 балів - середній ризик госпітальної летальності 15%, ≤ 20 балів - високий ризик госпітальної летальності 48%.

Список літератури

- Анкін Л. Н. Политравма (организационных, тактические и методологические проблемы) / Л. Н. Анкин. - М. : МЕДпресс-информ, 2004. - 176 с.
- Бисенков Л. Н. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей / Бисенков Л. Н., Зубарев П. Н., Трофимов В. М. - СПб. : Гипократ, 2002. - 512 с.
- Бойко В. В. Закрита травма живота / В. В. Бойко, М. Г. Кононенко. - Х., 2008. - 528 с.
- Политравма: хирургия, травматология, анестезиология, интенсивная терапия; под ред. Ф. С. Глумчера, П. Д. Фомина, Е. Г. Педаченко. - К., 2012. - 736 с.
- Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы / Соколов В. А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 512 с.
- Хирургия поврежденной печени [Бойко В. В., Замятин П. Н., Удербаяев Н. Н. и др.]. - Х., 2007. - 240 с.
- Цыбуляк Г. Н. Общая хирургия поврежденной / Цыбуляк Г. Н. - СПб. : Гипократ, 2005. - 648 с.

Годлевский А.И., Саволюк С.И., Климас А.С.

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Резюме. В статье выполняется анализ результатов хирургического лечения больных с абдоминальной травмой с пози-

Висновки та перспективи подальших розробок

1. З проаналізованих факторів, впливаючих на результати та наслідки лікування, лише фактор вимушеної релапаротомії є керованим хірургами при виконанні первинного оперативного втручання, що, в свою чергу, висуває вимоги до кваліфікації спеціалістів оперуючої бригади. Решта проаналізованих факторів лежить поза госпітальним етапом лікування цих хворих, тому вирішення проблеми покращення наслідків лікування поєднаної травми знаходиться в сфері організаційних заходів, спрямованих на скорочення тривалості та якісної зміни медичної допомоги на догоспітальному етапі.

2. Особливості діагностики, хірургічного лікування та післяопераційного моніторингу хворих з ізольованими та поєднаними абдомінальними пошкодженнями вимагають надання спеціалізованої допомоги в профільних відділеннях, що володіють власним накопиченим та узагальненим досвідом надання медичної допомоги цьому контингенту хворих.

3. Розробка нових діагностичних способів, прогностичних індексів та шкал для пацієнтів з ізольованими та поєднаними абдомінальними травмами, в тому числі з торако-абдомінальними, сприяє скороченню передопераційного діагностичного етапу, конкретизації показів до активного використання методів інвазивного моніторингу та зростанню якості післяопераційної курації хворих з абдомінальною травмою як ізольованою, так і поєднаною.

Подальші наукові розробки будуть спрямовані вивчення та оцінку доцільності використання в клінічних умовах нових маркерів гіпоксично-анемічного стресу (тропонін, різновиди гемоглобіну (гемоглобіновий пул), морфо-функціональні характеристики клітинного складу крові) у хворих в різні періоди перебігу ізольованої та поєднаної абдомінальної травми. Отримані нові данні повинні вплинути на зміни комплексної стратегії та принципи хірургічної тактики курації хворих з ізольованими та поєднаними травмами органів черевної порожнини, розширюючи покази до консервативного лікування, спираючись на результати інвазивних (лапароскопія) та неінвазивних (СКТ, УСГ) методів діагностики, обґрунтовуючи чіткі покази до радикального та етапного (damage control) хірургічного лікування та методів його реалізації (лапаротомні, малоінвазивні технології).

ции оценки влияния отдельных факторов, диагностических показателей, методов и лечебной тактики на количество послеоперационных осложнений и показатели летальности, предлагаются к использованию новые диагностические способы, маркеры и прогностические шкалы, которые позволяют конкретизировать показания к выбору консервативного лечения, методов инвазивного мониторинга и принципов хирургического лечения, повысить качество послеоперационной курации больных с изолированной и сочетанной абдоминальной травмой.

Ключевые слова: абдоминальная травма - изолированная и сочетанная травма - диагностические маркеры - предикторы осложнений и летальности - прогностическая шкала - послеоперационный мониторинг.

Godlevsky A.I., Savoluk S.I., Klimas A.S.

PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ISOLATED AND COMBINED TRAUMA OF ABDOMEN ORGANS

Summary. In the work the analysis of results of surgical treatment of patients with abdominal trauma and estimation of the impact of individual factors, diagnostic indicators and methods of treatment tactics on the number of postoperative complications and mortality rates, are offered to use new diagnostic methods and prognostic markers of scale, allowing more specific indications for technology choice of conservative treatment, invasive monitoring techniques and principles of surgical treatment, improve the quality of postoperative supervision patients with isolated and combined abdominal trauma.

Key words: abdominal trauma, isolated and combined injury, diagnostic markers, predictors of complications and mortality, prognostic score, postoperative monitoring.

Стаття надійшла до друку 04.06.2014 р.

Годлевський Аркадій Іванович - д.м.н., проф., зав. кафедрою хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 26-98-14; ole_jik@i.ua

Саволюк Сергій Іванович - д.м.н., доц. кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 67-07-15; savoluk@meta.ua

Клімас Андрій Сергійович - лікар-інтерн МКЛШМД; a_klimas@mail.ru

© Саволюк С.І.

УДК: 616.36-008.5:616-089.48

Саволюк С.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова кафедра хірургії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПОСТДЕКОМПРЕСІЙНА ДИСФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ ЯК ПРОБЛЕМА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ОБТУРАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ НЕПУХЛИННОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Резюме. У роботі представлені результати хірургічного лікування 510 хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею. Стратифікація хворих за способом та методами біліарної декомпресії дозволила проаналізувати вплив вибору методу хірургічного лікування на ступінь печінкової дисфункції в післяопераційному періоді шляхом змін динаміки її прогностичних предикторів. Завдяки цьому здійснена оцінка ступеня післяопераційної безпеки стосовно можливої ініціації та прогресування проявів постдекомпресійної дисфункції печінки традиційних та малоінвазивних методів зовнішньої та внутрішньої біліарної декомпресії.

Ключові слова: обтураційна жовтяниця непухлинної етіології, методи хірургічної біліарної декомпресії, ступінь післяопераційної безпеки, постдекомпресійна дисфункція печінки, критичний момент постдекомпресійного періоду.

Вступ

Однією з основних тенденцій сучасної біліарної хірургії є поляризація її методів та технологій інвазивного впливу, що протиставляються один одному за своєю ефективністю та доцільністю використання в кожному конкретному клінічному випадку. На одному полюсі розташовуються сучасні методи малоінвазивної хірургії, що включає відеоасистовані ендоскопічні та лапароскопічні методи, рентгенбіліарні черезшкірні черезпечінкові втручання, потужна інноваційна складова яких забезпечує вигідну та виразну малотравматичність хірургічної інвазії. На протилежному полюсі розташовуються традиційні методи агресивної лапаротомної хірургії [Гальперин, 2011]. Саме це протистояння лежить в основі існуючих протиріч вибору методів та технологій хірургічного ліку-

вання хворих на обтураційні жовтяниці непухлинної етіології (ОЖНПЕ) та є причиною незадовільних результатів та великої кількості післяопераційних ускладнень, чільне місце серед яких займають постдекомпресійні дисфункції печінки різного ступеня декомпенсації, які віддзеркалюють ті морфофункціональні зміни в печінці, що виникають внаслідок біліарної декомпресії, і які до цього часу вивчені недостатньо.

Узагальнення результатів різних досліджень дозволяє виділити декілька теорій патогенезу постдекомпресійних дисфункцій печінки. Для використання методів зовнішньої та внутрішньої біліарної декомпресії існують наступні парадигми: 1) теорія гідравлічного ушкодження паренхіми печінки при різких коливаннях тиску

жовчі, які викликають механічну деструкцію структури печінкових балок і некроз частини гепатоцитів [Максимлюк, 1999]; 2) теорія злипання дрібних жовчних проток внаслідок декомпресії, що призводить до утворення недренованих залишкових порожнин, які підтримують холангіт у післяопераційному періоді [Дяченко, 1997]; 3) теорія ішемічно-реперфузійного оксидантного пошкодження паренхіми печінки [Дзюбановський, 2005; Ткачук, 2006].

Для використання методів внутрішньої біліарної декомпресії опрацьовані наступні положення: 1) теорія переважання печінки внаслідок кишково-печінкової рециркуляції білірубінмоноглюкоруніду, що є основним компонентом токсичної дренованої жовчі при холестазі [Denperry et al., 1995]; 2) теорія ендогенної інтоксикації внаслідок системного впливу токсичних продуктів через посилення мікроциркуляції в печінці, всмоктування токсичних компонентів жовчі в кишечнику та активацією системної запальної відповіді [Nakano et al, 2000].

На наше переконання, представлені теорії патогенезу постдекомпресійних дисфункцій печінки намагаються віддзеркалити окрему патофізіологічну сторону єдиного процесу, і лише інтегративний цілісний підхід дозволяє об'єктивно визначати механізми розвитку дисфункцій печінки в післяопераційному періоді.

Коли недозований характер нераціональної біліарної декомпресії призводить до неадекватного біліарного дреноування, що є патогенетичною основою розвитку та/або прогресування післяопераційного холангіту, та гемодинамічних і ішемічно-реперфузійних порушень в печінці, які обумовлюють важкість проявів гострої печінкової недостатності, маніфестація якої лімітується рівнем загального білірубіну в 100мкмоль/л. Все це є основою системних метаболічних порушень та ендогенної інтоксикації, які є наслідком дисфункції печінки та в наступному стають самостійним етіологічним фактором обтяження. До цього слід додати вплив наркозу, операційної травми та значення вихідного ступеня компрометації печінки.

Повертаючись до концепцій патогенезу постдекомпресійних дисфункцій печінки, слід відмітити їх цінність у визначенні стратегічних пріоритетів в періопераційній курації хворих з ОЖНПЕ: 1) необхідність використання інтракорпоральних та екстракорпоральних методів еферентної детоксикації, в особливості у хворих після виконання внутрішньої біліарної декомпресії; 2) доцільність методів ендотеліо- та мембранопротекції, технологій антиоксидантного захисту, активної метаболічної превентивної терапії; 3) пріоритет післяопераційного регіонарного лікувального впливу (холангіосанація, холеозоноперфузія, холесорбція, інтраорганный та проекційний електрофорез, спрямований медикаментозний транспорт); 4) концепція раціональної та дозованої біліарної декомпресії.

Мета роботи - визначення особливостей та закономірностей впливу традиційних та малоінвазивних ме-

тодів біліарної декомпресії на функціональний стан печінки з позиції постдекомпресійних дисфункцій печінки у хворих на ОЖНПЕ.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження включав виконання роботи в 4 етапи: 1) накопичення первинної бази даних; 2) системний аналіз клінічної інформації; 3) математичне моделювання; 4) наукове прогнозування.

Наукове спостереження ґрунтується на результатах оперативної корекції 510 хворих з верифікованою ОЖНПЕ, що знаходилися на лікуванні в хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова впродовж 2008 - 2013 рр.

Середній вік пацієнтів становив $61,7 \pm 0,61$ років: жінок 61,6% (314) ($62,4 \pm 0,79$), чоловіків - 38,4% (196) ($60,6 \pm 0,96$). Гендерно-віковий розподіл виявив, що хворі працездатного віку (до 60 років) становили 38,2% (195), натомість, після 60 років - 61,8% (315): 60-69 років 148 (29%), понад 70 років - 167 (32,8%). У 84% (428) супутня патологія, причому по 1 захворюванню в 37,3% (190), по 2 - 21,6% (110), по 3 - 16,7% (85), по 4 - 8,4% (43), без соматичної патології - 16% (82).

Контрольна група сформована з 260 хворих, вік - $60,6 \pm 0,85$: жінок - 63,5% (165) ($61,8 \pm 1,11$), чоловіків - 36,5% (95) ($58,7 \pm 1,27$); основна група - 250, вік - $62,8 \pm 0,88$: жінок - 59,6% (149) ($63,0 \pm 1,12$), чоловіків - 40,4% (101) ($62,4 \pm 1,40$).

Серед причин ОЖНПЕ на долю первинного та резидуального холедохолітіазу припадало 80,8% (412) та 5,8% (30) відповідно (загалом 86,6% (442)), їх поєднання з іншими ускладненнями ЖКХ - в 9,8% (50) та 3,6% (18) (загалом 13,4% (68)). Так, поєднання первинного холедохолітіазу з доброякісними стенозами протоків спостерігалось в 3% (15) (за Bismuth I - 9 (1,8%), II - 5 (1,0%), III - 1 (0,2%)), з рубцевими стриктурами протоків - в 4,2% (22) (за Bismuth I - 8 (1,5%), II - 10 (1,9%), III - 4 (0,8%)), зі стенозуючим папілітом - в 2,6% (13). Поєднання резидуального холедохолітіазу з рубцевими стриктурами протоків - в 2% (10) (Bismuth I - 2 (0,4%), II - 6 (1,2%), III - 2 (0,4%)), зі стенозуючим папілітом - в 1% (5), стенозуванням ХДА - в 0,6% (3). 57,6% (294) хворих госпіталізовані після 6 доби виникнення ОЖНПЕ, з них до 14 дб 33,7% (172), 23,9% (122) після 14 дб - до 21 доби 20,4% (104), після 21 доби - 3,5% (18). В 73,4% (374) рівень загального білірубіну перевищував 100 мкмоль/л, з них 42,2% (215) - 101-200, 24,5% (125) - 201-300, 6,7% (34) - більше за 301 мкмоль/л.

Ступінь ГПН визначався за В.А. Вишневським (2003), для деталізації легкого ступеня модифіковано критерії В.П. Зиневича (1986), згідно з якими група з білірубінемією менше 100 мкмоль/л розподілена на: 1 група - компенсована стадія ГПН - рівень білірубіну менше 50 мкмоль/л, яка за В.Г. Астапенко (1985), Е.В. Родоневської (2001) визначена як латентна стадія ГПН (62

(12,2%) - контрольна 32 (6,3%), основна 30 (5,9%)); 2 група - субкомпенсована стадія ГПН (легкий ступінь) - білірубінемія 50-100мкмоль/л (74 (14,4%) - контрольна 38 (7,4%), основна 36 (7,0%)). Стадія декомпенсації (білірубінемія 101-200мкмоль/л) відповідає середньому ступеню ГПН, оскільки рівень 101мкмоль/л є граничним, що засвідчує порушення всіх функцій печінки (215 (42,2%) - контрольна 110 (21,6%), основна 105 (20,6%)), термінальна стадія (білірубінемія більше 201 мкмоль/л) - важкій ГПН (159 (31,2%) - контрольна 80 (15,7%), основна 79 (15,5%)).

Враховуючи вплив ГПН та супутньої патології на вихідну тяжкість, у задовільному стані госпіталізовано 64 (12,5%), середньої тяжкості - 254 (49,8%), тяжкому - 172 (33,7%), вкрай тяжкому - 20 (4,0%). Градація за анестезіологічним ризиком: II ступінь за ASA 11,4% (58), III - 50,4% (257), IV - 38,2% (195).

В основі дослідження лежить аналіз комплексного лабораторного моніторингу маркерів 9 синдромів: ССЗВ, імунореактивність, антиоксидантного дисбалансу, цитопатичної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції, функціонального стану печінки, ендотоксемії, ліпідного та вуглеводного обмінів (62 показника, 10 стандартних індексів). Їх зміни визначались на момент госпіталізації, після передопераційної підготовки, на 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18 післяопераційну доби.

ССЗВ оцінювався за визначенням фібриногену, неорганічного фосфору, СРБ, цитокінів - прозапальних (ФНП α , ІЛ-1, 2, 6, 8) та протизапальних (ІЛ-4, 10).

Клітинний імунітет вивчали за кількістю лімфоцитів з ідентифікацією загальної популяції Т- (CD3) і В-лімфоцитів (CD19), складу Т-клітинної ланки (Т-хелпери (CD4), Т-супресори (CD8) з імунорегуляторним індексом (ІРІ=CD4/CD8)), природних кілерів (NK-клітини) (CD16), активованих лімфоцитів з рецептором до ІЛ-2 (CD25) та опосередкований Т-лімфоцитами апоптоз (CD95). Гуморальний імунітет - за Іg G, М та А, неспецифічний захист - за циркулюючими імунними комплексами, фагоцитарною активністю нейтрофілів (фаза поглинання (фагоцитарне число та індекс) та перетравлення (завершеність фагоцитозу)).

Антиоксидантний дисбаланс оцінювався за продуктами переокислення ліпідів (дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), індекс ризику ліпопероксидації) та ферментами захисту: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КА), церулоплазмін (ЦП), трансферин.

Ступінь цитопатичної гіпоксії визначали за вмістом карбонільних груп, аргініну, аденозиндезамінази, продуктів метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальних за їх розщеплення ферментів (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа), ендотеліальної дисфункції - метаболіти оксиду азоту (нітрати, нітрити), гомоцистеїн.

Функціональний стан печінки оцінювався за біохімічними показниками (загальний білок, альбумін, трансамінази (АлАТ, АсАТ, АсАТ/АлАТ), сечовина, креа-

тинін, загальний білірубін та його фракції), органоспецифічними ферментами (орнітинкарбомілтрансфераза (ОКТ), сорбітолдегідрогеназа, холінестераза, аргіназа, γ -глутамілтрансфераза).

Ендогенну токсемію визначали за МСМ, сорбційною здатністю еритроцитів (СЗЕ), якісними характеристиками альбуміну - ефективна концентрація (ЕКА), зв'язуюча здатність альбуміну (ЗЗА) та плазми (ЗЗП)), лейкоцитозом, лейкоцитарними індексами інтоксикації (ЛІІ) (ЛІІ Кальф-Каліфа (ЛІІ), модифікований ЛІІ Dellinger (МЛІІ)), індексами, що поєднують зміни лейкоформули та інших показників (лейкоцитоз та ШОЕ - гематологічний показник інтоксикації Васильєва (ГПІ), загальний білок та ЛІІ - індекс агресії (ІА), ДК та МСМ - індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ)); вуглеводний обмін - за глікемією, гліколізованим гемоглобіном (HbA1c), ліпідний - за холестеринном, ліпопротеїнами високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ).

Для здійснення поставленого завдання дослідження проаналізовано післяопераційну динаміку виділених метаболічних предикторів у хворих з ОЖНПЕ контрольної та основної групи відповідно до груп методів зовнішньої та внутрішньої біліарної декомпресії. До групи зовнішньої біліарної декомпресії увійшли хворі після виконання традиційного (лапаротомного) ЗДХ, лапароскопічного дренивання холедоха (ЛХС), після ЧЧХС, ЧЧМХС, ЕПСТ, ЕПТ та постановкою назобіліарного дренажа (ЕПТ, ЕПСТ+НБД). До групи внутрішньої біліарної декомпресії увійшли хворі, яким виконано ЕПСТ, ендоскопічне стентування, білідигестивні анастомози (ХДА, ХЕА).

Зовнішню декомпресію виконано 240 хворим методами традиційного дренивання холедоха (ЗДХ) (104), лапароскопічної холедохостомії (ЛХС) (40), черезшкірної черезпечінкової мікрохолестистостомії (ЧЧМХС) (35) та холангіостомії (ЧЧХС) (26), ендоскопічної папілотомії та папілосфінктеротомії (ЕПТ, ЕПСТ) в поєднанні з назобіліарним дрениванням (НБД) (35). Внутрішню декомпресію здійснено 236 хворим шляхом білідигестивних анастомозів: холедоходуоденоанастомоз (ХДА) (87), холедохоєюноанастомоз за Ру (ХЕА) (34), ендоскопічне стентування (18) та ЕПСТ, ЕПТ (97). Комбінована біліарна декомпресія проведена 34 хворим методами черезшкірного черезпечінкового зовнішньо-внутрішнього дренивання (ЧЧЗВД) (12) та подвійного біліарного дренивання шляхом відкритого зовнішнього дренивання холедоха (ЗДХ) в комбінації з БДА (ХДА) (22). Таким чином, відкриті втручання виконано 247 хворим (ЗДХ 104, БДА з ДПК 87, ХЕА 34, ХДА з ЗДХ 22), малоінвазивні втручання - 263 (лапароскопічні (ЛХС) 40, ендоскопічні 150 (ЕПСТ, ЕПТ з НБД 35, ЕПСТ, ЕПТ 97, стентування 18), черезшкірні черезпечінкові 73 (ЧЧМХС 35, ЧЧХС 26, ЧЧЗВД 12)). Після чого в групі зовнішня та внутрішня декомпресія здійснений аналіз безпечності виконання кожного з методів.

Результати дослідження аналізувалися статистични-

ми методами дисперсійного, багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу та прогнозування.

Результати. Обговорення

Поряд з значенням загального білірубину, гомоцистеїну та загального білка відібрано 14 предикторів максимальними величинами кореляції: ССЗВ (фібриноген, $r=0,99457$), антиоксидантного дисбалансу (МДА (0,998112), холестерин (0,99461), КА (-0,98236), ЦП (0,997167)), функціонального стану печінки (ОКТ, 0,980746), ендотоксемії (НbA1c (0,99326), ЗКА, ЕКА (-0,99674), МСМ (0,984), СЗЕ (0,998507)), вуглеводного (глюкоза, 0,99266), ліпідного (ЛПВЩ (-0,98444), ЛПНЩ (0,98058)) обмінів, на основі яких побудовані прогностичні криві, що класифікували всі хірургічні методи зовнішньої та внутрішньої декомпресії за шкалою їх післяопераційної безпечності (профіль післяопераційної безпеки, критичний момент постдекомпресійного періоду).

Профіль післяопераційної безпеки - це побудова графічного узагальнення сумарних значень метаболічних предикторів постдекомпресійної дисфункції печінки в % від відповідного значення норми в залежності від післяопераційного терміну.

Критичний момент постдекомпресійного періоду - це період максимального ризику виникнення післяопераційних проявів постдекомпресійної дисфункції печінки.

Аналіз динаміки метаболічних предикторів в ранньому післяопераційному періоді та побудова графічних прогностичних кривих з визначенням максимальної амплітуди їх коливань після здійснення зовнішньої декомпресії констатував, що для традиційного зовнішнього дренивання холедоха (ЗДХ) критичним моментом для виникнення постдекомпресійної печінкової дисфункції є 3 - 5 післяопераційна доба, для лапароскопічного зовнішнього дренивання (ЛХС) - це 1 - 3 доба, для ЧЧМХС - це 1 доба, для ЧЧХС - 1 доба, причому встановлена достовірна більша різниця значень окремих досліджуваних предикторів розвитку та прогресування печінкової дисфункції порівняно з ЧЧМХС, для ендоскопічного дренивання (ЕПСТ, ЕПТ) в поєднанні з назобілярним дрениванням (НБД) - 1 - 2 доба, причому з статистичною різницею показників між ЕПСТ та ЕПТ: в випадку з ЕПТ динаміка метаболічних предикторів була ближча до показників черезшкірних черезпечінкових антеградних втручань, а саме до ЧЧМХС, в той час коли ЕПСТ - до ЧЧХС.

Таким чином, серед методів зовнішньої декомпресії на 1 місці за безпечністю для хворих з ОЖНПЕ знаходяться черезшкірні черезпечінкові антеградні втручання (ЧЧМХС, ЧЧХС), на 2 - ендоскопічні ретроградні методи з НБД (ЕПТ або ЕПСТ з НБД), на 3 - традиційне (лапаротомне) ЗДХ, на 4 - лапароскопічне ЗДХ, що обґрунтовує доцільність та пріоритетність використання безгазових лапароліфтингових технологій та сфінктерозберігаючих варіантів здійснення ендоскопічної декомпресії. Такий розподіл виглядає цілком обґрунтованим, розглядаючи його з позицій малоінвазивних хірур-

гічних технологій, окрім лапароскопічного методу, що, на нашу думку, пов'язано із негативним впливом на післяопераційну динаміку метаболічних предикторів постдекомпресійних ускладнень тривалого пневмоперитонеуму. Саме це обґрунтовує пріоритетне використання безгазових (лапароліфтингових) технологій створення робочого маніпулятивного простору під час здійснення лапароскопічних втручань.

Аналізуючи динаміку метаболічних предикторів після здійснення внутрішньої біліарної декомпресії, встановлено, що після здійснення ЕПСТ (ЕПТ) критичний момент постдекомпресійного періоду спостерігався впродовж 1 післяопераційної доби. Порівняння динаміки показників контрольної та основної групи засвідчив доцільність виконання щадного варіанту ЕПСТ (ЕПТ), який супроводжується меншим ступенем післяопераційної активації системного запалення, та обґрунтованість його використання при критичних формах ОЖНПЕ, враховуючи ймовірність постдекомпресійного прогресування печінкової дисфункції. Методиці ендоскопічного стентування притаманний критичний момент постдекомпресійного періоду впродовж 1 - 3 доби, після чого спостерігалась достовірна тенденція до зниження досліджуваних предикторів ускладненого перебігу ОЖНПЕ, що, на нашу думку, пов'язано із недозованістю внутрішньої біліарної декомпресії, на відміну від методики ЕПСТ та ЕПТ, коли після здійснення папілосфінктеротомії чи папілотомії після 1 післяопераційної доби спостерігалась фаза асептичного посттравматичного запалення. Саме це забезпечувало набрякове зменшення діаметру декомпресійного отвору, що сприяло більш фізіологічній та дозованій біліарній декомпресії.

При формуванні ХДА критичний момент постдекомпресійного періоду спостерігався впродовж 1 - 5 діб, після яких відбувалась достовірно значима тенденція зменшення концентрацій предикторів і, відповідно, ризику постдекомпресійних ускладнень, що співпадало з періодом фізіологічного звуження зони анастомозу внаслідок асептичного запалення та набряку, яка забезпечує відносну фізіологічність та дозованість біліарної декомпресії. Критичний момент постдекомпресійного періоду після формування ХЕА спостерігався впродовж 1 - 3 діб, після чого відмічена достовірна різниця метаболічних предикторів з відповідним зниженням ризику клінічної маніфестації печінкової дисфункції, що спостерігалась раніше, ніж відбувалось фізіологічне звуження зони анастомозу внаслідок асептичного запалення (5 - 7 доба) і пов'язана із незначною різницею тиску в біліарній системі та відключеній за Ру петлі, що й забезпечило фізіологічність здійснення процесу внутрішньої біліарної декомпресії.

Розглянувши безпечність цих хірургічних технологій, прийшли до висновку. На першому та другому місці за ступенем безпечності для хворих з ОЖНПЕ стоять малоінвазивні методи ендоскопічного ретроградного внутрішнього дренивання, а саме метод ЕПСТ

(для хворих основної групи - її щадний варіант ЕПТ) та ендоскопічного стентування. Переваги ЕПСТ перед стентуванням полягають в тому, що після ЕПСТ внаслідок асептичного запалення спостерігається звуження декомпресійного отвору, що забезпечує фізіологічність та дозованість внутрішнього дренивання, натомість, стентування здійснюється в недозованому режимі через сталість діаметру декомпресійного дренажа, що й проявилось в доведеній подовженості тривалості критичного моменту постдекомпресійного періоду (ЕПСТ - 1 доба, стентування - 1-3 післяопераційна доба). На третьому місці - метод внутрішнього дренивання шляхом формування ХЕА, на четвертому місці - внутрішня біліарна декомпресія шляхом формування ХДА. Причому ця відмінність полягала не лише в статистично доведеному зменшенні тривалості критичного моменту постдекомпресійного періоду, але й в достовірно меншій сироватковій концентрації досліджуваних метаболічних предикторів ускладнень впродовж всього терміну післяопераційного спостереження за хворими з ОЖНПЕ. Визначення цих часових інтервалів післяопераційного періоду, коли прогнозується розвиток післяопераційних ускладнень, дозволило здійснити відповідну цілеспрямовану превентивну корекцію діагностованих метаболічних порушень, забезпечуючи неускладнений перебіг післяопераційного періоду для хворих з ОЖНПЕ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Опрацювання підходів щодо диференційованого вибору хірургічної тактики та методів її реалізації з позиції ступеня післяопераційної безпеки методів хірургічної інтервенції та постдекомпресійного обтяження наявної печінкової дисфункції призвело до перерозподілу структури виконаних оперативних втручань у хворих на ОЖНПЕ на користь малоінвазивної корекції, створення обґрунтованих протоколів періопераційного супроводу сприяло зменшенню післяопераційних ускладнень на 10,26% з 16,87% до 6,61%, постдекомпресійної печінкової недостатності на 9,19% з 10,84% до 1,65% та летальності на 6,4% з 7,23% до 0,83%.

Досягнення чіткості в регламентації та конкретизації показів до застосування відкритих традиційних оперативних втручань та малоінвазивних малотравматичних методів у хворих з доброякісною біліарною патологією, що ускладнена ОЖНПЕ та проявами печінкової недостатності, з позиції визначення індивідуальної оцінки ризику постдекомпресійної дисфункції печінки для кожного окремого методу хірургічної інтервенції, для окремо взятої клінічної ситуації, їх етапної взаємодії для забезпечення принципів радикальності, раціональної періопераційної безпеки при одномоментних та етапних операціях.

Список літератури

- Гальперин Э. И. Механическая желтуха: состояние мнимой стабильности, последствия второго удара, принципы лечения / Э. И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. - 2011. - № 16 (3). - С. 16 - 26.
- Максимлюк В. І. До питання патогенезу синдрому скидання в хірургічному лікуванні обтураційної жовтяниці / В. І. Максимлюк // Шпитальна хірургія. - 1999. - № 1. - С. 142 - 144.
- Дяченко В. В. Чрезкожная чрезпеченочная холангиография и эндобилиарные вмешательства у больных с обтурационной желтухой / В. В. Дяченко // Клиническая хирургия. - 1997. - № 3 - 4. - С. 11 - 14.
- Дзюбановський І. Я. Синдром реперфузії у хворих на гостру обтураційну жовтяницю / І. Я. Дзюбановський, І. І. Смачило // Львівський мед. часопис. - 2005. - Vol. 11, № 4. - С. 36 - 39.
- Шевчук М. Г. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційні жовтяниці / Шевчук М. Г., Ткачук О. Л., Шевчук І. М. - Івано-Франківськ : ІФДМУ, 2006. - 212 с.
- Dennergy P. A. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia / P. A. Dennergy, A. F. McDonagh, D. R. Spitz // Free Radical. Biol. Med. - 1995. - Vol. 19. - P. 395 - 404.
- Susceptibility to lipopolysaccharide of cholestatic rat liver produced with bile duct ligation: assessments of the mitochondrial glutathione pool and the effects of N-acetylcysteine / H. Nakano, Y. Fujiwara, N. Kitamura [et al.] // Rev. Med. Interne. - 2000. - № 5, Vol. 21. - P. 467 - 469.

Саволук С.И.

ПОСТДЕКОМПРЕССИОННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ КАК ПРОБЛЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ НЕОПУХОЛЕВОЙ ЖЕЛТУХИ

Резюме. В работе представлены результаты хирургического лечения 510 больных с неопухолевыми обтурационной желтухой. Стратификация больных по способу и методам билиарной декомпрессии позволила проанализировать влияние выбора метода хирургического лечения на степень печеночной дисфункции в послеоперационный период путем изменения динамики ее прогностических предикторов. Благодаря этому осуществлена оценка степени послеоперационной безопасности традиционных и малоинвазивных методов наружной и внутренней билиарной декомпрессии относительно возможной инициации и прогрессирования постдекомпрессионной дисфункции печени.

Ключевые слова: обтурационная желтуха неопухолевого этиологии, методы хирургической билиарной декомпрессии, степень послеоперационной безопасности, постдекомпрессионная дисфункция печени, критический момент постдекомпрессионного периода.

Savoluk S.I.

POSTDECOMPRESSIVE DYSFUNCTION OF LIVER AS A PROBLEM OF SURGICAL TREATMENT OF THE PATIENTS WITH NONCANCER OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Summary. In the work the results of surgical treatment of 510 patients with noncancer obstructive jaundice are given. Stratification of patients according to the process and methods of biliary decompression allowed us to assess the impact of the choice of surgical treatment on the degree of hepatic dysfunction in the postoperative period by changing the dynamics of its prognostic predictors. Due

to this the accomplished postoperative assessment of the safety of conventional and minimally invasive internal and external biliary decompression on the possible initiation and progression of liver postdecompressive dysfunction is given.

Key words: noncancer obstructive jaundice, methods of surgical biliary decompression, stage of postoperative safety, postdecompressive dysfunction of liver, critical moments of postdecompressive period.

Стаття надійшла до друку 04.06.2014 р.

Саволук Сергій Іванович - доктор медичних наук, доцент кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 67-07-15; savoluk@meta.ua

© Король Т.Г.

УДК: 616 - 005.151 - 053:611.018.74: 616 - 008.6:615.03

Король Т.Г.

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня (вул. Хмельницьке шосе, 108, м. Вінниця, Україна, 21029)

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПУРПУРИ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА У ДІТЕЙ

Резюме. В Україні та світі актуальною залишається тема вивчення клінічних особливостей перебігу пурпури Шенлейн-Геноха у дітей. Протягом останнього десятиріччя реєструється збільшення змішаних форм захворювання, що мають рецидивуючий та хронічний перебіг. В процесі дослідження нами було комплексно обстежено 123 дитини, хворих на ПШГ. Отримані нами результати дозволили оцінити роль анамнестичних даних у розвитку захворювання, особливості клінічного перебігу та активності запального процесу у обстежених дітей в залежності від віку та статі.

Ключові слова: пурпура Шенлен-Геноха, клінічні особливості перебігу, діти.

Вступ

Пурпура Шенлейна-Геноха (ПШГ) належать до групи системних васкулітів, що мають перебіг генералізованого мікротромбоваскуліту, в основі якого лежать асептичне запалення і дезорганізація стінок мікросудин, що пошкоджують судини шкіри і внутрішніх органів в системі мікроциркуляції [Лыскина, 2010]. Розвивається в віці від 5 місяців до 18 років. Найчастіше ПШГ зустрічається у дітей в віці від 4 до 8 років та діагностується у 20 - 25 на 10 000 дитячого населення [Кривошеєв, 2007; Непоч, 2002]. Клінічно проявляється геморагічним висипом на шкірі, який в деяких випадках ускладнюється формуванням виразок та некрозів, в поєднанні з пошкодженням суглобів, шлунково-кишкового тракту та нирок [Лыскина, 2010].

ПШГ є однією з актуальних проблем сучасної педіатрії, котра обумовлена складнощами у діагностиці на ранніх етапах, підвищенням захворюваності у всіх вікових групах, що може бути пов'язано з посиленням алергізуючої дії лікарських препаратів і харчових продуктів, наявністю хронічних інфекцій [Козарцова, 2007]. За даними ряду авторів, в останньому десятиріччі ПШГ проявляється більш важким, рецидивуючим перебігом, з переважанням змішаних форм. Часте залучення в патологічний процес нирок визначає важкість захворювання та його прогноз [Реброва, 2003]. Ступінь вираженості ниркового синдрому різний - від транзиторної еритроцитурії до розвитку Шенлейн-Геноха-нефриту, який в 20 - 30% випадків закінчується формуванням ХНН. Проблемою залишаються рецидивуючі форми хвороби. За даними літератури, у 50 - 80% таких хворих зустрічаються бактеріальні, вірусні, паразитарні інфекції, які не тільки провокують початок, але й підтримують рецидиви та перехід в хронічну форму [Ozen, 2002].

Практично у всіх хворих на ПШГ на початку захво-

рювання виникає шкірна пурпура, але в деяких випадках їй передують суглобовий і абдомінальний синдроми, що стає причиною помилкового встановлення діагнозу [Борисова, 2011].

Саме тому, метою нашого дослідження було оцінити клінічні особливості перебігу ПШГ у дітей.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети та завдань нами було обстежено 123 дитини з ПШГ віком від 1 до 18 років, які знаходились на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Для верифікації діагнозу ПШГ нами були застосовані такі методи дослідження: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, дані об'єктивного дослідження, комплекс лабораторних (загальноклінічних, біохімічних, серологічних, імунологічних) та інструментальних досліджень.

Під час обстеження хворих нами були ретельно вивчені скарги, детально зібраний анамнез захворювання та життя, визначена спадкова схильність та обтяженість алергологічного анамнезу, наявність хронічних джерел інфекції та схильність до частих гострих інфекційних захворювань. Враховуючи особливість перебігу ПШГ та клінічних проявів, проведений розподіл на форми (шкірна, шкірно-суглобова, змішана та змішана з ураженням нирок).

Усім дітям, що увійшли в основну групу, були проведені детальні клінічна та загальнолабораторні обстеження. Виконано загальний аналіз крові, що включав в себе гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ.

Наявність ниркового синдрому визначали на основі результатів загального аналізу сечі з визначенням

білку, лейкоцитів, еритроцитів.

Біохімічні тести включали в себе кількісне визначення С-реактивного протеїну (СРП) латекс - турбидиметричним методом (аналізатор Cobas 6000) за допомогою тест - системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Для оцінки порушення гемостазу визначались час згортання крові, рівень фібриногену, протромбіновий час (ПЧ), етаноловий тест, активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) на коагулометрі LabAnalyst. Серологічні дослідження включили визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). З імунологічних методів проводили кількісне визначення рівня цитоплазматичних нейтрофільних антитіл класу IgG - ANCA (PR3) імуноферментним методом ELISA (твердофазний ІФА) на аналізаторі EUROIMMUN Analyzer 1 за допомогою тест - системи EUROIMMUN (Німеччина). Також твердо фазним імуноферментним методом ELISA за допомогою набору HumansVEGFR1/Fit-1 ми проводили кількісне визначення VEGF в зразках сироватки крові дітей.

Всім дітям контрольної та основної груп проводилось дослідження функціонального стану судинної стінки сонних та плечових артерій за допомогою ультразвукової доплерографії на УЗ-сканері "PhilipsHD11XE".

Статистична обробка отриманих нами результатів була проведена в пакеті "STATISTICA 6.1" (належить НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХR901E246022FA) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення. Достовірними вважали різницю значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, а в інших випадках - за допомогою U-критерія Манна-Уїтні, а для даних, що наведені у відсотках, - точний метод Фішера. Достовірними вважали значення $p < 0,05$. Оцінку кореляційних зв'язків у хлопчиків і дівчаток проводили загалом з використанням параметричної статистики Пірсона ($p < 0,05$), а в залежності від віку - із застосуванням непараметричної статистики Спірмена.

Результати. Обговорення

У дітей основної групи обов'язково зверталась увага на спадкову схильність та обтяжений алергологічний анамнез. Дослідження анамнестичних даних та спадкового фактора засвідчило, що у 43 (34,67±4,78%) обстежених дітей був обтяжений сімейний анамнез, однак дівчатка мали обтяжений анамнез майже вдвічі частіше, ніж хлопчики.

Обтяжений алергологічний анамнез був у 35 (27,41±2,01%) дітей, що склало майже третину від усіх дітей основної групи. Можна відмітити, що алергічні реакції спостерігались майже в однаковій кількості у хлопчиків та дівчаток - 17 (28,81±2,07%) та 18 (28,12±4,5%) відповідно.

Не менш важливу роль у розвитку ПШГ відіграють хронічні вогнища інфекції (хронічний тонзиліт, хронічний аденоїдит, карієс), які були виявлені у 11 (8,87±2,85%) обстежених нами дітей. Однак більш схильними до розвитку хронічних інфекцій виявились дівчатка, яких було зареєстровано 9 (14,06±3,47%). Відмічено, що у 27 (21,77±4,14%) обстежених дітей спостерігали гостру або хронічну герпетичну інфекцію, переважно за рахунок CMV 14 (51,85±5,04%). У 9 (33,3±4,72%) дітей відмічали мікст інфекцію.

Аналізуючи анамнестичні дані, можна свідчити про те, що у 64 (51,61±5,02%) дітей, серед яких переважали дівчатка - 38 (59,37±4,93%), розвитку ПШГ передували гострі інфекційні захворювання, а у 26 (20,96±4,09%) обстежених дітей захворювання на ПШГ виникало спонтанно без видимої причини.

Тривалість захворювання від моменту виникнення перших клінічних проявів до госпіталізації в профільне відділення коливався від декількох годин до 3 тижнів. Тому ми провели аналіз ступеню активності ПШГ в залежності від тривалості захворювання до часу госпіталізації в онкогематологічне відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ). Для вивчення даного завдання, ми поділили період від початку захворювання до госпіталізації на групи: до 3 днів - госпіталізовано 56 дітей (45,52±5,01%), від 3 до 7 днів - 42 (34,14±4,74%), більше 7 днів - 25 (20,32±4,03%). Серед опитаних нами пацієнтів, найчастіше звертаються за медичною допомогою діти в перші дні захворювання - майже половина всіх госпіталізованих, вдвічі рідше ми реєстрували госпіталізацію при тривалості захворювання більше 7 днів. Слід зауважити, що в кожній групі переважає II ступінь активності, який в спостерігався у 72 дітей (58,53±4,95%), тоді як I ступінь - у 29 (23,57±4,26%) і III - лише у 22 (17,88±1,48%) пацієнтів.

Визначення клінічних форм ПШГ має суттєве значення для подальшого прогнозу захворювання та визначення тактики лікування. Для вивчення динаміки клінічних ознак ПШГ нами проведений ретроспективний аналіз результатів обстежень пацієнтів в дебюті захворювання.

Шкірний синдром зустрічається в усіх дітей, хворих на ПШГ і являється провідним у діагностиці захворювання. Нами проведений аналіз інтенсивності та вираження його в залежності від статі. Всі діти мали плямисто-папульозний висип, але висип з некрозами був лише у 8,47±2,79% хлопчиків та у 9,37±2,92% дівчаток, що не мало суттєвої відміни залежно від статі. За інтенсивністю висип поділяють на слабо виражений, помірний та інтенсивний. Згідно результатів проведеного нами аналізу, можна відмітити, що у переважній більшості обстежених нами дітей висип достовірно частіше був помірний та інтенсивний, що склало відповідно 42,37±4,95% і 50,84±5,04% у хлопчиків та 45,31±4,99% і 40,62±4,93% у дівчаток та не залежав від статі, а слабо виражений вдвічі частіше відмічався

Таблиця 1. Клінічні форми ГВ у дітей в залежності від віку.

Показник	Ознака	1 - 3	4 - 7	8 - 12	13 і >
Форма ГВ	Шкірна	15 (44,11±4,97)	12 (24,0±4,27)	12 (50,0±5,0)	10 (66,7±4,76)*
	Суглобова	15 (44,11±4,97)	29 (58,0±4,93)*	8 (33,3±4,72)	5 (33,3±4,72)
	Змішана	2 (5,88±2,36)	6 (12,0±3,24)	4 (16,7±3,74)*	-
	Змішана з ураженням нирок	2 (5,88±2,36)	3 (6,0±2,37)	-	-

Примітка. * - $p < 0,05$.

Таблиця 2. Розподіл за ступенем активності в залежності від віку.

Показник	Ознака	1 - 3	4 - 7	8 - 12	13 і >
Ступінь активності	I	10 (29,41±4,56)	7 (14,0±3,46)	8 (33,3±4,72)	4 (26,67±2,22)
	II	19 (55,88±5,01)	30 (60,0±4,89)	12 (50,0±5,0)	11 (73,33±4,44)*
	III	5 (14,71±3,55)	13 (26,0±4,38)*	4 (16,7±3,74)	-

Примітка. * - $p < 0,05$ - з дітьми в інших вікових групах.

у дівчаток 9 (14,06±3,47%) проти 4 (6,78±2,52%) у хлопчиків ($p < 0,05$).

В усіх пацієнтів, окрім оцінки вираження шкірного синдрому за статтю, ми провели аналіз інтенсивності його в залежності від віку. Можна відмітити, що в вікових групах від 1 до 3 років, від 4 до 6 років та від 13 до 18 років майже порівну переважав помірний та інтенсивний висип, який склав від 41,17±4,92% до 52,0±4,99%. А в групі від 8 до 12 років переважно висип був інтенсивний та спостерігався в 15 пацієнтів, що склало 62,5±4,87% від зареєстрованих дітей даної групи. Слабко виражений шкірний висип в кожній віковій групі зустрічався значно рідше та коливався в межах 6,04±2,37% - 17,64±3,82%.

Суглобовий синдром різної інтенсивності спостерігався у 55 (44,35±4,98%) обстежених нами дітей, причому найчастіше в патологічний процес залучаються один чи обидва гомілково-ступневі суглоби (у 75,95% дітей), значно рідше - у 15,2% і 8,86% ми діагностували ураження колінних та ліктьових суглобів, відповідно. Інші суглоби в патологічний процес залучались дуже рідко.

Закономірно, що клінічні прояви ПШГ у обстежених дітей залежали від форми захворювання. Тому для більш ретельного дослідження нами проведений аналіз клінічних форм ПШГ у дітей в залежності від статі. Нами встановлено, що шкірна форма достовірно частіше мала місце у дівчаток - 28 випадків (43,75±4,99%) проти 21 хлопчика (35,59±4,81%), а інші форми спостерігались майже порівну незалежно від статі: шкірно-суглобова - у 29 хлопчиків (49,15±5,01%) та у 28 дівчаток (43,75±4,99%), змішана - у 7 хлопчиків (11,86±3,24%) та 5 дівчаток (7,81±2,69%).

Встановлено, що у дітей хворих на ПШГ, достовірно частіше зустрічається шкірна та шкірно-суглобова

форма захворювання. Найрідше зустрічалась змішана форма з ураженням нирок - у 2 хлопчиків (3,39±1,81%) та у 3 дівчаток (4,68±2,12%) ($p < 0,05$). У 16 (12,9±3,36%) дітей, обстежених нами, спостерігалась змішана форма ПШГ. У всіх спостерігався абдомінальний синдром, у 2 (12,5±3,31%) дівчаток відмічались шлунково-кишкові кровотечі.

Окрім розподілу клінічних форм в залежності від статі, нами були проаналізовані форми ПШГ у дітей в залежності від віку. Як видно з таблиці 1, у обстежених нами дітей віком від 1 до 3 років частіше діагностувались шкірна форма - у 15 дітей (44,11±4,97%) та шкірно-суглобова - у 15 (44,11±4,97%) проти 2 випадків зі змішаною формою (5,88±2,36%) та 2 зі змішаною з ураженням нирок (5,88±2,36%). У дітей від 4 до 7 років переважала суглобова форма - 29 випадків (58,0±4,93%), найрідше зустрічалась змішана форма з ураженням нирок - 3 (6,0±2,37%). У дітей віком від 8 до 12 років та від 13 до 18 років переважала шкірна форма - у 12 дітей (50,0±5,0%) та відповідно 10 (66,7±4,76%), змішана форма була виявлена лише у 4 дітей (16,7±3,74%) у віці від 8 до 12 років. У дітей старше 13 років змішана та змішана форма з ураженням нирок серед обстежених нами хворих не була зареєстрована.

Наряду з особливостями клінічного перебігу ПШГ у дітей, ми аналізували ступінь активності захворювання. Слід відзначити, що достовірно частіше спостерігався II ступінь та склав більше 50% в усіх вікових групах: від 1 до 3 років - 19 дітей (55,88±5,01%), від 4 до 7 років - 30 (60,0±4,89%), від 8 до 12 років - 12 (50,0±5,0%), від 13 до 18 років - 11 (73,33±4,44%). I ступінь активності спостерігався вдвічі рідше. III ступінь активності був зареєстрований лише у четверті обстежених нами дітей і найчастіше спостерігався в віковому проміжку від 4 до 7 років - 13 (26,0±4,38%) випадків. У дітей старших 13 років III ступінь активності нами не був зареєстрований (табл. 2).

Беручи до уваги ступінь активності ПШГ у дітей в залежності від статі, можна засвідчити, що серед дітей, які знаходились на лікуванні в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, дівчатка та хлопчики мали порівну I та II ступінь активності, а III ступінь відмічався у дівчаток на третину частіше, що склало 20,31±4,03%.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У 64 (51,61±5,02%) обстежених дітей, серед яких переважали дівчатка (59,37±4,93%), розвитку ПШГ передували гострі інфекційні захворювання.

2. Серед обстежених дітей обтяжений алергологіч-

ний анамнез виявлений у 35 (27,41±2,01%) дітей, у 11 (8,87±2,85%) - хронічні вогнища інфекції, ще у 27 (21,77±4,14%) пацієнтів спостерігалась гостра або хронічна герпетична інфекція.

3. Серед обстежених дітей, хворих на ПШГ, зустрічається переважно шкірна та шкірно - суглобова форми - 49 та 57 дітей відповідно, а в патологічний процес найчастіше залучаються один чи обидва гомілково-ступневі суглоби (75,95% дітей).

4. У обстежених дітей з ПШГ спостерігався найчастіше II ступінь активності процесу (>50%) в усіх вікових

групах, проте найчастіше від 8 до 12 років - 12 50,0±5,0% та від 13 до 18 років - 73,33±4,44%.

5. У понад 90% дітей з ПШГ відмічали гострий перебіг захворювання, у 96,61±6,21% хлопчиків та 93,75±2,55% дівчаток.

Перспективними залишаються подальші дослідження клінічних особливостей перебігу ПШГ у дітей, оскільки на основі уточнення отриманих даних можливим є удосконалення діагностичних заходів та пошук нових альтернативних програм лікування в складі базової терапії.

Список літератури

- Борисова Е. В. К патогенезу геморрагического васкулита у детей / Е. В. Борисова // Педиатрия. - 2011. - №2. - С. 94 - 97.
- Козарезова Г. И. Геморрагический васкулит у детей / Козарезова Г. И. - Мн. : БелКМАПО, 2007. - С. 39.
- Лыскина Г. А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна - Геноха у детей / Г. А. Лыскина, Г. А. Зиновьева // Педиатрия. - 2010. - № 6. - С. 131 - 136.
- Новый подход к лечению пурпуры Шенлейна - Геноха / О. Кривошеев, С. Гуляев, А. Семеновых [и др.] // Врач. - 2007. - № 4. - С. 54 - 55.
- Сонина О. И. Роль инфекции в развитии и течения болезни Шенлейна - Геноха у детей / О. И. Сонина // Педиатрия. - 2008. - № 2. - С. 48 - 50.
- Третьякова О. С. Пурпура Шенлейн - Геноха у детей: клиничко - диагностические подходы / О. С. Третьякова // Дитячий лікар. - 2011. - № 5. - С. 8 - 15.
- Henoch - Schonlein purpura in adults: outcome and prognostic factors / E. Pillebout, E. Thervet, G. Hill [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - Vol. 13. - P. 1271 - 1278.
- Ozen S. The spectrum of vasculitis in children / S. Ozen // Best Pract. Clin. Reumatol. - 2012. - № 16. - P. 411 - 425.

Король Т.Г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПУРПУРЫ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА У ДЕТЕЙ

Резюме. В Украине и мире актуальной остается тема изучения клинических особенностей течения пурпуры Шенлейна-Геноха у детей. В течение последнего десятилетия регистрируется увеличение смешанных форм заболевания, имеющие рецидивирующее и хроническое течение. В процессе исследования нами было комплексно обследовано 123 ребенка, больных ПШГ. Полученные нами результаты позволили оценить роль анамнестических данных в развитии заболевания, особенности клинического течения и активности воспалительного процесса у обследованных детей в зависимости от возраста и пола.

Ключевые слова: пурпура Шенлейн-Геноха, клинические особенности течения, дети.

Korol T.G.

CLINICAL PECULIARITIES OF THE SCHONLEIN-HENOCH PURPURA OF CHILDREN

Summary. Studing of clinical features of Schonlein-Henoch purpura of the children is still an important problem in Ukraine and all over the world. During the last decade we recorded an increase of mixed forms of the disease with recurrent and chronic course. We examined 123 children patients with Schonlein - Henoch purpura. Our results allow us to assess the role of anamnestic data in the development of the disease, clinical course and inflammatory activity of the sick children according to their age and sex.

Key words: purple Shenlen-Henoch, clinical peculiarities, children.

Стаття надійшла до редакції 10.06.2014

Король Тетяна Григорівна - лікар-гематолог Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні; +38 067 464-86-17; tanya.korol.75@mail.ru

© Распутін В.В., Распутіна Л.В.

УДК: 159.923.31:616.12-008:616.89

Распутін В.В., Распутіна Л.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21029)

ПСИХОСОМАТИЧНІ РОЗЛАДИ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме. Метою роботи було вивчити стан проблеми психосоматичних розладів, їх поширеність, методи діагностики, методи корекції у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Встановлено, що різні психогенні симптоми виявляються у 50% населення, при чому з ними стикаються 80-95% пацієнтів з різними формами ІХС. На сучасному етапі лікування ІХС суттєве місце посідають інтервенційні методи діагностики та лікування, що часто зумовлюють формування різних психосоматичних розладів та суттєво впливають на прогноз та якість життя цих хворих. Таким чином, вивчення поширеності, симптомів психосоматичних розладів, різних форм цих розладів, а також їх своєчасне та ефективне лікування дозволяють покращити курацію та якість життя цих пацієнтів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, психосоматичні розлади, якість життя, інтервенційна кардіологія.

Останніми роками визначається тенденція до більш поширеного розуміння патологічних станів у клініці внутрішніх хвороб у зв'язку з розвитком напрямку психосоматичної та соматопсихічної медицини. Термін "психосоматика" вперше запропонований J. Heinroth у 1818 році [Михайлов, 2002]. Через 10 років М. Якобі увів поняття "соматопсихічні" та "психосоматичні" хвороби. І лише через століття ці терміни тісно увійшли в лікарську лексику.

Сьогодні термін "психосоматика" об'єднує захворювання, в патогенезі яких важливу роль відіграють психологічні, психовегетативні фактори та характеристики особистості [Fava, Sonino, 2010]. Розлади, які належать до психосоматичних, включають не лише психосоматичні захворювання в традиційному, вузькому розумінні цього терміна, но і значно ширше коло порушень - соматизовані розлади, патологічні психогенні реакції на соматичні захворювання та інші, а також психічні розлади, які часто ускладнюються соматичною патологією [Смулевич, 2000; Hardt, Johnson, 2010].

В Україні психосоматична медицина як науковий напрям стала активно розвиватись на початку 90-х років ХХ століття. Це, в основному, стосується лікарів та науковців, які працюють у сфері психіатрії, психології та невропатології [Чабан та ін., 2009]. Об'єктом їхньої уваги постають саме психосоматичні розлади - психогенно або переважно психогенно зумовлені порушення функції внутрішніх органів та/або систем організму [Марута і др., 2004]. До класичних психосоматичних розладів відносять кардіалгії, психогенні розлади серцевого ритму, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпо- та гіпертензію, психогенний ревматизм, психогенну задишку, психогенну дизурію, синдром подразнення товстої кишки та ін. [Bauer et al., 2010]. З іншого боку, практично поза увагою лікарів соматичних стаціонарів залишається велика група захворювань, об'єднана у "соматопсихічні захворювання", при яких виникають різного роду соматовегетативні, соматопсихічні функціональні порушення, а також відбувається зміна рис характеру особистості внаслідок гострих або хронічних захворювань внутрішніх органів [Pollack, 2005].

Мета - вивчити актуальність проблеми психосоматичних розладів в сучасній медицині, прослідкувати особливості формування психосоматичних розладів при ІХС на основі даних аналізу літературних джерел.

Загалом психогенні симптоми виявляються у 50% населення [Pollack, 2005]. Протягом же всього свого життя з ними стикаються 80-95% пацієнтів, тобто практично кожна доросла людина знайома з такими симптомами. За даними Б.В. Михайлова, показник поширеності межових патологічних психоемоційних станів в Україні коливається від 15 до 40% [Tak et al., 2010].

Поширеність психічних розладів дуже близька до частоти захворювань внутрішніх органів, таких як цукровий діабет, ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), бронхіальна астма [Baker, 2001;

Pollack, 2005]. Як показує практика, у хворих соматичних стаціонарів та поліклінік досить часто спостерігаються симптоми, які неможливо пояснити проявом лише соматичної патології. Такі хворі часто відвідують лікарів, довгий час обстежуються в поліклініках та стаціонарах, часто викликаючи тим самим роздратування у лікарів. З іншого боку, адекватна діагностика та лікування цієї категорії пацієнтів може значно покращити їх стан та зменшити частоту відвідувань дільничних лікарів та стаціонарів, а також тривалість госпіталізації.

Експерти ВООЗ визначили основні ознаки психічного розладу: наявність чіткого психологічного дискомфорту; порушення спроможності виконувати певну роботу або навчатися; підвищення ризику смерті, страждання або порушення діяльності.

Наявність будь-якого психічного розладу звичайно можна запідозрити за наступних опосередкованих ознак, коли [Tak, 2009]: клінічні симптоми захворювання не схожі на наявні описані соматичні синдроми та захворювання; у результаті прискіпливого обстеження не було виявлено патологію внутрішніх органів або вона дійсно не відповідає вираженості скарг, що висуває хворий; пацієнт тривало та без особливого ефекту лікувався у багатьох спеціалістів, часто різного фаху; пацієнт вимагає численних діагностичних обстежень; тимчасове полегшення стану хворого виникає внаслідок нетрадиційних методів лікування або інвазивних терапевтичних втручань; відповідь на симптоматичну терапію має суперечливий характер; спостерігається схильність до перебільшення тяжкості побічних реакцій на лікарські засоби; спостерігається підвищена залежність організму від психогенних впливів; з усього арсеналу фармацевтичних засобів найбільш ефективним є застосування психотропних засобів.

На сьогодні багато дослідників - як психіатрів [Смулевич, 2005], так і терапевтів [Замотаєв, 2003] - відзначають "невротизацію" хворих із соматичною, насамперед серцево-судинною патологією. Серед пацієнтів із хворобами системи кровообігу поширеність порушень психічної сфери та дезадаптивних форм реагування на захворювання досягає 70 - 100% [Tully, 2010].

У пацієнтів з АГ, наприклад, неспокійних психічних розладів тривожно-депресивного спектра (НПРТДС) зустрічаються, за різними даними, у 16 - 64,5% випадків, а серед хворих на інфаркт міокарда (ІМ) - у 25 - 80%. Така коморбідність утричі підвищує ризик смерті при нестабільній стенокардії в перший рік та в чотири рази - у перші 3 місяці після ІМ. Згідно з даними А.Б. Смулевича (2005), НПРТДС є основним діагнозом у 5 - 10% всіх випадків звернення за первинною медичною допомогою, а за наявності серцево-судинних захворювань (ССЗ) вищезазначена супутня клінічна картина фіксується у 12 - 25% хворих [Кирюхин і др., 2007].

У 33 - 80% хворих, що перенесли коронарну катастрофу - ІМ, зустрічаються патологічні психічні прояви [Strine et al., 2005]. За даними В.П. Зайцева [2006],

розлади психічної діяльності та негативні психологічні фактори є головною причиною тимчасової непрацездатності й інвалідності пацієнтів, які перенесли ІМ, у понад 50 % випадків. За даними Н.Р.В. van Hout та співав. [2004], у чоловіків віком понад 55 років, які перенесли ІМ, наявність тривожного розладу підвищувала летальність на 78%. Ю.Г. Ахмедовою [2003] доведено, що розлади адаптації складають третину психічної патології у хворих із гострим інфарктом міокарда, а поширеність психічних розладів варіює від 25 до 75 %.

Спираючись на сучасні дослідження в галузі психокордіології, можна стверджувати, що ССЗ, наприклад, ІХС - захворювання, пов'язане з погіршенням коронарного кровообігу внаслідок атеросклерозу коронарних артерій, є класичною психосоматичною хворобою [Albus, 2010]. Головними факторами ризику виникнення захворювання є літній вік, гіперліпідемія, ожиріння, АГ, недостатня фізична активність, паління, обтяжена спадковість і напружена розумова діяльність. Особливо несприятливим є сполучення декількох факторів ризику. Психосоматичні співвідношення при ІХС традиційно розглядаються в межах двох патогенетичних можливостей - зміни психічної сфери або виступають як один з факторів ризику, що підвищує схильність до ІХС, або відносяться до наслідків цього захворювання. Згідно з психосоматичною теорією Ф. Александера, визначені екзогенні впливи зустрічаються з психологічними дезадаптивними механізмами, що підвищують уразливість особистості для ІХС. При погіршенні як соматичної, так і психопатологічної симптоматики відбувається прогресуюче виснаження фізичних та особистісних ресурсів пацієнтів з ІХС, що вимагає від них пристосування до нових умов існування [Аведисова и др., 2006]. Ця необхідність є додатковим стресовим фактором. Отже, формується "порочне коло". З іншого боку, факт наявності захворювання й потенційна небезпека ускладнень (ІМ, порушення ритму) обумовлюють виникнення нозогеній. Існує ще один варіант співвідношення психічних порушень і ІХС - мультиморбідність, тобто виникнення психічного розладу в пацієнта з ІХС внаслідок інших причин. Прикладом може служити адаптаційний розлад у хворого з ІХС після важкого стресу (наприклад, втрати близької людини).

Вивчення матеріалів світової статистики дозволяє зробити висновок, що стан здоров'я населення більшості країн європейського регіону визначають хронічні неінфекційні хвороби. У 2009 р. їх внесок у сумарний тягар хвороб в Україні складав майже 72%, серед яких на частку серцево-судинної патології припадало майже 30 %, органів дихання - 20,6%, травлення - 9,5%, кістково-м'язової системи - 5,6%, сечостатевої - 5,3%. Статистика ВООЗ фіксує виражене зростання ІХС та небезпечного для життя ускладнення - ІМ, що є причиною високої смертності населення європейських країн. У той же час структура загальної смертності від основних причин з року в рік залишається стабільною: перше місце посідають ССЗ, друге - злоякісні но-

воутворення, третє - травми, отруєння та ін. наслідки дії зовнішніх причин. Аналіз смертності населення внаслідок ССЗ свідчить про те, що в останні роки вона збільшилася не тільки за рахунок осіб літнього, а й працездатного віку [Смулевич, 2005].

Психологічна природа так званих хвороб цивілізації, до яких відноситься ІХС, вимагає поряд із детальним вивченням фізіологічних факторів її генезу (атеросклеротичного ураження коронарних артерій, недостатності лівого шлуночка серця, порушення його ритму, скоротливої здатності міокарда, ангіоспастичних реакцій) також вивчення психологічних і психічних детермінант профілактики, лікування й корекції функцій під час її розвитку. На думку багатьох сучасних дослідників [Михайлов, 2002], АГ й ІМ - це не просто порушення в організмі, а подія, що змінює все майбутнє людини й ламає стереотипи існування, що створювалися протягом усього життя.

Стенокардія, аритмія, коронарний спазм виникають у них на тлі тривалих переживань, тривоги, гніву, фрустрації. Біль при стенокардії часто носить атипичний характер і локалізацію. Панічні реакції можуть супроводжуватись вираженою аритмією, тахікардією, відчуттям нехватки повітря. Можлива смерть внаслідок шлуночкової екстрасистолії при переживанні важкого стресу [Gallacher et al., 2003].

Найбільш інформативними для виявлення характеру і ступеня важкості психоемоційних порушень при соматичних захворюваннях згідно результатів багатьох досліджень є методика SCL-90, шкала реактивної і особистісної тривожності Спілбергера-Ханіна, для виявлення депресії - тест Бека [Strine et al., 2005].

У 33 - 80% хворих, що перенесли коронарну катастрофу (ІМ), зустрічаються патологічні психічні прояви [Кирюхин и др., 2007]. За даними В.П. Зайцева [2006], розлади психічної діяльності та негативні психологічні фактори є головною причиною тимчасової непрацездатності й інвалідності пацієнтів, які перенесли ІМ, у понад 50% випадків. За даними Н.Р.В. van Hout та співав. [2004], у чоловіків віком понад 55 років, які перенесли ІМ, наявність тривожного розладу підвищувала летальність на 78%. Ю.Г. Ахмедовою [2003] доведено, що розлади адаптації складають третину психічної патології у хворих із гострим інфарктом міокарда, а поширеність психічних розладів варіює від 25 до 75%. 59,8% пацієнтів з ІХС, які надійшли на планове аортокоронарне шунтування, мали психічні порушення (астеноіпохондричний, тривожно-депресивний і психоорганічні синдроми) [Jiang, Davidson, 2005].

Більше 50% кардіологічних пацієнтів мають виражені симптоми депресії. Вони спостерігаються приблизно в одному з п'яти випадків протягом тижня після гострого ІМ, що пов'язано зі збільшенням ризику смерті та безпорадності. 15% пацієнтів, які перенесли ІМ, відчувають протягом року симптоми депресії або тривожності. Наявність цих розладів істотно знижує якість жит-

тя пацієнтів, збільшує кількість їх звернень до лікарів первинної медичної ланки.

Ознаки стресу виявляються у 75 % пацієнтів на гострий коронарний синдром [Бирюкова и др., 2008], також відмітили підвищення річної летальності в 5,5 рази серед пацієнтів з підвищеним рівнем стресу та ІМ без зубця Q, в той час як у хворих на ІМ з зубцем Q негативний вплив стресу не виявлено [Кирюхин и др., 2007]. Щоденний стрес істотно знижує ефективність антиангінального лікування. Разом з тим, всупереч раннім роботам, в останніх дослідженнях не вдалося довести ефективність програм контролю стресу щодо впливу на перебіг і прогноз захворювання [Кирюхин и др., 2007].

Отже, прагнення врахувати всю сукупність психологічних і соматичних явищ у психосоматичній проблемі ІХС у кращому випадку призводить до песимістичного висновку про виняткову складність механізмів розвитку цього захворювання та його наслідків.

Таким чином, психо-соматичні розлади при ССЗ, зокрема при ІХС, є найбільш розповсюдженими стражданнями і потребують сучасного підходу в лікуванні. Тому важливим є використання сучасних психотропних препаратів, які не викликають побічних ефектів, добре переносяться хворими та адекватно і ефективно корегують зазначені розлади [Tully, 2010; Tak et al., 2010]. Стан психічного здоров'я пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями вагомо впливає на якість життя

цих хворих. Нагальність потреби в розробках адекватних психосоматичних методів лікування зумовлена не тільки значним поширенням серцево-судинних захворювань у державі, а й особливостями їх етіопатогенезу, соматопсихосоціальним погіршенням якості життя цих хворих.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Поширеність психосоматичних розладів у пацієнтів на ІХС коливається у значно широкіх межах від 13,5% до 76,4%.

2. Найбільш часто у хворих на ІХС діагностують тривожні розлади та депресію. Основними тривожними рисами є: стримування почуттів, нагромадження і гальмування афекту, боязкість, необґрунтовані каяття совісті, відчуття зобов'язання, сумніви, страх перед можливими помилками, метушливість, недовіра до життєвого процесу, очікування небезпеки, втрата перспективи.

3. Стан психічного здоров'я пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями вагомо впливає на якість життя цих хворих.

Перспективним напрямком майбутніх досліджень є рання та своєчасна діагностика психосоматичних розладів, їх корекція у хворих на ІХС, особливо тих, що перенесли гостру коронарну катастрофу та інтервенційні методи лікування.

Список літератури

- Аведисова А. С. Новый анксиолитик Афобазол при терапии ГТР (результаты сравнительного исследования с диазепамом) / А. С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. Экстра-выпуск. - 2006. - С. 13 - 16.
- Бирюкова Л.А. Психоэмоциональные особенности личности, определяющие комплаентность больных с болевой и безболевогой формой ишемической болезни сердца / Л. А. Бирюкова, Т. Н. Панова, Л. П. Великанова // Российский кардиологический журнал - 2008. - № 6 (74). - С. 19 - 21.
- Замотаев Ю. М. Клінічні і психодинамічні аспекти реабілітації хворих після АКШ : автореф. дис. докт. мед. наук / Замотаев Ю. М. - М., 2000. - 36 с.
- Кирюхин О. Л. Комплексная оценка и коррекция психических нарушений у больных ишемической болезнью сердца / О. Л. Кирюхин, Н. А. Гасанов, Д. Р. Ракита // Клиническая медицина. - 2007. - № 8. - С. 29 - 33.
- Критерий качества жизни в психиатрической практике: монография / [Марута Н.А., Панько Т.В., Явдак И.А. и др.] ; под ред. И.А. Маруты. - Харьков : РИФ Арсис, 2004. - 240 с.
- Михайлов Б. В. Психосоматические расстройства как общесоматическая проблема / Б. В. Михайлов // DOCTOR. - 2002. - № 6. - С. 9 - 12.
- Смулевич А. Б. Пограничная психическая патология в общемедицинской практике / А. Б. Смулевич // Русский врач. - 2000. - № 26. С. 21.
- Смулевич А. Б. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости Афобазола) / А. Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина. Экстравыпуск. - 2006. - С. 3 - 9.
- Чабан О. С. Психосоматичні розлади / Чабан О. С., Кутько І. І., Хаустова О. О. // Сімейна медицина. - 2009. - № 1. - С. 15 - 18.
- Albus C. Psychological and social factors in coronary heart disease / C. Albus // Ann. Med. - 2010. -Vol. 42 (7). -P. 487 - 494.
- Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors / T. W. Strine, D. P. Chapman, R. Kobau [et al.] // Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol. - 2005. - Vol. 40 (6). - P. 432 - 8.
- Fava G. A. Psychosomatic medicine / G. A. Fava, N. Sonino // Int. J. Clin. Pract. - 2010. - Vol. 64 (8). - P. 1155 - 1161.
- Hardt J. Suicidality, depression, major and minor negative life events: a mediator model / Hardt J., Johnson J. G. // Nord J. Psychiatry. - 2010. - Dec 9. [Epub ahead of print] PMID: 21142646 [PubMed - as supplied by publisher].
- Is Type A Behavior Really a Trigger for Coronary Heart Disease Events? / J. Gallacher, P. Sweetnam, J. Yarnell [et al.] // Psychosomatic Medicine. - 2003 - Vol. 65. - P. 339 - 346.
- Jiang W. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease / W. Jiang, J. R. Davidson // Am. Heart J. - 2005. - Vol. 150 (5). - P. 871 - 881.
- More than the sum of its parts: meta-analysis and its potential to discover sources of heterogeneity in psychosomatic medicine / L. M. Tak, A. Meijer, A. Manoharan // Psychosom. Med. - 2010. - Vol. 72 (3). - P. 253 - 265.
- Pollack M. H. Comorbid anxiety and depression / M. H. Pollack // J. Clin. Psychiat. - 2005. - Vol. 66 (Suppl. 8). - P. 22 - 29.
- Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: preliminary findings / R. A. Baker, M. J. Andrew, G. Schrader, J. L. Knight / ANZ J. Surg. - 2001. - Vol. 71 (3). - P. 139 - 142.
- The Role of Psychosomatic Medicine in Global Health Care / A. M. Bauer, P.

Bonilla, M. W. Grover [et al.]/ Curr. Psychiatry Rep. - 2010 - Vol. 27. - P. 163 - 165.

Tully P. J. Theories of depression and anxiety and cardiovascular outcomes in psychosomatic medicine and

behavioral cardiology / P. J. Tully // Psychosom. Med. - 2010. - Vol. 72 (2). - P. 224 - 225.

Распутин В.В., Распутина Л.В.

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. Целью работы было изучить состояние проблемы психосоматических расстройств, их распространенность, методы диагностики, методы коррекции у больных ишемической болезнью сердца (ИХС). Установлено, что разные психогенные симптомы выявляются у 50% населения, при чем с ними сталкиваются 80 - 95% пациентов с разными формами ИХС. На современном этапе лечения ИХС существенное место занимают интервенционные методы диагностики и лечения, которые часто определяют формирование разных психосоматических расстройств и существенно влияют на прогноз и качество жизни этих больных. Таким образом, изучение распространенности, симптомов психосоматических расстройств, разных форм этих расстройств, а также их своевременное и эффективное лечение позволяют улучшить терапию и качество жизни этих пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, психосоматические расстройства, качество жизни, интервенционная кардиология.

Rasputin V.V., Rasputina L.V.

PSYCHOSOMATIC DISORDERS AT ISCHEMIC HEART TROUBLE: MODERN LOOKS, FEATURES OF PATHOGENY AND TREATMENT

Summary. The purpose of work was to study the state of problem of psychosomatic disorders, their prevalence, methods of diagnostics, methods of correction for patients by ischemic heart trouble (IHT). It is set that different psychogenic symptoms come to light at a 50% population, and 80 - 95% patients with the different forms of IHT run into them. On the modern stage of the treatments of IHT a substantial place is occupied by the intervention methods of diagnostics and treatment, which often predetermine forming of different psychosomatic disorders and substantially influence on a prognosis and quality of life of these patients. Thus, study of prevalence, symptoms of psychomatic disorders, different forms of these disorders, and also it is allowed to improve their timely and effective treatment and quality of life of these patients.

Key words: ischemic heart trouble, psychosomatic disorders, quality of life, intervention cardiology.

Стаття надійшла до друку 09.06.2014

Распутин Володимир Васильович - лікар серцево-судинний хірург рентген-операційного блоку кардіологічного відділення №1 МКЛ №1; +38 0432 46-01-13

Распутина Леся Вікторівна - д. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 57-08-13

© Трохимович О.В., Бражук М.В.

УДК: 618.333:616-073.584

Трохимович О.В., Бражук М.В.

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АНМН України" (м. Київ, вул. П. Майбороди, 8, України, 04050)

КЛІНІКО-ЕХОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАННІХ ВТРАТ ВАГІТНОСТІ

Резюме. В статті представлені результати клінічного та ехографічного обстеження 90 жінок з ранніми втратами вагітності: завмерлою вагітністю в термінах гестації 4 - 11 тижнів та ектопічною вагітністю. Встановлено, що безсимптомний перебіг захворювання має місце у 46,7% жінок із завмерлою вагітністю та у 31,1% пацієнок із трубною вагітністю. Аномалії розвитку матки, як етіологічний фактор завмерлої вагітності, має місце у 24,4% жінок. Застосування комплексної оцінки трьох обов'язкових компонентів діагностичного алгоритму - клінічної симптоматики, результатів УЗД органів малого таза та визначення рівнів ХГЛ - дає підстави для впевненого розпізнавання різновиду ранніх репродуктивних втрат з метою проведення своєчасних лікувальних заходів.

Ключові слова: ехографія, завмерла вагітність, ектопічна вагітність, ранні втрати вагітності.

Вступ

В умовах сьогодення, рання втрата вагітності визнається як інтегрована універсальна відповідь жіночого організму на будь-яке значиме неблагополуччя в стані здоров'я жінки, плода, оточуючого середовища та багатьох інших факторів. Відсутність зниження частоти ранніх втрат вагітності вказує на наявність труднощів, котрі виникають при веденні вагітності на ранніх термінах. З одного боку, це обумовлено багатофак-

торністю етіології та патогенетичних механізмів даної патології, з іншої - недосконалістю діагностичних методик, що застосовуються, та недосконалістю моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності [Стрижаків, Ігнатко, 2007; Тетрушвили, 2008; Давидян, Давидян, 2011].

Серед різних форм ранніх втрат вагітності особливе місце займає завмерла вагітність, коли відбувається

загибель ембріона або плода в ранні терміни вагітності з тривалою затримкою його в порожнині матки. Питома частка даної патології в структурі репродуктивних втрат досить висока і сягає 10 - 20% [Агаркова, 2010; Петрова, 2008]. Ектопічній вагітності відводять одне із важливих місць серед причин, що призводять до порушення репродуктивного здоров'я жінок, залишаючись серйозною медико-соціальною проблемою, враховуючи тенденцію до зростання частоти даної патології з 0,5 до 2 % протягом останніх років [Гаспаров и др., 2009; Радзинский и др., 2009].

Отже, своєчасна діагностика ранніх репродуктивних втрат є надзвичайно важливою, оскільки дає можливість застосувати не інвазивне консервативне лікування або використати менш травматичний хірургічний підхід з метою збереження та реабілітації репродуктивної функції жінки.

Мета дослідження - вивчити особливості клінічного перебігу та ехографії органів малого таза у жінок з ранніми репродуктивними втратами.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 90 жінок з ранніми репродуктивними втратами віком 20 - 39 років: 45 жінок з завмерлою вагітністю в термінах гестації 4 - 11 тижнів вагітності (перша група) та 45 жінок із ектопічною вагітністю (друга група).

Пацієнткам проведено повне клініко-лабораторне обстеження. З метою верифікації діагнозу всім жінкам проведено визначення концентрацій хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) в сироватці крові імуноферментним методом з використанням тест-системи ХЕМА (Росія). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000, при хвилі 450 нм.

Ехографічне дослідження органів малого таза проводили на апараті "Medison SA-9900" з використанням трансабдомінального датчика з частотою 3-7 мГц та на ультразвуковому апараті SIEMENS з піхвальним датчиком частотою 7 мГц. Всім пацієнткам ультразвукове обстеження проводили одночасно з поєднанням обох методик, що дозволило значно підвищити точність діагностики нозологічних форм патологічного новоутворення в ділянці яєчників, а також виявити супутню патологію органів малого таза.

Статистична достовірність отриманих даних оцінювали за допомогою критеріїв Стьюдента.

Результати. Обговорення

Середній вік хворих першої групи становив $28,5 \pm 1,5$ років. Розподіл обстежених пацієнток в залежності від віку показав, що завмерлі вагітності найбільш часто зустрічались у віковому діапазоні 25 - 29 років - у 40% жінок. При проведенні детального аналізу основних суб'єктивних скарг жінок першої групи на момент звернення було встановлено, що ниючі болі внизу живота та поперекової ділянці відмічали 24 (53,3%) пацієнтки.

Постійний характер болю у вищезазначеної групи відмічено у лише у одному випадку, в той час, як періодичне виникнення його у вигляді "дискомфорту" спостерігалось у 23 (51,1%) жінок.

Мажучі кров'янисті виділення зі статевих шляхів, як скарга, були виявлені лише у 11 (24,4%) хворих із завмерлою вагітністю, в той час, коли більшість - 34 (75,6%) пацієнтки мали слизові виділення.

Аналіз вищевикладених даних свідчить, що найбільш розповсюдженими скаргами хворих із завмерлою вагітністю були ниючі болі внизу живота та попереку, що носили переважно періодичний характер, при цьому майже в половині випадків мав місце безсимптомний перебіг. Зважаючи на малу специфічність виявлених скарг, нами було проведено ряд додаткових клініко-лабораторних обстежень, які дозволили встановити уточнений діагноз та виробити подальшу тактику ведення кожного окремого випадку. Було встановлено, що в анамнезі переважна більшість жінок - 29 (64,4%) обстежених мали вагітності, але пологами вони завершилися лише у 9 (20%) пацієнток. У всіх інших хворих встановленої вагітності передували артіфіційні аборти (24,4%), самовільні викидні (4,4%), завмерлі вагітності (13,3%) та ектопічна вагітність (2,2%).

Дані, що висвітлені вище, об'єктивно вказують на факт порушеної репродуктивної функції в анамнезі більшості обстежених із завмерлою вагітністю, з чого виходить необхідність проведення обов'язкового після-абортного обстеження, консультування та лікування за необхідністю, а також - прегравідарної підготовки кожної жінки, що планує вагітність в майбутньому. При поступленні до стаціонару кожній хворій проводилось ультразвукове дослідження органів малого таза, під час якого встановлювався факт наявності завмерлої вагітності та, в деяких випадках, супутньої патології.

Аналіз отриманих результатів показав, що середній термін вагітності на момент припинення її розвитку у пацієнток першої групи складав $(6,5 \pm 0,7)$ тижнів.

Наступною особливістю, що привертала на увагу, була наявність високої частоти супутньої гінекологічної патології, що була діагностована ехографічно у більшості випадків. Так, аномалії розвитку матки були виявлені у 11 (24,4%) обстежених хворих (повне подвоєння тіла та шийки матки - у однієї хворої, двоорога матка - у 4 (8,6%) осіб, наявність неповної перетинки матки - у 2 (6,7%), сідлоподібна матка - у 4 (8,6%). Наявність лейоміоми матки встановлено у 6 (13,3%), кісти яєчників виявлені у 7 (15,6%).

При проведенні ультразвукового обстеження органів малого таза хворим із завмерлою вагітністю, вдалось встановити ряд ехографічних особливостей.

За даними УЗД у переважній більшості жінок першої групи (84,4%) відмічалось відставання розмірів матки від терміну гестації на 1 - 2 тижні; деформація плідного яйця; більш тривалий час, ніж у нормі, візуалізувався кільцевидний хоріон або його гіпоплазія; ранне



Рис. 1. Завмерла вагітність у терміні 5 - 6 тижнів (в поєднанні з лейоміомою матки невеликих розмірів).

зникнення жовткового мішка, а також відсутність серцебиття плоду.

На рисунку 1 представлений випадок завмерлої вагітності в терміні 5 - 6 тижнів (у поєднанні з лейоміомою матки невеликих розмірів): в порожнині матки візуалізується деформоване плідне яйце розмірами 24x14 мм, ембріон чітко не візуалізується - в порожнині плідного яйця наявне лінійне ехопозитивне утворення. Рівні концентрації ХГЛ в сироватці крові обстеженої дорівнювали 2750 mIU/ml (референтні значення для жінок 3-4 тижні вагітності: 1500-5000 mIU/ml). В анамнезі жінка мала 5 вагітностей (двоє пологів та останні три - артифіційні аборти в термінах до 5 тижнів вагітності, які, зі слів, пройшли без ускладнень).

Наступний рисунок 2 яскраво демонструє випадок різновиду завмерлої вагітності - анембріонію. На знімку в порожнині матки виявлено: "порожнє" плідне яйце краплеподібної форми, розмірами 40 - 21 мм, що відповідає 9 тижням вагітності; структури ембріону не візуалізуються; хоріон товщиною 7 мм; внутрішнє вічко закрите. Рівні концентрації ХГЛ в сироватці крові даної пацієнтки дорівнювали 679 mIU/ml (референтні значення для жінок 1 - 2 тижнів вагітності: 50 - 300 mIU/ml). Клінічно дана хвора не виявляла жодної скарги, виділення з статевих шляхів були слизовими. В анамнезі - одна вагітність, що перервалась самостійно в терміні 4 - 5 тижнів (після фізичного навантаження). Таким чином, підсумовуючи основні особливості, що є кардинальними та характерними для картини завмерлої вагітності були: наявність в амніоні ембріону, але без ознак життєдіяльності (відсутність пульсації та рухів) та атипової структури, що виникає внаслідок швидко прогресуючих дегенеративно-дистрофічних змін, що призводять до сплюснення та лінійної деформації.

За умов анембріонії на перший план виходять наступні специфічні ехографічні особливості: наявність "порожнього" плідного яйця, в порожнині якого немає ембріону, що спостерігається в разі загибелі ембріон-



Рис. 2. Анембріонія (термін гестації 8 - 9 тижнів).

ласту в процесі імплантації бластоцисти у ендометрій. На другому плані залишається співставлення розмірів амніотичної порожнини з очікуваними величинами тривалості аменореї.

Щодо визначення концентрацій ХГЛ в сироватці крові хворих із завмерлою вагітністю, то в переважній більшості випадків відзначається відставання від референтних значень для очікуваного терміну вагітності значеннями (при підрахунках від дати початку останньої менструації та затримці менструації).

Детальний аналіз клінічної картини та ехоргафії органів малого таза у жінок з ектопічною вагітністю виявив ряд особливостей. Середній вік хворих становив $28,0 \pm 1,47$ років (з коливаннями від 24 до 35 років). Проведений розподіл обстежених хворих за віковим встановив, що позаматкові вагітності діагностовано майже у половині випадків (48,9%) у хворих 25 - 29 років.

У переважній більшості випадків хворих турбували мажучі кров'яністі виділення зі статевих шляхів - 31 (68,9%) жінок. Вищезазначені кров'яністі виділення у всіх випадках були наявні поза строком нормальної менструації - затримка в середньому склала $13,25 \pm 1,6$ днів.

Ниючі болі внизу живота відмічали близько половини осіб із ектопічною вагітністю - 23 (51,1%) хворих, причому, болі на стороні патологічного процесу мали лише 11 (24,4%) жінки; на болі у попереку скаржились 6 (13,3%) пацієнток даної групи. Постійний больовий синдром у вищезазначеній групі відмічено у двох випадках, в той час, коли періодичне виникнення його спостерігалось у 28 (62,2%) хворих, що мали ознаки больового синдрому.

Аналіз генеративної функції даної когорти хворих встановив, що в анамнезі мали вагітність 27 (55,6%) обстежених, яка завершилася пологамі лише у третині - у 15 (33,3%) пацієнток. Ранні репродуктивні втрати в анамнезі мали кожна третя - четверта хвора - артифіційний аборт проведено 16 (35,5%) жінкам; на наявність позаматкової вагітності в минулому вказали 7 (15,6%) пацієнток.



Рис. 3. Шийкова вагітність у терміні 4 - 5 тижнів.

При проведенні ультразвукового обстеження органів малого тазу хворим із ектопічною вагітністю, було встановлено: відсутність плідного яйця в порожнині матки, виявлення утворення неоднорідної структури в ділянці проекції маткових труб; візуалізація ембріона (плідного яйця) поза порожниною матки; наявність вільної рідини у Дугласовому просторі.

Найбільш частою локалізацією плідного яйця у жінок другої групи був ампулярний відділ маткової труби, що мало місце у 26 (57,8%) пацієнток; в істмічному відділі маткової труби - 17 (37,0%) жінок; у однієї пацієнтки констатована шийкова вагітність.

Так, на рисунку 3 представлений атипичний випадок шийкової вагітності, що розвивається в терміні 4-5 тижнів: порожнина матки без особливостей, звичайних розмірів; шийка матки довжиною 35 мм, в верхній третині цервікального каналу візуалізується плідне яйце розмірами 15x6 мм; ембріон чітко не візуалізується, визначається жовточний мішок діаметром 4,2 мм. При цьому концентрації ХГЛ в сироватці крові жінки дорівнювали 329 mIU/ml (референтні значення для жінок 4-5 тижні вагітності: 1000-30000 mIU/ml). В анамнезі жінка не мала вагітностей. Наступний випадок, що ілюстрований на рисунку 4, представляє поєднання порушеної трубної вагітності із масивною внутрішньочеревною кровотоцею (використано трансабдомінальний метод сканування): поза маткою візуалізується велика кількість вільної рідини (згортки крові), матка розмірами 47x35 мм, ендометрій - лінійний. При визначенні концентрації ХГЛ в сироватці крові пацієнтки в динаміці встановлено: за 10 днів до звернення - 4300 mIU/ml, за 4 дні до звернення - 3500 mIU/ml (референтні значення для жінок 4 - 5 тижнів вагітності: 10000 - 30000 mIU/ml).

На рис. 5 представлений випадок візуалізації "класичної" трубної вагітності у хворої із наявністю болювого синдрому на боці патологічного процесу на тлі затримки менструації на 2 тижні. При УЗД органів малого тазу встановлено: до полюса правого яєчника прилежить

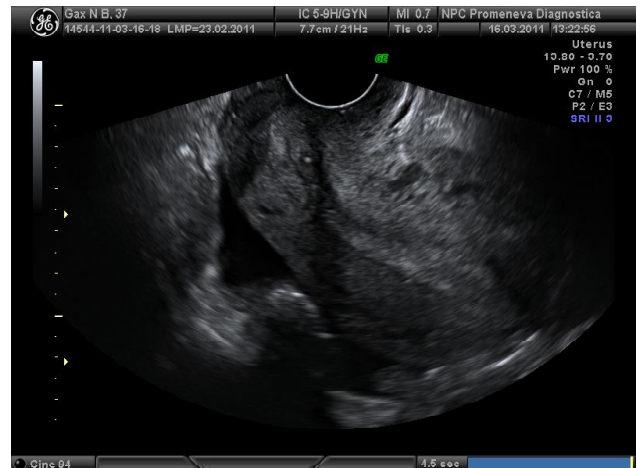


Рис. 4. Порушена трубна вагітність. Масивна внутрішньочеревна кровотоця.

ізоехогенне утворення 32 - 21 мм з гіпоехогенним включенням 5 мм. Визначені концентрації ХГЛ в сироватці крові пацієнтки: 81,6 mIU/ml (референтні значення для жінок 1 - 2 тижнів вагітності: 50 - 300 mIU/ml).

Таким чином, за умов ектопічної вагітності в більшості випадків її перебіг як клінічно, так і ехографічно характеризується "стертістю", неспецифічністю та поліморфізмом. Тільки комплексна оцінка трьох обов'язкових компонентів діагностичного алгоритму - клінічної симптоматики, результатів УЗД та визначення рівнів ХГЛ - дає підстави для впевненого розпізнавання позаматкової вагітності. Достовірно виявлення симптомів ектопічної вагітності стає реальним тільки при проведенні спрямованого ехографічного пошуку, без якого шанси розпізнати позаматкову вагітність, особливо в період непорушеного розвитку, є мінімальними або випадковими.

Підсумовуючи отримані дані, було виділено ряд клініко-ехографічних критеріїв, що дозволяють запідозрити ранні втрати вагітності: завмерлу вагітність та ектопічну вагітність.

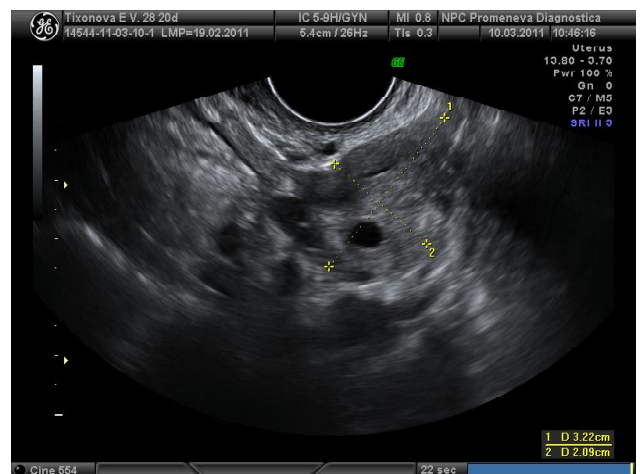


Рис. 5. Прогресуюча правобічна трубна вагітність.

Цінність визначення концентрації ХГЛ в сироватці крові хворих із підозрою на наявність ектопічної вагітності та замерлою вагітністю (що у жодному випадку не відповідала очікуваному терміну вагітності та найчастіше була нижче рівнів референтних значень для вагітних жінок) не підлягає сумнівам, бо цей показник є об'єктивним та динамічним, що допомагає проводити диференційну діагностику та обрати в кожному випадку тактику ведення хворої.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Замерла вагітність у 46,7% випадках характеризується безсимптомним перебігом. Наявність больового синдрому констатується у 53,3% обстежених, а кров'янисті виділення зі статевих шляхів - у 26,4% пацієнток. Аномалії розвитку матки, як етіологічний фактор замерлої вагітності, має місце у 24,4% жінок.

2. Клініко-ехографічними ознаками замерлої вагітності є: відсутність візуалізації жовточного мішка при середньому діаметрі плідного яйця більше 8 мм; відсутність візуалізації ембріона при середньому діаметрі плідного яйця більше 16 мм та відсутність плідного яйця за умов концентрації ХГЛ вище 1000 мМЕ/мл;

відсутність ембріона за умов концентрації ХГЛ вище 10000 мМЕ/мл. При виявленні у жінки будь-якої з вищеперерахованих ознак необхідно запідозрити наявність замерлої вагітності, з обов'язковим подальшим динамічним спостереженням.

3. Клініко-ехографічними критеріями ектопічної вагітності є: відсутність плідного яйця в порожнині матки за умов затримки менструації та позитивного результату тестування ХГЛ з наступною оцінкою стану ендометрія; визначення ехографічного аналога типового плідного яйця за межами порожнини матки; візуалізація та ідентифікація будь-якого м'якотканинно-рідинного утворення, що розташований окремо від матки та яєчників - в параметральних відділах, параоваріально, в позаматковому просторі з наступною оцінкою стану судинного русла. У випадку невдалої реалізації вищевказаних етапів призначається контрольне УЗД ОМТ та додаткове тестування на ХГЛ.

Отримані результати обґрунтовують доцільність та достатність проведення комплексної оцінки клінічної симптоматики, результатів УЗД органів малого таза та визначення рівнів ХГЛ для впевненого розпізнавання різновиду ранніх репродуктивних втрат з метою проведення своєчасних лікувальних заходів.

Список літератури

- Агаркова И. А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И. А. Агаркова // Патология беременности. - 2010. - № 4. - С. 84 - 88.
- Гаспаров А. С. Современные методы диагностики внематочной беременности / А. С. Гаспаров, Е. Г. Хилькевич, О. М. Векилян // Пробл. репрод. Спец. вып. - Технологии XXI века в гинекологии. - 2008. - С. 32 - 33.
- Давидян О. В. Репродуктивное здоровье женского населения как медико-социальная проблема [Текст] / О. В. Давидян, К.В. Давидян // Молодой ученый. - 2011. - № 2, Т. 2. - С. 152 - 153.
- Петрова Е. В. Внематочная беременность в современных условиях / Е. В. Петрова // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 1. - С. 31 - 33.
- Радзинский В. Е. Неразвивающаяся беременность / Радзинский В. Е., Димитрова В. И., Майскова И. Ю. - М.: Гэотар-Медиа, 2009. - 200 с.
- Стрижаков, А. Н. Потеря беременности / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко. - М.: МИА, 2007. - 224 с.
- Тетруашвили Н. К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии) : дис. докт. мед. наук. : 14.00.01 / Тетруашвили Н. К. - М., 2008. - 344 с.

Трохимович, Бражук М.В.

КЛИНИКО-ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ

Резюме. В статье представлены результаты клинического и эхографического обследования 90 женщин с ранними потерями беременности: замершей беременностью в сроках гестации 4 - 11 недель и эктопической беременностью. Установлено, что бессимптомное течение заболевания имеет место у 46,7% женщин с замершей беременностью и в 31,1% пациенток с трубной беременностью. Аномалии развития матки, как этиологический фактор замершей беременности, имеет место в 24,4% женщин. Применение комплексной оценки трех обязательных компонентов диагностического алгоритма - клинической симптоматики, результатов УЗИ органов малого таза и определения уровней ХГЧ - дает основания для уверенного распознавания разновидностей ранних репродуктивных потерь с целью проведения своевременных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: эхография, замершая беременность, эктопическая беременность, ранние потери беременности.

Trohimovych O.V., Brazhuk M.V.

THE CLINICAL AND ULTRASOUND FEATURES OF EARLY PREGNANCY LOSSES

Summary. The article presents the results of clinical and sonographic examinations of 90 women with early pregnancy loss: missed abortion at 4-11 weeks of gestation and ectopic pregnancy. It was established that asymptomatic disease occurs in 46.7 % of women with missed abortion and in 31.1% of patients with tube pregnancy. Anomalies of the uterus as an etiological factor of missed abortion, occurs in 24.4% of women. Application of comprehensive evaluation once three mandatory components of the diagnostic algorithm - clinical symptoms, results of pelvic ultrasound and determination of levels of hCG - gives rise to the kind of confident recognition of early reproductive losses for the purpose of timely therapeutic interventions.

Key words: sonographic examinations, missed abortion, ectopic pregnancy, early pregnancy loss.

Стаття надійшла до редакції 09.06.2014

Трохимович Ольга Віталіївна - к.мед.н. ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України"; +38 067 728-55-00; o.trohimovych@mail.ru

Бражук Марина Викторовна - ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України"; +38 097 944-28-80

© Хребтій Г.І.

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.127-07

Хребтій Г.І.

Буковинський державний медичний університет (Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58002)

КОМБІНОВАНА ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА СУПУТНИМ АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Резюме. Проведене дослідження аналізує динаміку показників ліпідограми та ендотеліальної функції судин у осіб з гіпертонічною хворобою та абдомінальним ожирінням під час 6-місячної стандартної (базисної) антигіпертензивної (лізиноприл, амлодипін) та гіполіпідемічної терапії (аторвастатин) (група I) та при приєднанні до неї ω -3 поліненасичених жирних кислот (група II). При проведенні аналізу результатів 6-місячного лікування в досліджуваних групах пацієнтів зменшення рівня тригліцеридів, більший приріст холестерину ліпопротеїнів високої щільності та покращення ендотеліальної вазодилатації було достовірно більш виражені у групі II.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, ω -3 поліненасичені жирні кислоти.

Вступ

Добре відомим є вплив препаратів ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) на ліпідний спектр крові [Marchioli et al., 2009]. Клінічне зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на фоні терапії ω -3 ПНЖК пов'язують як із збільшенням швидкості перетворення ліпопротеїнів дуже низької щільності в ліпопротеїни низької щільності, так і з прямим гальмуванням синтезу ТГ, можливо за рахунок посилення β -окислення жирних кислот [Egan et al., 2013; Marchioli et al., 2009]. У клінічній практиці одна лише корекція дієти та призначення статинів не в силі нормалізувати підвищений рівень ТГ. Гіпертригліцеридемія є характерною особливістю дисліпідемій при гіпертонічній хворобі (ГХ) у осіб з супутнім абдомінальним ожирінням (АО). Ці особи складають групу підвищеного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, тому максимальна оптимізація лікування даної категорії пацієнтів є першочерговою задачею профілактичної кардіологічної практики [Рекомендації Української асоціації кардіологів..., 2008; Blacher et al., 2013].

Мета дослідження - вивчення динаміки основних показників ліпідного спектру крові та ендотеліальної функції судин, як маркеру атеросклерозу, при приєднанні препарату ω -3 ПНЖК до стандартної комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії у осіб з ГХ та АО.

Матеріали та методи

Проведено 6-місячне лікування 44 хворих чоловіків з ГХ II стадії, діагностованої у відповідності до рекомендацій Української асоціації кардіологів [Рекомендації Української асоціації кардіологів..., 2008], віком від 60 до 85 років, в середньому - (75 \pm 8,5) років із супутнім АО I ступеню. Абдомінальний тип ожиріння встановлювали при співвідношенні окружності талії до окружності стегон \geq 0,95 при індексі маси тіла (ІМТ) 30,0 - 34,9 кг/м². 22 пацієнта отримували лікування по стандартній методиці (базова терапія), а саме антигіпертензивну терапію: лізиноприл 10 мг 1 раз/добу, амлодипін 5 мг 1 раз/добу, гіполіпідемічний препарат аторвастатин 10 мг 1 раз/добу. 22 пацієнта на тлі базової терапії отримували ω -3 ПНЖК у дозі 1000 мг 1 раз/добу. Визначення ліпідного профілю та ендотеліальної функції судин проводилось до початку, через 3 та 6 місяців після розпочатої терапії. Вив-

чення функції ендотелію проводили шляхом доплерографії плечової артерії (ПА) за допомогою ультразвукового діагностичного сканера "LOGIQ 500" (General Electric, США), використовуючи проби з реактивною гіперемією (ендотеліальна вазодилатація, ЕЗВД) та нітроглицерином (ендотеліальна незалежна вазодилатація, ЕНВД). Умовно прийнято вважати нормальною реакцією ПА її дилатацію на фоні реактивної гіперемії більше, ніж на 10% від вихідного діаметра, менше її значення чи вазоконстрикція вважаються патологічними [Schwartz et al., 2009].

Статистичну обробку даних, представлених у вигляді M \pm m, проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента на персональному комп'ютері за допомогою програм статистичного аналізу Microsoft Excel. Різницю вважали достовірною при p<0,05.

Результати. Обговорення

Вихідні рівні загального холестерину (ЗХС), ТГ, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в обох групах хворих не відрізнялись і становили відповідно 6,47 \pm 0,17; 2,64 \pm 0,14; 1,01 \pm 0,04 ммоль/л в I групі та 6,48 \pm 0,18; 2,59 \pm 0,13; 1,01 \pm 0,05 ммоль/л в II групі (M \pm m), p>0,05. Зміну ліпідтранспортної функції крові під впливом різних схем гіполіпідемічної терапії аналізували через 6 місяців. Динаміку основних показників ліпідограми продемонстровано у таблиці.

При проведенні аналізу результатів лікування в досліджуваних групах пацієнтів рівні ЗХС та ТГ з високою достовірністю є нижчими при використанні антигіпертензивної та комбінованої гіполіпідемічної терапії (II група). Також у II групі хворих достовірно вищими через 6 місяців відзначались рівні антиатерогенної фракції - ХС ЛПВЩ, що безперечно позитивно впливає на профілактику розвитку серцево-судинних ускладнень у даній категорії пацієнтів. ЕЗВД до лікування в обох групах пацієнтів не відрізнялась та була значно порушеною (-2,1 \pm 0,29% від вихідного діаметру, p>0,05), ЕНВД у відповідь на нітрати була збереженою в обох групах. Після проведеного 6-міс лікування у групі пацієнтів, що отримували стандартну терапію ЕЗВД покращилась, проте продовжувала залишатись далекою до нормальних значень (6,8 \pm 0,23%,

Таблиця 1. Динаміка показників ліпидограми при застосуванні різних варіантів гіполіпідемічної терапії на тлі комбінованої гіпотензивної терапії протягом 6 міс. лікування (M+m).

Приріст показника, %	лізиноприл 10 мг/добу + амлодипін 5мг/добу + аторвастатин 10 мг/добу	лізиноприл 10 мг/добу + амлодипін 5мг/добу + аторвастатин 10 мг/добу + ω-3 ПНЖК1000 мг/добу	p
	I група, n=22	II група, n=22	
ЗХС	-25,1±2,6	-32,8±3,3	p<0,05
ТГ	-22,7±2,3	-40,8±2,1	p<0,001
ХС ЛПВЩ	28,7±2,6	38,6±2,5	p<0,05

Примітки: ЗХС - загальний холестерин, ТГ - тригліцериди, ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ПНЖК - поліненасичені жирні кислоти, n - кількість хворих, p - достовірність різниці приросту показників при використанні різних варіантів гіполіпідемічної терапії за відповідний термін спостереження за точним t-критерієм Стьюдента.

p<0,01). У групі пацієнтів, що отримували ω-3 ПНЖК, відбулось статистично достовірне (у порівнянні з першою групою) покращення ЕЗВД (9,86±0,28%, p<0,01). Покращення ліпідного профілю та регрес ендотеліальної дисфункції у пацієнтів підвищеного серцево-судинного ризику має принципове значення, так як дисліпідемія, сприяючи поглибленню ремоделювання стінок судин та підвищуючи експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, утворює замкнуте патологічне коло, що дає початок формуванню атероми [Egan

Список літератури

- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. - К. : Бізнес Поліграф, 2008. - 80 с.
- Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination / B. M. Egan, J. Li, S. Qanungo [et al.] // Circulation. - 2013. - № 128 (1). - P. 29 - 41.
- Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension / J. Bla-cher, J.M. Halimi, O. Hanon [et al.] // Presse Med. - 2013. - № 42 (5). - P. 819-825.
- Omega-3 fatty acids and heart failure / R. J. Marchioli, M. G. Silleta, G. M. Levantesi [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. - 2009. - № 11 (6). - P. 440 - 447.
- endothelial cell in health and disease: it's function, dysfunction, measurement and therapy / B. G. Schwartz, C. S. Economides, G. S. Mayeda [et al.] // J. Impot. Res. - 2009. - № 84 (7). - P. 751-756.

Хребтий Г.И. КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. Проведенное исследование анализирует динамику показателей липидограммы и эндотелиальной функции сосудов у лиц с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением во время 6-месячной стандартной (базовой) антигипертензивной (лизиноприл, амлодипин) и гиполіпідемічної терапії (аторвастатин) (группа I) и при присоединении к ней ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (группа II). При проведении анализа результатов 6-месячного лечения в исследуемых группах пациентов снижение уровня триглицеридов, больший прирост холестерина липопротеинов высокой плотности и улучшения эндотелийзависимой вазодилатации было достоверно более выражены в группе II.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Hrebtij H.I. COMBINATION LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CONCOMITANT ABDOMINAL OBESITY

Summary. The conducted research analyses the dynamics of lipidohramy and vascular endothelial function in patients with essential hypertension and abdominal obesity during the 6-month standard (basic) antihypertensive (lisinopril, amlodipine) and lipid-lowering therapy (atorvastatin) (group I) and accession thereto ω-3 polyunsaturated fatty acids (group II). When analyzing the results of 6 months of treatment in the studied patient groups in triglycerides reduction, significantly greater increase in HDL cholesterol, improved endothelium vasodilation were significantly more pronounced in group II.

Key words: arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, endothelial function, free-3 polyunsaturated fatty acids.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2014

Хребтій Галина Іванівна - к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету; +38 050 710-62-48; rubelgala@mail.ru

© Лисунець О.В.

УДК: 378.147:159.9:616-053.2

Лисунець О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики дитячих захворювань і догляду за хворими дітьми (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РОЛЬ МЕТОДІВ ІНТЕРАКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НАВЧАННЯ У ПІДГОТОВЦІ СТУДЕНТІВ ФАКУЛЬТЕТУ МЕДИЧНОЇ ПСИХОЛОГІЇ З ДИСЦИПЛІНИ "ПЕДІАТРІЯ"

Резюме. В статті наведені можливості сучасних технологій вищої медичної освіти у викладанні педіатрії у студентів факультету медичної психології. Представлені результати впровадження інтерактивних методів навчання у педагогічний процес підготовки конкурентноспроможних медичних кадрів.

Ключові слова: педагогічний процес, інтерактивні технології навчання, вища медична освіта, клінічне мислення.

Вступ

Успішний розвиток медичної галузі обумовлений поєднанням матеріально-технічної бази, що відповідає світовим стандартам, та кадрової складової нової форми. Сучасна фахова підготовка медичних працівників має забезпечити потреби системи охорони здоров'я у висококваліфікованих та конкурентноспроможних спеціалістах. Відповідно, професійне становлення можливе за умов наявності глибоких теоретичних знань, ґрунтовних практичних навичок та вмінь, отриманих на додипломному етапі здобуття медичної освіти, та постійного безперервного підвищення кваліфікації під час самостійної практичної діяльності. Зважаючи на потужний інформаційний та науко-технічний розвиток суспільства, загалом, та медичної галузі, зокрема, доцільним та логічним є пошук нових методик викладання дисциплін у медичних вузах з метою підготовки кадрів, спроможних працювати над своїм постійним фаховим зростанням на післядипломному етапі [Підаєв, 2004; Гойда, Моїсеєнко, 2013; Денисюк, 2013].

Таким чином, на сьогоднішній день є потреба не просто підготувати молодих спеціалістів, а і навчити їх оволодівати новітніми технологіями та сучасними знаннями, що стане можливим за умов поєднання традиційного академічного викладу матеріалу та вдалого вибору освітньої технології - стратегії, пріоритетів, системи взаємодії та стилю співпраці викладача із студентами на практичних і семінарських заняттях [Рузин, 2012; Ковальчук, Кулигіна, 2012].

Консервативний академічний виклад матеріалу певною мірою обмежує простір для індивідуальних студентських ініціатив оволодіння новим матеріалом, набуття практичних навичок та умінь. Разом з тим, фах медичної психології вимагає бути прагматичним і водночас толерантним щодо суджень колег та поведінки пацієнтів. Тому для студентів-медичних психологів важливо набути вміння навчатися, нестандартно підходити до вирішення поставлених проблем, виходити за рамки стереотипів. Сучасний навчально-педагогічний процес у вищій школі спрямовує викладача до налагодження діалогу зі студентами, залучаючи їх до діалогу з автором посібника, викладачем, однолітками. [Алексюк, Бех,

2000; Кларин, 2006].

Отже, оптимальною альтернативною технологією навчання студентів-медичних психологів є інтерактивні методи навчання, під якими розуміють методи, що спонукають студентів до взаємодіяльності, діалогу з іншими суб'єктами навчального процесу та засобами навчання. Технологія інтерактивного навчання - така організація навчального процесу, за якої неможлива неучасть у процесі пізнання: або кожен студент має конкретне завдання, за виконання якого він повинен публічно відзвітувати, або від його діяльності залежить якість виконання поставленого перед групою завдання. Разом з тим, інтерактивні технології, як і будь-яка педагогічна технологія, є відзеркаленням особистості, інтелекту конкретного викладача та сприйняття і здатності навчатися студентів. Оскільки, по-різному розставлені акценти у матеріалі, що вивчається, формує різне бачення проблеми [Образцов, 2000]. Тому сучасна педагогіка визначила студентство рівноправним партнером процесу навчання, в результаті чого формується нова наукова та фахова еліта.

Метою дослідження було удосконалення методів інтерактивних технологій навчання в науково-педагогічному процесі викладання дисципліни "педіатрія" студентам факультету медичної психології.

Матеріали та методи

Для глибокого та всебічного вивчення тематики практичних занять з дисципліни "педіатрія" студентами 5 курсу факультету медичної психології було залучено декілька методів інтерактивних технологій навчання, а саме: метод проектів та метод Табі.

Метод проектів скеровує студентів до індивідуальної роботи над проблемою - дає можливість опрацювати рекомендовану для вивчення основну та додаткову літературу, відповідно до календарно-тематичного планування, самотужки зібрати загальновідомі та абсолютно нові наукові дані, визначитися з власним баченням ситуації. Робота з інформаційними джерелами дає можливість молодим людям удосконалювати володіння інформаційними технологіями, обмінюва-

тися думками, вести аргументовану дискусію та відстоювати власні судження, спираючись на авторитетні джерела, що підвищує рівень підготовки та самооцінки кожного студента та сприяє формуванню цілісної самодостатньої особистості. Працюючи зі студентами відповідно до методу проектів, викладач пропонує аудиторії перелік тем для опрацювання. Студенти в індивідуальному порядку обирають цікаву для них проблему, формують мету, завдання свого дослідження з обраної тематики, а також обирають методи, якими будуть користуватися під час своєї роботи над проектом. Фінальним акордом такої клопіткої праці є об'єктивне та неупереджене узагальнення і презентація висновків у вигляді короткої доповіді перед аудиторією своїх ровесників та наукова дискусія у студентських колах, котра, зазвичай, має місце на підсумковому занятті. Індивідуальна робота над темою, авторитетні джерела інформації та діалог з викладачем і одногрупниками дають можливість не просто механічно запам'ятати нову інформацію, а розбудувати логічні причинно-наслідкові, патогенетичні, патоморфологічні зв'язки у вибір обраної для вивчення проблеми.

Таким чином, метод проектів, як інтерактивна технологія навчання, дозволяє студентам-медичним психологам вчитися якісно оволодівати науковими знаннями, обирати сучасні методики діагностики та лікування і керуватися надбанням доказової медицини. Разом з тим, навчання у такий спосіб розширює аналітичний потенціал майбутніх спеціалістів.

Метод Таби дозволяє толерантно організувати попередній контроль вихідного рівня знань студентів, що дозволяє динамічно змінювати складність запропонованих завдань відповідно до рівня підготовки студентів. Суть методу Таби полягає у тому, що викладач для успішного та якісного засвоєння матеріалу студентами розробляє перелік питань, які допоможуть вибудувати хід заняття таким чином, щоб кожний студент був не лише опитаний та оцінений, а і взяв участь у обговоренні теми, що вивчається, та запропонував свої варіанти вирішення поставлених завдань. На практичному занятті слід відповісти на запитання, що відкривають обговорення теми заняття, зазвичай, це питання епідеміології, етіології. Наступний блок запитань дає змогу узагальнити та деталізувати засвоєний матеріал - це питання патогенезу та патоморфології перебігу захворювання, а також запитання, що визначають конкретні клінічні приклади та змушують студентів розмірковувати над формулюванням клінічного діагнозу, плану обстеження та лікування. Підібрані таким чином та в такому порядку запитання для студентської аудиторії сприяють формуванню довірчих стосунків між студентами групи під час вивчення нового матеріалу, оскільки, крім індивідуального контролю знань з боку викладача, існує ненав'язливе усунення прогалин у знаннях одногрупниками один у одного, що зрештою підвищує освіченість, вчить толерантному спілкуванню

та та вмію слухати і почути опонента. Зрештою, завдяки запропонованій методиці студенти оволодівають новим матеріалом, надбудовуючи набуті знання на фундамент попередньо опанованих дисциплін та тематичних планів, що робить освіту системною та ґрунтовною.

Таким чином, використані методи проектів та Таби на практичних заняттях успішно реалізовували основні принципи інтерактивного навчання:

1. Принцип активності, що передбачає активну взаємодію усіх студентів та викладача під час заняття.

2. Принцип відкритого зворотного зв'язку, що забезпечує обов'язкове висловлення свого розуміння клінічної ситуації кожним студентом.

3. Принцип експериментування припускає пошук студентами нестандартних підходів щодо вирішення клінічних ситуацій.

4. Принцип рівності позицій - означає, що викладач не прагне нав'язати студентам своєї думки, а всі разом ідуть дорогою пізнання. Разом з тим, студент має змогу побувати у ролі лідера.

Отримані дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel.

Результати. Обговорення

Аудиторна робота із вивчення дисципліни "педіатрія" проводилася у двох групах студентів 5 курсу факультету медичної психології загальною чисельністю 11 чоловік. План практичних занять був представлений 15 темами згідно робочих програм вивчення дисципліни, затвердженими на методичному засіданні кафедри, охоплював питання фізіології та патології періоду новонародженості та особливостей здійснення догляду за новонародженими дітьми різного терміну гестації. Також студентам було прочитано 4 лекції відповідної тематики.

Середній вік студентів у академічних групах склав $22,5 \pm 1,5$ р. Гендерний розподіл у групах був наступним: 27,3% - юнаки і 72,7% - дівчата (рис. 1).

Значущим в організації педагогічного процесу, із залученням інтерактивних технологій навчання, було

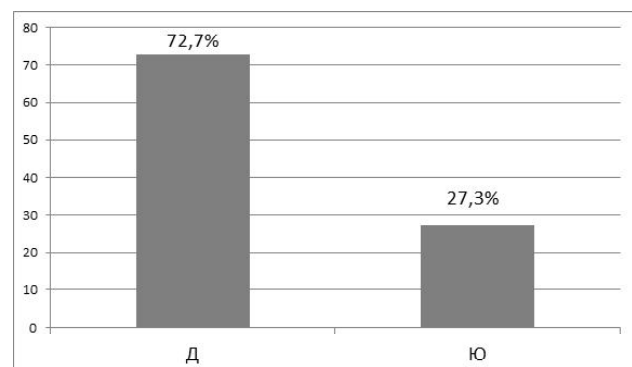


Рис. 1. Гендерна структура груп.

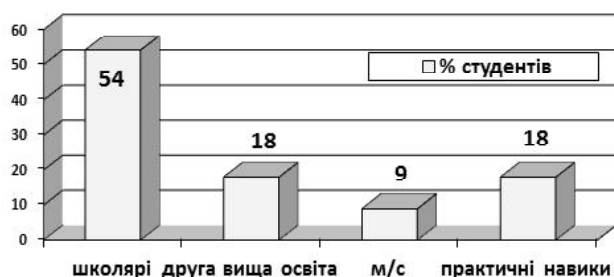


Рис. 2. Фахова структура груп.

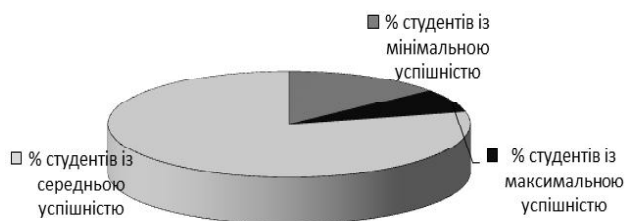


Рис. 3. Успішність студентів.

те, що близько 9,1% студентів уже здобули медичну освіту першого рівня з присвоєнням кваліфікації "медична сестра", 18% мали власний практичний досвід догляду за передчасно народженими дітьми з малою та дуже малою масою тіла при народженні та супутньою перинатальною патологією, а ще 18% студентів здобували другу вищу освіту із фаху фінансів та аудиту. У 54% студентів базовою освітою була повна середня освіта, із них 33,3% загальноосвітню середню школу закінчили із відзнакою (рис. 2).

Загальна оцінка ефективності залучення інтерактивних технологій навчання у педагогічний процес на факультеті медичної психології проводилася на підставі аналізу поточної успішності із дисципліни "педіатрія". Серед студентів не було виявлено таких, що мали не ліквідовану академічну заборгованість у встановлені терміни. Середній бал успішності у групі складав 4,0. Було встановлено, що у 18% студентів 5 курсу факультету медичної психології середня поточна успішність склала 3,0, у 9% студентів - 4,89, у 18% -

4,65, у 18% - 4,45 та у 36% студентів така успішність була на рівні 3,87 ($p < 0,05$) (рис. 3).

Застосування методу проектів та Таби на практичних заняттях із педіатрії поряд із рутинними методами аудиторної роботи зі студентами старших курсів медичних вишів дозволило добитися середніх показників поточної успішності та попередити виникнення, а також забезпечити вчасну ліквідацію академічної заборгованості у студентів факультету медичної психології. Таким чином, нагромаджений вже сьогодні в Україні та за кордоном досвід переконливо засвідчує, що інтерактивні технології сприяють інтенсифікації та оптимізації навчального процесу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Інтерактивні технології навчання є наступним етапом еволюційного розвитку академічної університетської системи підготовки кадрів, виховання фахової, наукової еліти медичної галузі та формування самодостатніх особистостей із студентської молоді.

2. Опрацьовані технології навчання дають можливість розширити межі існуючих науково-педагогічних парадигм, сприяють професійному зростанню та розвитку викладачів і студентів.

3. Технологія "проект" дає можливість ґрунтовно опрацювати нагальні теми і сформувати у виконавця почуття відповідальності, а в процесі роботи над цією технологією підтримує інтерес дослідника-першопрохідця, що в майбутньому може бути зреалізовано у науково-дослідницькій площині.

4. Метод Таби є універсальним способом проведення контролю вихідного рівня знань із вивченої теми.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні, удосконаленні та імплементації інтерактивних технологій навчання у систему академічної додипломної освіти студентів медичних вишів з метою підвищення якості освіти та підготовки конкурентноспроможних молодих кадрів.

Список літератури

Андреева В. М. Настільна книга педагога. Посібник для тих, хто хоче бути вчителем-майстром / В. М. Андреева, В. В. Григораци. - Х. : Вид. група "Основа", 2006. - 100 с.

Гойда Н. Г. Нормативно-правове забезпечення державної політики України щодо охорони материнства і дитинства / Н. Г. Гойда, Р. О. Моїсеєнко // Педіатрія: національний підручник за ред. В. В. Бережного. - Київ, 2013. - С. 21 - 39.

Кларин М. В. Инновационные модели учебного процесса в современной зарубежной педагогике : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. педагог. наук / М. В. Кларин. - М., 1995. - 47 с.

Ковальчук Л. О. Впровадження інноваційних освітніх технологій у викладання розділу "захворювання слизової оболонки порожнини рота" / Л. О. Ковальчук, В. М. Кулигіна // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2012. - Т. 16, № 1. - С. 181 - 183.

Образцов П. И. Психолого - педагогические аспекты разработки и применения в ВУЗе информационных технологий обучения / Образцов П. И. - Орел : Орел ГГУ, 2000. - 145 с.

Перспективні освітні технології наук : метод. посіб. / [Алексюк А. М., Бех І. Д., Демків Т. Ф., Ермаков І. Г., Завадський І. О.]. - К. : Гопак, 2000. - 560 с.

Підаєв А. В. Болонський процес в Європі / А. В. Підаєв, В. Г. Передерій. - Київ, 2004. - 190 с.

Проблеми підготовки лікарів і покращення навчання студентів 6-го курсу шляхом розвитку творчості та удосконалення клінічного мислення з внутрішньої медицини / В. І. Денисюк, В. П. Іванов, Г. І. Коцута [та ін.] // Новини медицини і фармації. - 2013. - № 5 (449). - С. 16.

Рузин Г. П. О Болонской системе и не только / Г. П. Рузин // Новини медицини і фармації. - 2012. - № 5 (403). - С. 23.

Лисунец О.В.

РОЛЬ МЕТОДОВ ИНТЕРАКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИИ ОБУЧЕНИЯ В ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ ФАКУЛЬТЕТА МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ ПО ДИСЦИПЛИНЕ "ПЕДИАТРИЯ"

Резюме. В статье приведены возможности современных технологий высшего медицинского образования в преподавании педиатрии для студентов факультета медицинской психологии. Представлены результаты внедрения интерактивных методов обучения в педагогический процесс подготовки конкурентноспособных медицинских кадров.

Ключевые слова: педагогический процесс, интерактивные технологии обучения, высшее медицинское образование, клиническое мышление.

Lysunets O.V.

THE ROLE OF INTERACTIVE TEACHING METHODS IN TRAINING OF STUDENTS OF MEDICAL PSYCHOLOGY DEPARTMENT, DISCIPLINE "PEDIATRICS"

Summary. The article presents the opportunity of modern technologies of higher medical education in Pediatrics teaching for students of Medical Psychology Department. The results of interactive teaching methods implementation into the pedagogical process of competitive medical specialist training have been presented.

Key words: pedagogical process, interactive teaching methods, higher medical education, clinical thought.

Стаття надійшла до редакції 01.04.2014 р.

Лисунець Оксана Василівна - к.мед.н., асистент кафедри пропедевтики дитячих захворювань і догляду за хворими дітьми Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; +38 098 455-29-38; lysunets@mail.ru

© Зяблицев С.В., Ельський В.М., Крюк Ю.Я., Кривобок Г.К. Линчевська Л.П., Бондаренко Н.М., Колеснікова С.В., Антонов Є.В., Піщуліна С.В., Стрельченко Ю.І.

УДК: 616-091; 378.147; 378.095(477.62)

Зяблицев С.В., Ельський В.М., Крюк Ю.Я., Кривобок Г.К. Линчевська Л.П., Бондаренко Н.М., Колеснікова С.В., Антонов Є.В., Піщуліна С.В., Стрельченко Ю.І.

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, кафедра патологічної фізіології (пр. Ільча 16, м. Донецьк, Україна, 83003)

ПРИНЦИПИ ОПТИМІЗАЦІЇ УЧБОВОГО ПРОЦЕСУ НА КАФЕДРІ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ДОНЕЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ М. ГОРЬКОГО

Резюме. У статті висвітлені основні принципи нових методик учбового процесу, що впроваджуються на кафедрі патологічної Донецького національного медичного університету: клінічне орієнтування викладання, використання Інтернету і зворотного зв'язку студент - викладач, удосконалення рейтингового контролю та самостійної роботи студентів.

Ключові слова: кредитно - модульна система навчання, клінічне орієнтування викладання, рейтинговий контроль, самостійна робота студентів.

Вступ

Розвиток медичної освіти в Україні вимагає нового підходу до організації навчального процесу. Проблеми, які виникають у зв'язку з переходом на кредитно-модульну систему навчання, вимагають нових підходів у методиці викладання предмета, його структурної побудови, а для цього кафедра повинна бути забезпечена відповідними умовами реалізації даних вимог.

Зокрема, для впровадження нових методик викладання, засвоєння практичних навичок і самостійної роботи, контролю над засвоєнням знань студентів кафедра має бути оснащена відповідними матеріально-технічними засобами; представлена високопрофесійними викладацькими кадрами, що відповідають сучасним кваліфікаційним вимогам; висококваліфікованим допоміжним персоналом. Тільки така сукупність умов може забезпечити необхідний, відповідний сучасним вимогам, підхід до викладання предмета.

Викладання предмету патологічної повинно бути,

перш за все, клінічно орієнтованим, тобто будуватися на основі інтерактивного професійно-орієнтованого навчання. Це означає, що студенти з самого початку навчання повинні вивчати не тільки біологічні константи, їх зміни та інший фактичний матеріал, а і вчитися правильно інтерпретувати наведену клінічну інформацію, могли пояснити реальні клінічні дані, зробити припущення, проявити глибокі знання і розуміння теоретичного матеріалу. Для цього викладачі кафедри використовують матеріал, що надається клінічними лабораторіями та Центральною науково-дослідницькою лабораторією Донецького національного медичного університету, де використовуються сучасні методи досліджень. Для забезпечення ефективного впровадження нових технологій відкриті Інтернет-сторінки кафедри, де розміщені всі методичні матеріали, календарні плани лекцій і занять, мультимедійні презентації лекцій та інша інформація.

Провідною ланкою навчального процесу є лекційний курс, який за силою впливу коштує значно вище багатьох інших видів викладання. Лекція закладає основи наукових знань, підводить теоретичну базу під досліджувану науку, вчить студентів вчитися, відіграє велику роль у створенні основ самостійної роботи. Вона повинна постійно удосконалюватися і модернізуватися. У зв'язку з цим змінено структуру лекцій, де пасивна форма замінена на активну з використанням технічних засобів навчання (мультимедіа). Зокрема, трактування термінів, схеми патогенезу, малюнки, класифікації процесів і захворювань завчасно виконуються лекторами та демонструються за допомогою мультимедійного проектора на екран. Однак, лекція повинна супроводжуватися й іншими засобами, зокрема, оснащена табличним матеріалом, що вимагає від лектора пояснень, і просто усним повідомленням.

Одночасно з активізацією лекцій відбувається активізація всіх інших видів роботи студентів - практичних та лабораторних занять, науково-дослідної та самостійної роботи. Слід пам'ятати, що технізація навчання повинна зробити процес сприйняття більш активним (а не розважальним), зберегти контакт викладача з аудиторією, полегшити вибір найголовнішого в професійному плані і фіксацію уваги на найбільш необхідну інформацію, зробити процес навчання досить індивідуальним. Безпосередня робота з активізації викладання та застосування інноваційних технологій починається з оснащення аудиторій спеціальною аудіо- та відеотехнікою, здійснення зворотного зв'язку студент - викладач і забезпечення студентів спеціальним дидактичним матеріалом. Технологія зворотного зв'язку, поряд з іншими сучасними освітніми технологіями, є важливою складовою частиною моніторингу якості діяльності кафедри.

Одним з важливих питань організації навчального процесу є питання використання критеріїв оцінки знань студентів. З метою стимулювання та самоорганізації систематичної навчальної праці студентів, забезпечення об'єктивності в оцінюванні знань, посилення мотиваційного компоненту, формування самостійних дій та перетворення контролю в діючу складову процесу навчання введена рейтингова система оцінювання знань студентів. Рейтинговий контроль - це систематичний контроль ступеню засвоєння предмета в процесі навчання. У зв'язку з цим, рейтингова оцінка являє собою інтегральну числову оцінку рівня підготовки учнів. Рейтингова оцінка на заняттях може бути мінімальною (для допуску до здачі підсумкового модульного контролю) та максимальною. Рейтинг по предмету виставляється з урахуванням результату складання підсумкового модульного контролю, після чого проводиться конвертація традиційних оцінок за шкалою ECTS.

Однією з форм організації навчального процесу, яка максимально сприяє розвитку студента як особи-

стості та формуванню у нього лікарського мислення, є самостійна робота студентів (СРС), яка передбачає оволодіння навчальним матеріалом як у час, вільний від основних знань, так і протягом аудиторної роботи.

Основними завданнями самостійної аудиторної та позааудиторної роботи студентів є сприяння розвитку студента як особистості та формування у нього лікарського мислення залежно від спрямованості індивідуальних інтересів та природних здібностей кожного студента. СРС на практичних заняттях визначається об'ємом лабораторної частини заняття з наступним розбором отриманих даних і висновками з них. Питання, які виносяться на СРС для позааудиторного оволодіння, включені в тести і ситуаційні завдання як в практичні навички змістовних модулів, так і в підсумковий модульний контроль. Коло таких питань визначено у значній мірі матеріально-технічними можливостями кафедри. Зокрема, для самостійного оволодіння матеріалом у позанавчальний час віднесені такі теми як "Дія факторів зовнішнього середовища (наприклад, термічних факторів, електричного струму, біологічних факторів)", "Роль спадковості в патології", "Поняття про антенатальну патологію. Старіння", "Типові порушення лімфообігу", "Ізо- і гіпербарична оксигенація", "Пухлини", "Порушення енергетичного обміну", "Порушення фосфорно-кальцієвого обміну мікроелементів", "Пошкодження перикарда, тампонада серця", "Артеріосклероз, атеросклероз", "Порушення травлення в кишечнику", "Патологія підшлункової залози", "Порушення функцій статевих залоз", "Порушення чутливої, трофічної функції та активності вегетативної нервової системи".

Що стосується матеріально-технічного забезпечення самостійної роботи студентів, то слід зазначити підготовку методичних вказівок з цих тем, компакт-дисків, відеофільмів, навчальних таблиць, інформаційних стендів, тематичних класів, наборів слайдів, організацію на кафедрі навчальної бібліотеки, де представлені не тільки підручники та методичні посібники з предмета, а й додаткова література у вигляді монографій та статей з певних тем. Методичні вказівки також виставлені на сайті кафедри.

Однак залишається бажаним придбання муляжів, фантомів та іншого допоміжного матеріально-технічного забезпечення в допомогу самостійного оволодіння студентами предмета.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Впровадження нових та удосконалення традиційних методів викладання, зміна організації навчального процесу є основою оптимізації медичної освіти в Україні, складовою ефективного вирішення проблем, що виникають у зв'язку з переходом на кредитно-модульну систему викладання.

Список літератури

- Колеснік Ю. М. Рейтингова система як спосіб підвищення активності викладачів та роботи кафедр в контексті Болонського процесу / Ю. М. Колеснік, Ю. М. Нерянов, В. І. Кривенко // Медична освіта. - 2007. - № 2. - С. 52 - 53.
- Організація самостійної роботи студентів в умовах кредитно-модульної системи / М. І. Яблучанський, О. Ю. Бичкова, О. С. Проценко [та ін.] // Медична освіта. - 2007. - № 2. - С. 69 - 70.
- Преподавание патологической физиологии на современном этапе развития высшего медицинского образования / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3 ч. 2 (59). - С. 263 - 265.
- Роль лекции в медицинском вузе как эффективного способа формирования специалистов / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк [и др.] / Проблемні питання педіатрії та вищої медичної освіти : зб. наук. праць. - Донецьк, 2010. - Вип. 4. - С. 274 - 277.
- Технології зворотного зв'язку як складова моніторингу якості навчального процесу в системі післядипломної освіти / С. Д. Шаповал, С. М. Дмитрієва, В. А. Ординський [та ін.] // Медична освіта. - 2007 - № 2. - С. 73 - 74.

Зяблицев С.В., Ельський В.Н., Крюк Ю.Я., Кривобок Г.К., Линчевская Л.П., Бондаренко Н.Н., Колесникова С.В., Антонов Е.В., Пищулина С.В., Стрельченко Ю.И.

ПРИНЦИПЫ ОПТИМИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДОНЕЦКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

Резюме. В статье освещены основные принципы новых методик учебного процесса, внедряемых на кафедре патофизиологии Донецкого национального медицинского университета: клиническое ориентирование преподавания, использование Интернета и обратной связи студент - преподаватель, усовершенствование рейтингового контроля и самостоятельной работы студентов.
Ключевые слова: кредитно-модульная система обучения, клиническое ориентирование преподавания, рейтинговый контроль, самостоятельная работа студентов.

Zyablitsev S. V., Yelski V. N., Kruck Y. Y., Krivobok G.K., Linchevskaya L.P., Bondarenko N.N., Kolesnikova S.V., Antonov Y.V., Pischulina S.V.

OPTIMIZATION PRINCIPLES OF EDUCATIONAL PROCESS ON DEPARTMENT OF PHYSIOPATHOLOGY OF DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER M. GORKYI

Summary. The basic principles of new methods of educational process, inculcated on the department of physiopathology of the Donetsk national medical university are lighted up in the article: clinical orientation of teaching, use of the Internet and feed-back a student is a teacher, improvement of rating control and independent work of students.

Key words: credit is the module departmental teaching, clinical orientation of teaching, rating control, independent work of students.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2014 р.

Зяблицев Сергій Володимирович - д. мед. н., професор кафедри патологічної фізіології ДонНМУ ім. М. Горького, завідувач відділом молекулярно-генетичних досліджень ЦНДЛ.

Ельський Віктор Миколайович - член-кореспондент Національної Академії медичних наук України, д. мед. наук, професор кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; victor.jelski@dsmu.edu.ua

Крюк Юрій Якович - професор кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Кривобок Григорій Кирилович - професор кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Линчевська Лариса Павлівна - к. мед. н., доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Бондаренко Надія Миколаївна - к. мед. н., доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Колеснікова Світлана Віталіївна - к. мед. н., доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Пищуліна Світлана Володимирівна - к. мед. н., доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Антонов Євген Вікторович - к. мед. н., доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Стрельченко Юрій Ігорович - к. мед. н., асистент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

© Бобровська О.А.

УДК: 573.6:615:616.993.1-08-084

Бобровська О.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фармації (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ІНТЕГРАЦІЯ ВИКЛАДАННЯ МЕДИЧНОЇ БІОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ ПРИ ВИВЧЕННІ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ МАЛЯРІЙНОГО ПЛАЗМОДІЯ ТА ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ МАЛЯРІЙ

Резюме. Розглянуто і представлено сучасний педагогічний підхід інтегрованого викладання медичної біології та фарма-

кології, застосовуваний на кафедрі фармації при вивченні життєдіяльності малярійного плазмодія та тропічних до нього протипротозойних лікарських засобів. Особливу увагу приділено поетапності розвитку паразита в організмі людини та комара, від яких залежатиме підбір адекватних протималярійних препаратів.

Ключові слова: малярійний плазмодій, малярія, трофозоїт, мерозоїт, препарати.

Малярія дотепер залишається одним з найбільш розповсюджених захворювань на земній кулі. Приблизно 90 країн є ендемічними з цього захворювання. Понад 2 млрд. людей, що живуть на Землі, ризикують заразитися. Щорічно занедужують 300 мільйонів осіб, з яких 1,5 - 2,7 млн. помирають [William et al., 2007].

Плазмодії, що викликають у людини малярію, належать до чотирьох видів, що відрізняються один від іншого морфологічними і біологічними особливостями, строками розвитку в організмі людини і характером спричинення захворювання, а саме: *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum* [Дикий та ін., 2003].

На даний час найбільший рівень захворюваності малярії спостерігається в країнах Африки, Південної Америки, в Індії, та тих, що знаходяться на південному сході Азії [Simon et al., 2005]. Тому, всі культурні й економічні зв'язки, що розвиваються з державами африканського континенту, обумовлюють завезення малярії, переважно тропічної, що викликається збудником *P. falciparum* [Robert et al., 2005].

Кількість імпортованої малярії збільшується у всьому світі, вона реєструється серед мандрівників, мігрантів з ендемічних країн, військовослужбовців у доволі великому відсотку: у Франції спостерігається ріст до 80%, Німеччині та Великобританії - близько 60%, США на 40%. При цьому навіть у розвинутих країнах реєструється висока летальність - до 3%. [David et al., 2000].

Незважаючи на незначну кількість імпортованої малярії в Україні, вона має актуальність у зв'язку з тим, що щорічно значна кількість населення країни здійснює поїздки в ендемічні країни, але при цьому хіміопротілактику не проводять, або проводять нерегулярно, чи застосовують неефективні препарати [Simon et al., 2004].

Малярія також актуальна і для українських військовослужбовців. У зв'язку з виконанням ними миротворчої діяльності в ендемічних щодо малярії країнах [Трихліб та ін., 2012].

Також через Україну мігрує значна кількість іноземців у країни Європи (серед хворих мігрантів частка хворих на малярію може складати від 10 % до 58 %); реєструють випадки "аеропортної" та "багажної" малярії, щорічно реєструються летальні випадки у зв'язку з пізнім зверненням, до лікарів [Малый і др., 2005].

Водночас, у зв'язку з несвоєчасним встановленням правильного діагнозу, як наслідок того, що при малярії на початку захворювання відсутні специфічні ознаки, а також внаслідок помилок у лабораторній діагностиці, а саме за відсутністю сучасних методів діагностики - "швидких" тестів, розвиваються різноманітні

ускладнення та важкий перебіг цього захворювання [Трихліб, 2009]. Проблема ускладнюється також відсутністю ін'єкційних препаратів для лікування важких резистентних форм [Ачкасова і др., 2012].

Все це вимагає наявності у вітчизняних фармацевтичних працівників практичних навичок у фармакобезпеці та фармакоопіці при застосуванні протималярійних засобів [Куприненко, 2011].

Для вирішення цієї проблеми важливо використання комплексного педагогічного підходу при підготовці студентів 1 та 2 курсу з предмету медична біологія з основами паразитології з метою формування у них диференційованих знань стосовно як загальної морфологічної будови збудника, тобто особливостей біохімії його організму, особливостей стадій розвитку, так і відмінностей у природі збудників різних видів малярій.

Таким чином, лише на основі сформованих базисних знань та навичок можливо подальше опановувати матеріал фармакології щодо диференційованого етапного лікування цієї важкої патології значним за кількістю арсеналом сучасних протималярійних засобів.

Отже, все вище вказане, визначає неабияку актуальність інтегративного методу у викладанні медичної біології з основами паразитології й профільної дисципліни фармакології для студентів-провізорів, як майбутніх спеціалістів фармацевтичної галузі.

Сутність застосовуваного на кафедрі фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова педагогічного підходу полягає в тому, що забезпечується його комплексність та високий рівень узагальнення поданої інформації.

Оскільки під час викладання даної теми формується основні поняття про збудників важких хвороб, особлива увага приділяється розгляду симптомів проявлення у організмі людини певних стадій життєвого циклу різних видів плазмодіїв. Тому на заняттях з медичної біології акцент робиться, перш за все, на загальних питаннях: принцип класифікації представників за морфологічними ознаками кожного виду плазмодіїв, їх біологічні особливості та життєві цикли, а також можливі напрямки боротьби та індивідуальний захист, тобто профілактика первинна (особиста) та суспільна (громадська).

Студентам пояснюється, що для людини патогенними є чотири види малярійних плазмодіїв: *P. vivax* - збудник триденної малярії, *P. malariae* - збудник чотириденної малярії, *P. ovale* - збудник овале-малярії (типу триденної). Найнебезпечніша форма малярії є тропічна малярія, яка викликається *P. falciparum* (шифр за МКХ10 - B50 - 54) [Пішак, Бажорі, 2009].

Докладно розбирається цикл розвитку усіх видів малярійних плазмодіїв, який має загальні риси і скла-

дається з двох напівциклів, при чому кожний потребує певного хазяїна - живителя. Так, напівцикл безстатевого розвитку - шизогонія, проходить в організмі проміжного живителя - людини, а напівцикл статевого розвитку - спорогонія відбувається в організмі остаточного хазяїна - самки комара роду *Anopheles*.

При цьому нами застосовуються прийоми концентрованої подачі учбової інформації [Дичківська, 2004; Окса, 2009]. Використовуючи дедуктивний підхід, інформація за можливістю підтверджується мультимедійними схемами, малюнками та, обов'язково, порівняльними таблицями.

Також ефективним, виходячи з нашого досвіду викладання, є використання прийомів проблемного навчання, а саме комбінування тестових та ситуаційних завдань. Так, максимальної педагогічної ефективності можна досягти за умов міжпредметних взаємозв'язків, "збудник малярії, або стадія розвитку малярії" та "ефективність лікування, враховуючи стадію його розвитку" [Давыдов, 2010].

Таким чином, для визначення ефективних методів лікування малярії та призначення курсу протималярійних препаратів, студентам необхідно знати не тільки відмінності у життєвому циклі різних видів збудників, а також суттєві ознаки стадій розвитку кожного з них.

При цьому важливим є акцент на поетапності розвитку паразита в організмі людини, оскільки саме від нього залежатиме підбір адекватних медикаментозних препаратів.

Відомо, що зараження людини відбувається при укусі самкою комара роду *Anopheles*. Таким чином разом зі слиною в кров людини потрапляють спорозоїти. Циркулюючи в крові протягом 20-50 хв. Вони, досягнувши печінки, проникають в гепатоцити, де і відбувається первинне безстатеве розмноження плазмодіїв - тканинна (екзоеритроцитарна) шизогонія.

Щодо медикаментозного лікування хворого на даному етапі, то це група препаратів - гематошизотропні засоби, які ефективні саме проти безстатевих еритроцитарних стадій плазмодіїв. Такими препаратами є: (хініну гідрохлорид, дигідрохлорид або сульфат, хінідину глюконат), нафтахіноли (атоваквон), артемизинін, 4 - амінохіноліни (хлорохінадифосфат, хінгамін, гідроксихлорохіну сульфат), діамінопіримідини (піриметамін, триметоприм), бігуаніди (прогуаніл), сульфони і сульфаніламідиди (сульфадоксин, сульфаметоксазол), антибіотики (тетрацикліну гідрохлорид, кліндаміцин), фторхінолони [Машковский, 2010; Скакун, Посохова, 2003; Чекман та ін., 2010].

Тривалість вищеописаного періоду - 6-9 днів, в залежності від виду плазмодія. При відсутності адекватного лікування із кожного спорозоїта утворюється кілька тисяч (2000-45000) мерозоїтів. При цьому гепатоцит руйнується і мерозоїти потрапляють у кров'яне русло. З цим процесом співпадають напади малярії. Мерозоїти знову проникають у еритроцити, таким чином цикл

повторюється оскільки утворюється нова регенерація мерозоїтів.

На цьому етапі практичного заняття важливим на нашу думку є підкреслення причинно-наслідкових зв'язків між стадією розвитку паразита, клінічними проявами та точкою прикладання дії ліків.

Також, актуальним є наголос студентам на те, що у *P. vivax* і *P. ovale* виявляють два різновиди спорозоїтів: тахіспорозоїти і брадиспорозоїти. Оскільки тахіспорозоїти починають свій розвиток одразу, то брадиспорозоїти можуть знаходитися в печінці в "дрімаючому" стані досить тривалий час - до 40 років схованого позеритроцитарного паразитоносійництва [Simon et al., 2004].

Але під впливом різних зовнішніх факторів - інсоляція, переохолодження, травма, ін'єкції вакцин, ін.. виникають рецидиви триденної малярії. Тому на даному етапі лікування призначають препарати іншої групи, до яких належать гістошизонотропні засоби - ефективні щодо екзоеритроцитарної тканинної стадії плазмодіїв - піриметамін, прогуаніл, тетрацикліну гідрохлорид [Машковский, 2010; Скакун, Посохова, 2003; Чекман та ін., 2010].

Звісно, вивчення номенклатури лікарських засобів - це є предмет фармакології, яка вивчається на наступному, третьому курсі, однак наголос на тропність адекватної терапії важливо саме під час вивчення біології збудника, тобто у студентів 2 курсу.

Водночас важливим моментом є те, що період тканинної шизогонії відповідає інкубаційному періоду (при триденній малярії - від 10 днів до 11 місяців, при чотириденній - від 24 до 42 днів, а при тропічній - від 9 до 16 днів). На занятті необхідно відзначити, що саме у період тканинних циклів розвитку малярійних плазмодіїв у інфікованих людей не відзначаються клінічних проявів захворювання, що є несприятливим прогностичним фактором.

Тому важливо пояснювати, що наступні відмінні ознаки малярійних плазмодіїв проявляються з настанням еритроцитарної, тобто другої стадії шизогонії, де трофозоїт послідовно проходить стадії кільця, амеподібного і зрілого трофозоїта, шизонта і мерозоїта. І саме тривалість еритроцитарної шизогонії обумовлює всі клінічні прояви хвороби, тобто визначає періодичність нападів.

Необхідно підкреслити, що за безсимптомним періодом хвороби саме малярійний напад являє собою неспецифічну відповідну реакцію організму людини на патогенний вплив комплексу пірогенних факторів: стороннього білка, що утворюється в результаті розпаду еритроцитів, малярійного пігменту, денатурованих власних білків організму, малярійного токсину [Пішак, Бажорі, 2009].

Тому, на наступному етапі подачі інформації є логічним забезпечити студентів наочними мікроскопічними препаратами з мазком периферичної крові зі

забарвленням за Романовським [Дикий та ін., 2003].

Дослідження мазка крові допомагає більш точно визначити основні видові особливості паразитів. Для закріплення матеріалу, результати спостереження оформлюються у вигляді порівняльної таблиці (табл. 1).

Також відбувається знайомство студентів зі сучасними методами експресного мікроскопічного аналізу препаратів крові з використанням флюоресцируючих барвників (Quantified Buffy Coat, QBC, USA). Для експрес-діагностики *P. falciparum*-малярії ефективно використання "Para-sight - F" (dipstick) імунохроматографічного методу (Beckton Dickinson Advanced Diagnostics, GSA), що дозволяє протягом 2 хв. виявити паразитемію більше 60 *P. falciparum* в 1 мкл гемолізованої крові (так звані rapid diagnostic tests - RDTs). Все більш широке застосування отримують методи PCR-діагностики малярії [Трихлеб, 2009].

Актуальним для подальшої міжпредметної інтеграції є визначення, що еритроцитарна шизогонія складає 48 годин для *P. vivax*, *P. ovale* і *P. falciparum* та 72 години - для *P. malariae*, що співпадає з періодичністю нападів малярії у хворого. При триденній малярії (*P. vivax* і *P. ovale*) вони повторюються кожні 48 годин (через два дні) при чотириденній (*P. malariae*) - кожні 72 год (через три дні). Необхідно звернути увагу, що при тропічній малярії (*P. falciparum*) синхронності в закінченні еритроцитарної шизогонії немає, тому лихоманка постійна, неправильна, що ускладнює всю клінічну терапію.

Важливим є усвідомлення факту, що джерелом збудника інфекції є хвора людина чи людина-паразитоносій. Людина стає заразною, коли в її крові з'являються статеві форми - гаметоцити. При тропічній малярії хворий стає заразним після 7 - 10 днів від початку паразитемії і залишається таким біля року. При інших видах малярії це відбувається через 60 - 72 години, тобто після другого нападу, і може тривати - при триденній малярії й овале-малерії 1 - 2 роки, а при чотириденній - десятки років. Тому тут вчасно зробити наголос на групу протималярійних препаратів що викликають загибель гаметоцитів в крові хворого - гаметоцидні засоби, до яких належать - примахінади фосфат і хінолід [Машковський, 2010; Скакун, Посохова, 2003; Чекман та ін., 2010].

Щодо розвитку малярійного плазмодія в організмі комара (спорогонія) то, в залежності від виду збудника і навколишньої температури, цей період триває в середньому 7 - 9 діб, іноді до 45 діб. При 25°C у *P. vivax* розвиток спорозоїтів завершується через 10 діб, у *P. falciparum* - через 14 діб, у *P. malariae* - через 18 діб. Заражений комар може передавати плазмодії протягом одного місяця. При цьому важливий біологічний фактор - трансваріальної передачі плазмодіїв малярії - в організмі комарів не існує.

Препарати, що порушують розвиток паразитів в організмі комарів і запобігають формування споро-

Таблиця 1. Практична робота студентів на занятті з медичної біології. Деякі відмінні ознаки малярійних плазмодіїв у товстій краплі крові (забарвлення за Романовським).

Відмінні ознаки	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Кільця				
Еритроцити				
Трофозоїти				
Пігмент				
Морула				
Гамонти				

зоїтів належать до так званих споронтоцидних засобів до яких належать піриметамін, прогуаніл [Машковський, 2010; Скакун, Посохова, 2003; Чекман та ін., 2010].

Таким чином, при подальшому вивченні студентами 3 курсу профільної дисципліни фармакології, важливим є наголос на те, що хворим малярією проводять етіотропне і патогенетичне лікування.

Етіотропну терапію забезпечують з урахуванням виду збудника і його чутливості до протималярійних препаратів, форми важкості, фази хвороби і характеру ускладнень, віку хворого та наявності у нього протималярійного імунітету, переносимості пацієнтом медикаментів даної групи, а також конкретної епідеміологічної ситуації. І залежно від спрямованості дії при вивченні цієї теми протималярійні препарати корисно поділити на чотири групи.

Тому, хворим на форми малярії *P. vivax*, *P. ovale* і *P. malariae* призначають етіотропне лікування і рекомендують починати з гематошизотропних препаратів, що забезпечують супресію еритроцитарної шизогонії і припинення гострих проявів хвороби так звана - купіруюча терапія. Надалі, за показаннями, застосовують гістошизотропні засоби для попередження екзоеритроцитарних рецидивів *P. vivax* - і *P. ovale* - малярії.

Відмічаємо, що найбільш складним є лікування хворих *P. falciparum* - малярії у зв'язку з широким розповсюдженням лікарської стійкості збудників і розвитком небезпечних ускладнень у неімунних пацієнтів. Тому препарати призначають за радикальною схемою. Якщо, при *P. falciparum* - малярії відбувається високоінтенсивна паразитемія з наявністю в крові зрілих трофозоїтів і шизонтів, а це важкий перебіг хвороби, тут препаратом вибору є хініну дигідрохлориду. При *P. falciparum* - малярії, що протікає в середній тяжкості або легкій формах використовують мефлохіна гідрохлорид, а також альтернативним препаратом є комбінований препарат фансідар [Машковський, 2010; Скакун, Посохова, 2003; Чекман та ін., 2010].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У подачі матеріалу при вивченні медичної біології необхідно максимально коректно дотримуватися базових принципів логіки, оскільки медичне значення

має не тільки видова характеристика збудника, але, в більшій мірі, визначення стадій їх розвитку в організмі людини й комара і представлення його з акцентом на подальше вивчення фармакологією відповідних протималярійних препаратів для поетапного та диференційного лікування.

Список літератури

- Актуальность эмерджентных инфекций / Т. А. Ачкасова, С. В. Цилько, Т. В. Думова [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия "Биология, химия". - Симферополь, 2012. - Т. 25 (64), № 1. - С. 21 - 28.
- Давыдов В. В. Виды обобщения в обучении: логико-психологические проблемы построения учебных предметов / Давыдов В. В. - М.: Пед. о-во России, 2010. 480 с.
- Дичківська І. М. Інноваційні педагогічні технології: навч. посібник / Дичківська І. М. - К.: Академвидав, 2004. - 352 с.
- Завозная тропическая малярия в Украине: проблемы диагностики и терапии / В. П. Малый, А. А. Швайченко, Н. Д. Чемич [и др.] // Світ медицини та біології. - 2005. - № 1. - С. 123 - 128.
- Куприненко Н. І. Актуальные вопросы клинической фармации и фармацевтической опеки в профилактической медицине: фокус на пациента // Газета "Новости медицины и фармации". - 2011. - № 10. - С. 10 - 14.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства / Машковский М. Д. - [16-е изд., перераб., испр. и доп.]. - М.: Новая волна:Издатель Умеренков, 2013. - 1216 с.
- Медична біологія: підручник; за ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажорі [Вид. 2-ге, перероб. і доп.]. - Вінниця: НОВАЯ КНИГА, 2009. - 608 с.
- Медична та ветеринарна паразитологія: підруч. для студ. вищ. навч. закл. / [Дикий І. Л., Літаров В. Є., Гейдеріх О. Г., Самура Б. Б.] - Х.: Вид-во НФаУ Золоті сторінки, 2003. - 408 с.
- Окса М. М. Інновації як передумова зростання педагогічної майстерності менеджера освітнього закладу / М. М. Окса // Сучасні суспільні проблеми у вимірі соціології управління: зб. наук. праць ДонДУУ. - 2009. - Т. X, Вип. 115. - 347 с.
- Протиепідемічний захист військових миротворців - невід'ємна складова системи захисту території України від екзотичних особливо небезпечних збудників / В. А. Баркевич, М. В. Тверезовський, Л. Я. Могілевський [та ін.] // Актуальні проблеми транспортної медицини. - 2010. - № 3. - С. 61 - 66.
- Скакун М. П. Фармакологія: підручник / М. П. Скакун, К. А. Посохова. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. - 740 с.
- Трихлеб В. І. Лабораторна діагностика малярії / В. І. Трихлеб // Сучасні інфекції - 2009. - № 1. - С. 18 - 27.
- Трихлеб В. І. Малярія. Методика прогнозування рівня захворюваності малярію під час перебування в ендемічних країнах / Трихлеб В. І. // Семейная медицина. - 2012. - № 3. - С. 105 - 111.
- Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / [Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. та ін.]. - Вінниця: Нова Книга, 2010. - 784 с.
- Collins W. E. Plasmodium malariae: Parasite and Disease / W. E. Collins und G. M. Jeffery // Clin. Microbiol. Rev. - 2007. - Bd. 20 (4). - S. 579 - 592.
- The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future / S. I. Hay, C. A. Guerra, A. J. Tatem [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. - 2004. - June. - P. 327 - 336.
- The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria / R. W. Snow, C. A. Guerra, A. M. Noor [et al.] // Nature. - 2005. - Vol. 434. - P. 214 - 217.
- The Global Spread of Malaria in a Future, Warmer World / D. J. Rogers, S. E. Randolph // Science. - 2000. - 8 September. - P. 1763 - 1766.
- Tropical infectious diseases: Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa / Simon I. Hay, Carlos A. Guerra, Andrew J. Tatem, Peter M. Atkinson & Robert W. Snow // Nature Reviews Microbiology. - 2005. - Vol. 3. - P. 81 - 90.

Бобровская Е.А.

ИНТЕГРАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ БИОЛОГИИ И ФАРМАКОЛОГИИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАЛЯРИЙНОГО ПЛАЗМОДИЯ И СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИЙ

Резюме. Рассмотренный и представленный современный педагогический подход интегрированного преподавания медицинской биологии и фармакологии, используемый на кафедре фармации при изучении жизнедеятельности малярийного плазмодия и тропных к нему противопрозоидных лекарственных средств. Особое внимание уделено поэтапному развитию паразита в организме человека и комара, от которых будет зависеть подбор адекватных протималярійных препаратов.

Ключевые слова: малярийный плазмодий, малярия, трофозоит, мерозоит, препараты.

Bobrovska O.A.

INTEGRATION OF TEACHING MEDICAL BIOLOGY AND PHARMACOLOGY IN THE STUDY OF A LIFE OF ACTIVITY PLASMODIUM MALARIA AND MEANS FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF MALARIA

Summary. The modern pedagogical approach of integrated teaching of the medical biology and pharmacology are reviewed and presented, which is used at the Department of pharmacy at the study of vital activity of Plasmodium malaria and genotype to it antiprotozoal drugs. The special attention is paid to the phased development of the parasite in humans and mosquitoes, on which the selection of adequate preliminarily drugs will depend.

Key words: Plasmodium malaria, malaria, trophozoite, merozoite, drugs.

Стаття надійшла до редакції 21.05. 2014 р.

Бобровська Олена Анатоліївна - к. біол. н., асистент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-82-59

© Бойнюк А.Л., Жук П.М., Тихолаз В.О., Бабун Д.В.

УДК: 616-071.3:611.97:611.718:069(617(092))

Бойнюк А.Л., Жук П.М., Тихолаз В.О., Бабун Д.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЩОДО ПИТАННЯ ПРО ВЕЛИЧИНИ ШИЙКОВО-ДІАФІЗАРНОГО КУТА Й КУТА ТОРСІЇ, ОДЕРЖАНИХ ЗА ДАНИМИ ВИМІРІВ НА 232 СТЕГНОВИХ КІСТКАХ З МУЗЕЮ ВМУ ІМ. М.І. ПИРОГОВА КАФЕДРИ АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ

Резюме. Розроблена методика й проведені виміри кутів торсії й шийково-діафізарного на 214 стегнових кістках дорослих та 18 кістках підлітків - юнаків, жителів Подільського регіону. В результаті вимірів встановлено, що кут торсії коливається від +39° до -21° і складає в середньому - +11,89°, а ШДК коливається від +104° до +142° і в середньому складає +125,22°.

Ключові слова: сухі стегнові кістки, кут торсії, антеторсії, ретроторсії, шийково-діафізарний кут.

Вступ

Знання про відповідні величини кутів шийково-діафізарного й торсії стегнової кістки має важливе значення для практики в травматології й ортопедії. При ендопротезуванні кульшового суглоба, для відновлення нормальної його біомеханіки, надзвичайно важливо знати нормативи, у тому числі й регіональні. [Майко, 2008; Гайко, 2007; Васюк, 2014] У підручниках нормальної анатомії зазвичай наведені досить широкі діапазони нормативів цих кутів: ШД - 115-135°, кут торсії - 10-20°. [Борзяк, 1996; Шапаренко, 2005]

У деяких роботах наведені нормативи, які базуються на вимірах анатомічних препаратів кістки. У монографії наведені результати вимірів у США, Англії й Німеччині. [Hensinger, 1986; Englemarck, 1975] По даним України виміри проводили вітчизняні ортопеди - травматологи. [Коваль, 1963; Куценко, 2006]

Певний інтерес проявлений до дослідження препаратів з регіонів Поділля, тому що по дослідженнях інших параметрів наш регіон може трохи відрізнятися від результатів вимірів проведених в інших регіонах нашої країни.

Метою дослідження було визначити реальні нормативи величини кутів: проксимального кінця стегнової кістки, торсії й шийково-діафізарного, в Подільському регіоні України.

Матеріали та методи

Виміри проводились на 214 сухих стегнових кістках дорослих й 18 - кістках підлітків та юнаків, які перебувають в анатомічному музеї ВМУ.

У тому числі 97 лівих стегнових кістки й 117 правих. Для більш точного виміру зазначених кутів і зменшення трудозатрат була розроблена спеціальна методика й пристрій, що не використовувались раніше. Стегнової кістки укладалися на спеціальний планшет, на якому були нанесені контури стегнової кістки із заданими шийково-діафізарними кутами від 105° - до 145°, з інтервалом 5°. Розмітка здійснювалась окремо для лівих і правих стегнових кістки. Кістка на планшет фіксувалась таким чином, що вершина ШДК кожної з кістки у відпо-

відності лівих або правих перебувала в одній точці.

Виростки стегнової кістки перед виміром перебували в горизонтальній площині (лежали на планшеті). Враховуючи антеторсію, що відрізнялася в переважній більшості - 97,2%, шийка й голівка стегнової кістки були відхилені вперед від площини планшета й відповідних контурів шийки й голівки стегнової кістки, нанесені на планшеті із заданими ШДК. У випадку ретроторсії, стегнова кістка фіксується на той же планшет у тім же положенні, тобто вершина ШДК розташовується в заданій точці планшета, але при фіксуванні шийки й голівки стегна на планшет площина виростків стегнової кістки у випадку антеторсії відхиляється до переду від площини планшета (зовнішній виросток зміщується до верху, а медіальний на планшеті). У випадку ретроторсії, латеральний виросток залишається лежати на планшеті, а медіальний зміщується вперед. Величина ротації стегнової кістки необхідна для розміщення шийки й голівки на планшеті, горизонтально вимірюється за допомогою гравітаційного кутоміра, що перед виміром кріпиться до стегнової кістки. Нульове положення кутоміра відповідає розташуванню виростків у горизонтальній площині.

Вимір проводили також на 18 стегнових кістках підлітків й юнаків: 8 - лівих й 10 - правих. Висновок про підлітковий (юнацький) вік даних стегнових кісток, точніше їхніх власників, ми зробили на підставі того, що на даних кістках збереглися залишки паросткової зони між шийкою й голівкою стегнової кістки й на її дистальному відділі. Зрозуміло, що у випадках активної росткової зони, тобто в підлітковому віці (12-14 років), при виварюваннях кісток відбулося б розплавлення росткової зони й відділення епіфізів від метафізів.

Результати. Обговорення

В анатомічних й ортопедо-травматологічних роботах використовується різна термінологія для позначення кутів між осями діафіза й шийки стегнової кістки, відхилення площини шийки (площини шийково-діафізарного кута) від фронтальної (горизонтальної) площини. Так кут між осями шийки й діафізом називається

Таблиця 1. Результати виміру кутів торсії й шийково - діафізарного кута 214 стегнових сухих кісток.

Кут торсії	+39 - +26°	+25 - +16°	+15 - +6°	+5 - 0°	-1 - -5°	-6 - -15°	-16 - -21°	
Кількість стегнових кісток	16	39	93	36	17	11	2	214
Процентне співвідношення	7,47	18,22	43,45	16,82	7,94	5,14	0,93	100%
Середній кут торсії - +11,89°								

Таблиця 2. Результати вимірів ШДК 214 стегнових кісток

Величина кута ШДК	142° - 136°	135° - 130°	129° - 120°	119° - 110°	109° - 104°	
Кількість стегнових кісток	43	51	73	41	6	
Процентне співвідношення	20,09	23,83	34,11	19,15	2,80	
Середній ШДК - 125,22°						

Таблиця 3. Результати виміру кутів торсії лівих і правих стегнових кісток.

Кут торсії	+39 - +26°	+25 - +16°	+15 - +6°	+5 - 0°	-1 - -5°	-6 - -15°	-16 - -21°	
Кількість стегнових кісток правих	9	21	50	19	9	6	3	117
Процентне співвідношення	7,63	17,94	42,73	16,23	7,69	5,12	2,56	100%
Кількість стегнових кісток лівих	7	18	43	17	8	5	0	97
Процентне співвідношення	7,21	18,55	44,32	17,52	8,24	5,15	-	
Середній кут торсії лівих - +13,1°, а правих - +10,9°								

Таблиця 4. Результати вимірів лівих і правих ШДК стегнових кісток.

Величина кута ШДК	142° - 136°	135° - 130°	129° - 120°	119° - 110°	109° - 104°	
Кількість стегнових кісток правих	24	26	40	22	5	117
Процентне співвідношення	20,51	22,22	34,18	18,80	4,27	100%
Кількість стегнових кісток лівих	20	24	33	19	1	97
Процентне співвідношення	20,61	24,74	34,02	19,58	1,03	100%
Середній ШДКлівих - +126,1°, правих - +124,5°						

шийково-діафізарним кутом нахилу або кутом деклінації шийки. У випадках патології, наприклад, уроджений вивих стегна, нерідко спостерігається ексцентричне положення епіфіза голівки на шийку. У цих випадках краще використати термін не "вісь шийки", а "вісь шийки-голівки", тому що в біомеханічному плані основну роль грають вісь шийки, голівки й центрація останньої до вертлюгової западини. Для позначення відхилення площини шийки від фронтальної площини використовують термін "кут торсії", "кут версії", "кут відхилення", "кут інклинації". Усі вище названі терміни вживаються як синоніми. У нашому дослідженні, ми використовуємо найбільш вживані в анатомів й ортопедів-травматологів терміни: "шийково-діафізарний кут" й "кут торсії".

Вживаний термін "ШДК", ми виміряли фактично як кут між віссю діафіза стегнової кістки й віссю шийки голівки так, як це саме та вісь, яка має основне значення для нормальної біомеханіки кульшового суглобу. При децентрації голівки до низу, відбувається фактичне зменшення ШДК, при децентрації голівки до верху, відбувається збільшення ШДК. Ця обставина враховується ортопедом-травматологом при корегуючих остеотоміях проксимального кінця стегнової кістки, а також варизуючих або вальгізуючих оперативних втручаннях. Уза-

гальнена назва такого роду остеотомії - центруючі, а центрують відповідно не шийку, а голівку. Вище сказане відноситься й до біомеханіки кульшового суглобу. У літературі описуються не тільки регіональні нормативи, але й гендерні - правої або лівої стегнової кістки, і інші вікові нормативи. На жаль кістки в анатомічному музеї не документовані відносно статі, віку й інших параметрів. Відповідно цій умові, ми самі розділили обстежені кістки на групи: дорослі й підлітки-юнаки. Дорослі - 214, кістки підлітків-юнаків - 18. Групи лівих і правих стегнових кісток досліджували окремо (табл. 1).

Таким чином, в результаті наших 232 досліджень у сухих стегнових кісток жителів Подільського регіону встановлено, що середній кут торсії склав +11,89°. Відмінності величини кута торсії лівої й правої стегнової кістки склали в середньому відповідно +13,1° і +10,9°. Відмінності статистично не достовірні. Середній кут антеторсії стегнових кісток юнаків склав +14,6° (табл. 3). Хоча відмінності статистично не достовірні, але наші спостереження підтверджують відомий з літератури факт, що кут торсії з віком трохи зменшується. Разом із тим, наші спостереження показали значну варіабельність кута торсії від +39° до -21°, при чому кут торсії від +39° до +26° відзначався в 7,47 %, а ретроторсії від -1° до -21° був зареєстрований в 14,01%, тобто не є особли-

Таблиця 5. Результати вимірів торсії осі шийки в 18 підлітків й юнаків.

Кут торсії	+32 - +26°	+25 - +16°	+15 - +6°	+15 - +6°	+5 - 0°
Кількість стегнових кісток	3	12	3	0	18
Процентне співвідношення	16,66	66,66	16,66	-	00%
Середній кут - +14,6°					

Таблиця 6. Результати виміру ШДК 18 стегнових кісток підлітків й юнаків.

Кут торсії	+144° - +136°	+135° - +126°	+125° - +116°	+116° - +109°	
Кількість	6	8	3	1	18
Процентне співвідношення	33,33	44,44	16,66	5,55	99,6
Середній ШДК- +128,4°					

вою рідкістю (табл. 5). Слід зазначити, що при зовнішньому огляді кістки з крайніми варіантами, як збільшеного так і зменшеного кута торсії, виглядали нормальними. Рентгенографія кісток, виконана в 5 подібних випадках, також не виявила патології. Із цього можна зробити висновок, що у випадку збільшення або зменшення кута торсії навіть при істотній відмінності від середньої величини не потребують хірургічної корекції, якщо вони не супроводжуються клінічними симптомами патології. Шийково-діафізарний кут склав у середньому +125,22°, у тому числі лівий +126,1°, правий +124,5° (табл. 2, 4). Середній ШДК кісток юнаків склав

+128,4° (табл. 6), тобто наші спостереження свідчать, що величина ШДК зменшується. Результати наших вимірів сухих кісток жителів Поділля не виявили істотних відмінностей від величин, кутів торсії й ШДК відомих нам з літератури.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Для позначення положення площини шийки стегнової кістки стосовно фронтальної площини, найбільш вдалим визначенням є "кут торсії", анте- або ретро-.

2. За нашими спостереженнями середній кут анте-торсії становить +11,89°, у тому числі, лівої стегнової кістки - +13,1°, правої стегнової кістки +10,9°. Середній кут антеторсії підлітків й юнаків становить - +14,6°.

3. За нашими спостереженнями середній ШДК становить 125,22°, у тому числі, лівих - +126,1°, правих - +124,5°. Середній ШДК підлітків й юнаків - +128,4°.

4. Таким чином, наші спостереження не виявили істотних відмінностей кутів проксимального кінця стегнової кістки жителів центральної України в порівнянні з такими в спостереженнями авторів далекого зарубіжжя.

5. Найбільш типовий варіант, що зустрічається в наших дослідженнях - кут торсії - (43,45%) у діапазоні від +6° до +15°, кут ШДК - (34,1%) у діапазоні від +120° до +129°. Середній кут ШДК юнаків і підлітків склав +128,4°.

Перспективою нашої роботи являється використання отриманих даних анатомічних досліджень для планування корегуючих остеотомій й ендопротезування кульшового суглобу.

Список літератури

- Майко В.М. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных коксартрозом / В.М. Майко // Актуальні проблеми ендопротезування: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13-14 березня. - Вінниця, 2008. - С. 53-56.
- Гайко Г.В. Віддалені результати лікування дисплазії кульшового суглоба у дітей та підлітків / Г.В. Гайко, Л.П. Кукурудза, В.П. Торчинський // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - Т.11, № 1-2. - С.368
- Васюк С.В. Удосконалена технологія двоступінчастого ревізійного ендопротезування кульшового та колінного суглобів із застосуванням цементно-антибіотикових спейсерів / Васюк С.В., Васильчишин Я.М., Васюк В.Л. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2013. - №3. - С. 43-49
- Анатомія человека: В двух томах. Т. 1 / Э.И. Борзяк, Л.И. Волкова, Е.А. Добровольська и др.; Под. ред. М.Р. Сапина. - 3-е изд., стереотипное. - М.: Медицина, 1996. - С. 195 -222
- Анатомія людини : підручник. У 2 т / П.П. Шапаренко, Л. П. Смольський. - К. : Здоров'я. Анатомія людини. Т.2 / П. П. Шапаренко, Л. П. Смольський ; ред. П. П. Шапаренко. - Київ : "Здоров'я", 2005. - С. 150-157
- Hensinger Robert N. / Standartds in pediatric orthopedics. 1986. P. 112-164
- Englemarck O. Normal development of the ossific centers during infancy and childhood. Clinical and roentgenographic and statistical study. ACTA Paediatr Scand 1975. - №33. - P. 1-79
- Куценко Я.Б. Определение угла антеторсии с помощью функциональной сонографии / Я.Б. Куценко, А.Я. Вовченко, В.М. Майко // ультразвукова та функціональна діагностика в ангіології: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 15-16 жовтня. - К., 2006. - С. 35-36
- Коваль Д.Е., О точном измерении шеечно-диафизарного угла, угла отклонения и "двугранного угла отклонения" шейки бедренной кости / Коваль Д.Е., Куценко Я.Б. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1963. - №12.- С. 60-74.

Бойнюк А.Л., Жук П.М., Тихолаз В.А., Бабун Д.В.

К ВОПРОСУ О ВЕЛИЧИНАХ ШЕЕЧНО-ДИАФИЗАРНОГО УГЛА И УГЛА ТОРСИИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ, ПОЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИЗМЕРЕНИЙ НА 232 БЕДРЕННЫХ КОСТЯХ ИЗ МУЗЕЯ ВНМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА КАФЕДРЫ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА

Резюме. Разработана методика и проведены измерения угла торсии и шеечно-диафизарного угла на 214 бедренных костях взрослых и 18 костях подростков- юношей, жителей Подольского региона. В результате измерения установлено, что угол торсии колеблется от +39° до -21° и составляет в среднем - +11,89°, а также ШДУ колеблется от +104° до +142° и в среднем составляет +125,22°.

Ключевые слова: сухие бедренные кости, угол торсии, антеторсии, ретроторсии, шеечно-диафизарный угол.

Boynyuk A.L., Zhuk P.M., Tiholaz V.A., Babun D.V.

BY THE QUESTION OF THE MAGNITUDE NECK-SHAFT ANGLE AND THE ANGLE OF TORSO OF THE FEMUR, SHOWING A MEASUREMENT RESULT BY 232 OF THE FEMUR FROM THE MUSEUM NAMED N.I. PIROGOV VNMU DEPARTMENT OF HUMAN ANATOMY

Summary. The technique is developed and the angle of torsion and neck-shaft angle on the thighs of 214 adults and 18 bones of teen boys, residents Podillia region is measured. As a result, measurements reveal that torsion angle ranges from +39° to -21° and averages - +11,89°, and ND angle ranges from +104° to +142° and averages +125,22°.

Key words: dry femur, angle torsion, ante torsion, retro torsion, neck- diaphyseal angle.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2014 р.

Бойнюк Андрій Леонідович - аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 063 307-93-00

Жук Петро Михайлович - д. мед. н. професор кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 713-83-93

Тихолаз Віталій Олександрович - к. мед. н., доцент кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 063 318-85-16

Бабун Дмитро Валентинович - аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 995-14-44; Babis@ukr.net

© Козловський Ю.К.

УДК: 378.147:614.88

Козловський Ю.К.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СУЧАСНІ МЕТОДИ НАВЧАННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. Проводити навчання в умовах клініки не легко. Пацієнт повинен бути впевнений що він захищений і особа яка навчається не допустить помилки. Було проведено аналіз літературних даних по практичному навчанню анестезіології та інтенсивної терапії. Професійних обмежень практично не існує під час навчання на новітніх симуляторах. Результативність і успіх симуляційних занять залежить від відповідної підготовки, детального відпрацювання сценарію, точного визначення цілей навчання і роль для кожного учасника. Симуляційне навчання допомагає при стресових, критичних ситуаціях, коли крім теоретичних і практичних знань потрібна швидка, вірна оцінка ситуації та прийняття правильних рішень.

Ключові слова: професійне навчання, симуляція, уміння.

Вступ

Відповідно до Декларації з медичної освіти, прийнятої 39-ю Всесвітньою медичною асамблеєю в Мадриді, жовтень 1987 року, "медична освіта є процес безперервного навчання, що починається з моменту вступу на медичний факультет і закінчується після припинення лікувальної практики". Освіта в охороні здоров'я вирішує завдання своєчасної підготовки нових фахівців відповідно до вимог охорони здоров'я, впровадження новітніх досягнень медичної науки в повсякденну практику, підтримання кваліфікації фахівця на сучасному рівні, адаптації медичного персоналу до змін в області медичних знань, умов роботи, розвитку творчого потенціалу особистості, планомірного підвищення компетентності медичного персоналу, компенсації недоліків отриманої освіти. Основний тягар медичної освіти падає на вищу школу - підготовка лікарів, їх навчання та створення умов оволодіння практичними навичками, розвиток клінічного мислення, створення бажання і звички до постійного прагнення підвищення рівня знань і умінь.

Разом з тим пацієнти очікують, що в період лікування в клінічній лікарні отримають найкращу медичну допомогу. Але біля досвідчених лікарів і медсестер в лікарнях працюють особи, які навчаються, помилкові дії яких можуть призвести до ускладнень. Проводити на-

вчання в умовах клініки не легко. Пацієнт повинен бути впевнений що він захищений і особа яка навчається не допустить помилки. Враховуючи вище викладене було визначено за мету дослідити сучасні, безпечні методи навчання інтенсивної терапії.

Матеріали та методи

Було проведено аналіз літературних даних по практичному навчанню анестезіології та інтенсивної терапії на терені західної Європи та північної Америки. Професійних обмежень практично не існує під час навчання на новітніх симуляторах. Причини помилкових дій в період симуляційних занять і їх результати можна відкрити і ґрунтовно обговорити без проблем, не остерегаючись звинувачення і судового переслідування.

Медична симуляція є навчальною стратегією, пов'язаною з концепцією Абрахама Флехнера, американського реформатора медичної освіти, який в перших роках 20 ст. звертав увагу, що "студент повинен навчатись перш за все через дію, а не спостерегаючи, слухаючи і запам'ятовуючи". Варто згадати, що 2400 років тому китайський філософ Конфуцій виказав подібний погляд в мудрості: "Розкажи мені і я забуду. Покажи мені і я запам'ятаю. Дозволь мені зробити і я зрозумію."

Симуляція стала застосовуватись в медичних ус-

тановах в другій половині 20 ст., після отримання значного досвіду в процесі навчання пілотів. Протягом багатьох років, пілоти проходили навчання і практику моделювання льотної майстерності та технічного управління в конкретних надзвичайних ситуаціях, таких як загоряння двигуна. Дослідження показали, що більша частина аварій в авіації були пов'язані з недостатніми технічними навичками екіпажів по ефективному застосуванню можливих ресурсів. Цивільна авіація є одним з багатьох складних динамічних світів, до яких неодноразово прирівнювали анестезіологію та інтенсивну терапію.

Інтерес до безпечного навчання з поліпшення допомоги пацієнту після зупинки серця приходить в 1950-ті роки. В цей час анестезіолог - реаніматолог, доктор медичних наук Пітер Сафар розробив нову техніку штучної вентиляції рот до рота. Науковець Сафар співпрацював також з анестезіологом, доктором медичних наук Бьєрн Лінд і з виробником іграшок Asmund C. Laerdal, що дало змогу створити симулятор "Resusci Anne". Як доказ важливості закритого масажу серця, Пітер Сафар порадив Laerdal додати внутрішній пружинний механізм, що дозволило навчати в умовах близьких до реальних. Цей тренажер і тепер використовується як основний для засвоєння навичок в реаніматології.

Зазвичай більшість медичних навчальних закладів в північній Америці і Європі мають сучасні симуляційні відділення. Новітні інтерактивні симулятори це натуральних розмірів манекени, укомплектовані механічними, пневматичними та електронними системами, завдяки яким складають враження живих людей. Симулятори "живуть" реалізуючи комп'ютерну програму через інструктора, який проводить заняття.

Можливості симуляції життєвих функцій є дуже широкими. Відповідно до ситуації симулятори можуть бути "притомними", на що вказують відкриті очі, рухи повік і реакція зіниць на світло. Можуть також відповідати на задане питання, або стогнати, кашляти, блювати чи задихатись. В інших випадках "втрачають свідомість" або "вмирають". Симулятори дихають, що підтверджується рухами грудної клітини і прослуховується альвеолярне дихання над легеньми. Також є суттєвими прояви функціонування системи кровообігу: прослуховуються тони серця, відчувається пульс як на сонних артеріях так і на периферичних. Ще більше життєвих функцій симулятора можна спостерігати на моніторі: ЕКГ, артеріальний тиск, насичення гемоглобіну киснем, кінцево-видиху-

вана концентрація двоокису вуглецю, та інші показники моніторингу. Симулятори також мають фармакологічне програмування, завдяки якому розпізнають подані в вену ліки і їх дозу, реагують відповідно до характеристик даного препарату. Введення ліків не показаних або в невідповідній дозі може призвести до "смерті" симулятора.

Результативність і успіх симуляційних занять залежить від відповідної підготовки, детального відпрацювання сценарію, точного визначення цілей навчання і роль для кожного учасника. Також потрібно подбати про безпечні умови навчання.

Результати. Обговорення

Симуляційні заняття містять в собі три важливі складові: 1. Введення в суть теми. 2. Симуляція, проведена відповідно попередньо визначеному сценарію, в якому зазвичай приймає участь колектив з 2-х або 3-х осіб. 3. Підведення підсумків - ключова частина заняття, яка триває в 2-3 рази довше ніж симуляція. В цей час учасники аналізують результати проведених дій, оцінюють їх коректність і успішність. Деякі елементи навчання спостерігають на екрані, попередньо записані на відео, епізоди симуляції.

У багатьох європейських лікарнях є принцип, що нові працівники допускаються до лікування пацієнтів після того, як покажуть свої професійні уміння на симуляторах. Навчання на симуляторах повинні також передувати впровадження до клінічної практики нових, складних медичних процедур з високою загрозою ризику ускладнень. Симуляція застосовується під час навчань, метою яких є відпрацювання методів колективної співпраці в операційних залах. Симуляційне навчання допомагає при стресових, критичних ситуаціях, коли крім теоретичних і практичних знань потрібна швидка, вірна оцінка ситуації та прийняття правильних рішень.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Симуляцію потрібно сприймати, як нове результативне знаряддя навчання та лабораторія безпечної і якісної праці в медичній професії.

2. Симуляція не є заміником клінічного досвіду, а тільки його доповненням.

Впровадження інтерактивного симуляційного навчання для студентів, інтернів та слухачів післядипломного факультету суттєво покращить якість знань та умінь.

Список літератури

- A comprehensive medical simulation education curriculum for emergency medicine residents / E.S. Binstad, R.M. Walls, B.A. White [et al.] // *Annals of Emergency medicine*. - 2007. - Vol. 49(4). - P. 496 - 503.
- Bould M.D. Review article: New directions in medical education related to anesthesiology and perioperative medicine / M.D. Bould, V.N. Naik, S.J. Hamstra [et al.] // *Canadian Journal of Anesthesia*. - 2012. - Vol. 59(2). - P. 45 - 51.
- Datta R. Simulation and its role in medical education / R. Datta, K.K. Upadhyay, C.N. Jaideep // *Medical Journal Armed Forces India*. - 2012. - Vol. 68 (2). - P. 167 - 172.
- Fatimah L. Simulation-based learning: Just like the real thing / L. Fatimah // *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. - 2010. - Vol. 3(4). - P. 348 - 352.
- Simulation-based training in anesthesia crisis resource management (ACRM): A decade of experience / D. Gaba, S.K. Howard, K.J. Fish [et al.] // *Simulation and Gaming*. - 2001. - Vol. 32 (2). -

P. 175 - 193.
Standards for simulation in anaesthesia:

Creating confidence in the tools / D.
Cumin, J.M. Weller, K. Henderson, A.F.

Merry // British Journal of Anesthesia.
- 2010. - Vol. 105 (1). - P. 45 - 51.

Козловский Ю.К.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. Проводить обучение в условиях клиники нелегко. Пациент должен быть уверен что он защищен и лицо, которое учится не допустит ошибки. Был проведен анализ литературных данных по практическому обучению анестезиологии и интенсивной терапии. Профессиональных ограничений практически не существует во время учебы на новейших симуляторах. Результативность и успех симуляционных занятий зависит от соответствующей подготовки, детальной отработки сценария, точного определения целей обучения и роль для каждого участника. Обучение на симуляторах помогает при стрессовых, критических ситуациях, когда помимо теоретических и практических знаний нужна быстрая, верная оценка ситуации и принятие правильных решений.

Ключевые слова: профессиональное обучение, симуляция, умения.

Kozlovskiy Y.K.

MODERN METHODS OF TEACHING INTENSIVE CARE

Summary. It is difficult to teach under the conditions of a clinic. A patient should be sure that he/she is protected and a person who studies will not make a mistake. There are practically no professional limitations while studying with the newest simulators. The effectiveness and success of simulation classes depends on appropriate training, detailed practicing of the scenario, accurate determination of the training objective and role for each participant. Some training elements, previously recorded simulation episodes, can be observed on the Introduction of the interactive simulation training for students, interns and learners of the postgraduate faculty will considerably improve the quality of knowledge and skills.

Key words: professional training, simulation, skills.

Стаття надійшла до редакції 29.05. 2014 р.

Козловський Юрій Казимирович - к. мед. н., асистент курсу анестезіології та інтенсивної терапії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 096 466-85-90

© Саволук С.І.

УДК: 614.23: 617

Саволук С.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПРИНЦИПИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ ІННОВАЦІЙНОГО НАВЧАЛЬНО-ІНФОРМАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ

Резюме. Здійснюється аналіз існуючих в сучасних умовах методологічних та технічних можливостей для якісної трансформації традиційних навчальних засобів інформаційно-комунікаційними методами в прогресивні освітні технології, що дозволять підвищити ефективність та результативність медичної освіти згідно вимог та запитів сучасності та суспільства.

Ключові слова: навчальні методи, технології комунікації, інформаційний простір.

Вступ

На теперішній час надзвичайно важливим є вміння викладача медичного ВНЗ раціонально поєднувати класичні традиції навчання з сучасними освітніми технологіями, включаючи Болонську систему, Інтернет-технології, контролюючи та тренінгові електронні програми, започатковуючи багатовекторність педагогічної основи [Морозова, 2010]. Актуальним є об'єднання різних методів та стилів навчання залежно від підготовки інтерна та компетентності викладача, що істотно змінює його роль, який стає консультантом з постійним підвищенням власної творчої активності і кваліфікації стосовно впровадження нововведень та інновацій [Афанасьєв, Ромашова, 2010].

Зростає усвідомлення потреби нового бачення застосування інформаційно-комунікаційних технологій для навчання вимагає врахування сучасних вимог та майбутніх тенденцій щодо практичних навичок і вмінь, професійної компетентності фахівців [Козловський,

2011]. Традиційні методи навчання (лекційний курс, семінарські заняття з розбором теми, проведення практичних занять з розбором тематичних хворих та їх історій хвороб, клінічний обхід та планові огляди хворих в профільних відділеннях, ургентне чергування, робота в перев'язочній - чистій, гнійній, робота в кабінетах функціональної діагностики, розбір лікарських призначень та маніпуляцій, присутність на операції та коментування її етапів, асистенція, самостійне виконання окремих етапів та втручань, перегляд та розбір архіву фотоматеріалів та відеофільмів, рентгенограм, тощо) повинні активно поєднуватися з використанням сучасних технологій: мультимедійних систем навчання, комп'ютерних програм, дистанційного навчання, використання електронних підручників [Матвієнко, 2010].

Мета - оцінка існуючих можливостей щодо організації, планування, контролю та зростання ефективності самостійної роботи на додипломному та післядиплом-

ному рівні в сучасних умовах формування інноваційного освітньо-інформаційного навчального простору.

Матеріали та методи

Розвиток інформаційних технологій дозволяє розробляти моделі віртуальних середовищ для підготовки спеціалістів шляхом побудови структурованої навчальної мережі для забезпечення підтримки, інтеграції та зростання ефективності навчальних процесів, студентської та викладацької наукової діяльності та презентацію досягнень в зовнішніх мережах.

Створення освітнього порталу та впровадження електронного контенту формує умови для розвитку інноваційного освітнього середовища з використанням спеціалізованого комплексу програмно-апаратних засобів і впровадження в практику дистанційної форми навчання. І в цьому контексті домінуючого значення набувають електронні засоби навчання, впровадження яких починається з роботи на комп'ютерах в аудиторії і закінчується розгалуженою системою дистанційного навчання.

Кожен фахівець для реалізації певного поставленого перед ним завдання, змодельованої ситуації, програми чи практичного тренінгу повинен мати такий простір для навчання, в якому доступний весь необхідний для роботи матеріал у будь-який момент часу (on-line режим), що можливо в віртуальному інформаційному просторі та середовищі (Surginet). Це дозволяє користувачу (студенту, інтерну, курсанту, магістранту, аспіранту, клінічному ординатору, викладачу) постійно рухатись цілеспрямовано вперед по розділам навчальної програми, не втрачаючи набутих раніше знань, навиків та вмінь, не зосереджуючись виключно на відтворенні засвоєного матеріалу, реалізуючи принцип індивідуалізації, що передбачає можливість персональної роботи на основі вихідного рівня здібностей, набутих вмінь та навичок.

Результати. Обговорення

Університетська база знань формується на основі сукупних знань викладацького складу з презентацією в вигляді електронних носіїв - підручники, монографії, дистанційні курси очного та заочного навчання, методичного забезпечення лекцій, семінарів, практичних та лабораторних занять, позааудиторної самостійної підготовки, електронної бази програмної та додаткової літератури, рефератів, збірників матеріалів науково-практичних конференцій з коментаріями та їх дискусійним обговоренням, протоколів та стандартів за спеціальністю, постійно оновлюючими базами тестових завдань для ліцензійного та практично-орієнтованого іспитів, які й створять інформаційну складову мережі поряд із потужним бібліотечним ресурсним фондом, що включає електронний репозитарій наукових праць співробітників та науковців інших закладів, бібліотеку наукової літератури, електронний каталог видань та інтернет-посилань.

Простий та зручний, швидкий і захищений доступ користувачів після реєстрації в мережі для постійного

контролю статистики відвідування, стіна відгуків та пропозицій для системного оновлення баз даних та налаштування інтерфейсів користувачів, віддалений доступ до ресурсів без прив'язки робочого місця, командне продовження раніше розпочатої та збереженої роботи на власному захищеному акаунті - головні переваги ресурсної бази та принципів інтенсифікації навчання, коли є різні варіанти презентації матеріалу на основі інтерактивних методів.

Для викладацького складу - проекція системи персональних кабінетів для підготовки лекційних курсів, практичних та лабораторних занять, семінарів, підсумкових заліків, списків основної та допоміжної програмної літератури з гіперпосиланням та переліком тем для самопідготовки та написання рефератів, власної електронної бази першоджерел, відеоматеріалів, збірників матеріалів наукових конференцій із власними коментарями та зауваженнями, самопублікації власних наукових матеріалів в електронному репозитарії, користування засобами обліку знань (модулі, відомості, журнали побіжних оцінок та перездачі), ведення викладацької документації (планування роботи, контроль її виконання), створення віртуальної дошки пошани, поєднуючи навчальний процес з дослідницьким.

Для студентів - це реалізація принципу диференціації, оскільки є можливість вибору необхідних варіантів навчальних завдань в залежності від складності, кількості, послідовності відповідно до вихідного рівня знань та вмінь: проекція індивідуальної навчальної картки для контролю за навчанням та успішністю, компонування методичних та навчальних матеріалів, баз тестів по дисципліні та іспиту, об'єднання в віртуальні групи в межах роботи студентських наукових товариств, впливаючи на його ефективну роботу, дискутуючи програми їх роботи та розробляти власні наукові проекти. Можливості створення віртуальних команд для виконання поставлених функціональних задач, віртуальні наукові дискусійні групи, форуми, інтернет-конференції в режимах реального часу, що створить передумови до активізації сумісної дослідницької діяльності викладачів та студентів і побіжним контролем за її виконанням. Зменшення часових термінів навчальної підготовки та зростання показників її успішності, враховуючи попередню систематизацію матеріалу, вже знайдені джерела основної та допоміжної літератури, викладені відеоматеріали із зауваженнями та коментаріями профільних фахівців.

З метою створення умов для підвищення якості навчально-методичної та науково-педагогічної діяльності та подальшого професійного зростання співробітників і всіх категорій осіб, що навчаються, має бути забезпечений вільний доступ до мережі Internet, до міжнародних бібліографічних баз повнотекстових наукових публікацій медико-біологічного профілю (Medline, EMBASE, CINAHL, PASCAL, BOISIS, PubMed, ClinicalTrials.gov, Scopus, BioMedCentral, Pro Quest, Кокрейнівський центральний реєстр контрольованих досліджень), через

бібліотеки OvidSP, набуття навиків роботи в наукометричних інформаційних системах Science Index, Google Scholar, Index Copernicus, PИHЦ.

Перспективним при вивченні хірургічних дисциплін є створення електронних підручників, зміст яких складається з текстової програми, ситуаційних задач і тестів, що дозволяє самостійно контролювати опанування навчальним матеріалом. Компактність та зручність використання на жорстких дисках полегшує пошук необхідної інформації за ключовими словами та є довідковим матеріалом. Електронні видання формуються у вигляді логічно зв'язаних інформаційних блоків, які у вигляді алгоритму відображають різні методи обстеження, етапи операції та індивідуалізацію лікувального процесу.

Впровадження мультимедійного супроводу лекційного курсу дозволяє програмно поєднувати текстове та візуальне зображення (фотознімки, діаграми, графіки, малюнки з комп'ютерною анімацією). Тому лекційний матеріал здобуває візуальну динамічність, переконливість та емоційність, що реалізує наочну інтерпретацію понять, процесів, законів, об'єктів за допомогою їх

знакових моделей.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Обладнання модернізованих лекційних аудиторій аудіосистемами та відеосистемами, IP-камерами з дистанційним керуванням, мультимедійних комплексів, стаціонарних та мобільних мікрофонів, підключення до мережі Інтернет, інтерактивних панелей викладача, сенсорних керуючих пристроїв дозволить реалізувати інноваційні методики телепатичної та дистанційної освіти на основі телемедичних телекомунікаційних систем, дозволить успішно доповнити традиційні форми навчального процесу та забезпечити підвищення якості, зручності та престижності навчання.

Потребують подальшого розвитку технічні можливості для здійснення контакту в режимі on-line під час лекцій та практичних занять з будь-яким учбовим закладом країни та світу, участі в міжнародних конференціях чи симпозіумах, спостереження за ходом операцій у відомих закордонних клініках.

Список літератури

- | | | |
|--|--|--|
| Інформаційні технології в навчальному процесі / М. Афанасьєв, Я. Ромашова // Вища школа. - 2010. - № 10. - С. 49-62. | Педагогіка і психологія. - 2010. - № 2 (67). - С. 88 - 96. | : Знання, 2011. - 463 с. |
| Інформаційна освіта: теоретико-методологічні підходи / О. В. Матвієнко // | Комп'ютерна техніка та інформаційні технології / Козловський А. В., Панишин Ю. М., Погріщук Б. В. - К. | Про доцільність інтеграції освітніх IT-спеціальностей в єдине класифікаційне поле / Т. Морозова // Вища школа. - 2010. - № 11. - С. 26 - 36. |

Саволук С.И.

ПРИНЦИПЫ И ТЕХНОЛОГИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ ИННОВАЦИОННОГО ОБУЧАЮЩЕ-ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА

Резюме. *Анализируются существующие в современных условиях методологические и технические возможности для качественной трансформации традиционных обучающих средств информационно-коммуникационными методами в прогрессивные технологии образования, что позволит повысить эффективность и результативность медицинского образования в соответствии с требованиями и запросами современности и общества.*

Ключевые слова: *методы обучения, технологии коммуникации, информационное пространство.*

Savoluk S.I.

PRINCIPLES AND TECHNOLOGY INDEPENDENT WORK IN MODERN CONDITIONS INNOVATIVE EDUCATIONAL AND INFORMATIONAL SPACE

Summary. *The existing conditions in modern methodological and technical capabilities for qualitative transformation of traditional teaching methods, information and communication methods in advanced educational technologies, those will improve the efficiency and effectiveness of medical education according to the requirements and demands of modern society are analyzed.*

Key words: *teaching methods, communication technology, informational space.*

Стаття надійшла до редакції 12.06. 2014 р.

Саволук Сергій Іванович - доктор медичних наук, доцент кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 67-07-15; savoluk@meta.ua

© Пилипонова В.В.

УДК: 37.016:616:378.096:616.31:378.4 (61)

Пилипонова В.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МЕТОДИ ПРОФІЛІЗАЦІЇ ВИКЛАДАННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ НА СТОМАТОЛОГІЧНОМУ ФАКУЛЬТЕТІ ВНМУ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

Резюме. *У роботі висвітлені основні принципи нових методик навчального процесу, що впроваджуються на кафедрі патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова для підвищення якості підготовки студентів стоматологічного факультету.*

Ключові слова: *теоретична підготовка, вдосконалення, клінічне орієнтування викладання, рейтинговий контроль, самостійна робота студентів.*

У вищій медичній освіті України на сьогодні одним з пріоритетних питань є забезпечення високо рівня підготовки фахівців, здатних на рівні державних вимог державних стандартів в якості освіти виконувати професійні обов'язки, що задовольнятиме існуючий ринок праці. В цьому сенсі підвищення рівня саме теоретичної підготовки студентів є найактуальнішою проблемою. Без успішного її вирішення неможливо суттєво поліпшити якість підготовки лікаря. Провідну роль у вирішенні цього питання відіграє патофізіологія. Вона, з одного боку, завершує цикл фундаментальних наук, з іншого, по суті являючи собою, за висловом І.П. Павлова, теорією медицини, є своєрідними вхідними воротами до клініки. Належна фундаментальна підготовка майбутнього фахівця забезпечує не тільки успішне засвоєння практичних навичок обстеження хворого, а і глибоке розрішення їх суті, а значить, правильну оцінку клінічного значення результатів обстеження.

Зрозуміло, що набуті у закладі вищої освіти знання й уміння - це лише той фундамент, на якому кожний окремо й самостійно зводитиме храм індивідуальної професійної майстерності, храм, який буде розбудовуватись впродовж усього життя за умови творчого й постійного пошуку та застосовування нових знань і творення їх у навички та вміння.

Успішне вирішення головної задачі - підвищення якості підготовки спеціалістів - неможливе без постійного вдосконалення організації навчального процесу і застосовування нових форм і методів викладання.

Для викладання патофізіології студентам стоматологічного факультету колективом кафедри розроблена робоча програма, де чітко представлені по кожній темі основні питання профілізації предмету - особливості етіології та патогенезу патологічних процесів в тканинах ротової порожнини та зубо-щелепного апарату, їх тісний зв'язок з порушенням інших систем організму. Найбільш важливими є: особливості спектру етіологічних факторів, що викликають захворювання органів ротової порожнини; розкриття проблеми "місцевого" і "загального" в стоматології; патогенна дія факторів зовнішнього середовища та розвиток стоматологічної патології; вивчення поширених форм та типів передачі спадкових хвороб в стоматології; особливості запальної реакції в щелепно-лицьовій області; зміни функцій слинних залоз і стану слизової оболонки ротової порожнини при гарячці; особливості змін в ротовій порожнині при патології ШКТ, патології системи крові, надзвичайно актуальними є роль алергії, порушень кислотно-основного стану, обміну речовин в патогенезі стоматологічних захворювань тощо.

З перших днів вивчення патофізіології за рахунок профілізації викладання предмету у студентів-стоматологів створюється стійка мотивація необхідності глибокого засвоєння патофізіологічних знань.

Чільне місце в теоретичній підготовці студентів стоматологічного факультету посідає лекція (як відомо, в підручнику особливості виникнення, розвитку та клінічні прояви стоматологічної патології не висвітленні). Саме лекція покликана озброїти студентів знаннями методологічних основ даної науки, познайомити їх з основними етапами становлення та розвитку теоретичних концепцій і, нарешті, тільки на лекції студент може сформулювати чітке уявлення про сучасний стан тієї чи іншої патології. Значущість лекції з часом не знижується, а навпаки - зростає, що пов'язано з постійно зростаючим темпом розвитку медичної науки. За цим розвитком не може встигнути створення та видання нових підручників, монографій тощо. Висвітлення програмного матеріалу на лекції носить, як правило, проблемний характер. Це формує у студента професійний кругозір, розвиває його можливості до творчого аналітичного мислення, направляє на пошук самостійних шляхів розкриття невіршених або дискусійних питань.

Проблемну ситуацію ми намагаємось відтворювати й при проведенні практичних занять. Наприклад, при вивченні теми "Патологія крові" студенти отримують дві тварини: одна-інтактна, друга - з певною патологією крові. На основі проведених у обох тварин гематологічних досліджень студенти самостійно виявляють тварину з патологією, роблять відповідні висновки, пояснюють патологію механізми її розвитку, вплив на можливий розвиток патології зубо-щелепної області. Безумовно, таке проведення практичного заняття збільшує зацікавленість студентів до більш поглибленого вивчення предмета.

Позитивної оцінки, на нашу думку, заслуговує і така форма при проведенні практичних занять у майбутніх лікарів-стоматологів як вирішення клінічно орієнтованих ситуаційних задач. Вони вчать студентів самостійно аналізувати представлені дані, логічно розкривати складні механізми розвитку патологічних процесів, оцінювати різні показники порушених функцій організму, запам'ятовувати їх, що сприяє закріпленню навчального матеріалу. Розв'язання ситуаційних задач створює додаткові мотивації до систематичного навчання, а тому і поліпшує підготовку студентів. Правильно, цікаво складена ситуаційна задача відіграє велике значення і в подальшій їх лікарській практиці.

На лекціях і на практичних заняттях широко застосовується різноманітні наочні засоби, що поліпшує якість викладання дисципліни і покращує сприйняття, розуміння ті запам'ятовування складних питань. Одним з таких методів є використання навчальних фільмів, складених викладачами кафедри спільно зі студентами. Інтерес останніх до відеопродукції високий і обумовлений інформативністю матеріалу. Навчальні фільми відзняті з найбільш актуальних і складних для засвоєння тем.

Широко використовуються в навчальному процесі оригінальні таблиці, створені студентами під керівницт-

вом викладача, графічні схеми, що дозволяють систематизувати матеріал, встановлювати причинно-наслідкові зв'язки в розвитку па толочного процесу, знаходити головну ланку патогенезу. У подальшому це буде сприяти розробленню правильного патогенетичного лікування, ефективних методів профілактики. На лекціях широко використовується мультимедійна презентація.

Наочність, що використовується на кафедрі при викладанні дисципліни, активує увагу студентів, поліпшує розуміння складних процесів, а не просто їх зазубрювання, активує їх розумову діяльність покращує засвоєння, активує їх розумову діяльність, покращує засвоєння та забезпечення отриманих знань.

Допомагають студентам-стоматологам у вивченні предмета розроблені викладачами кафедри навчально-методичні посібники, що складаються з 7 частин (до кожного змістового модульного контролю) та включають актуальність теми, загальну мету та конкретні цілі кожного заняття, перелік теоретичних питань, які студент повинен підготувати до практичного заняття, протокол проведення лабораторної роботи, перелік тестових завдань з баз даних "Крок-1" за останні 7 років. До кожної теми практичного заняття є 10 - 20 клінічно орієнтованих ситуаційних задач різного рівня складності. Опанування цих матеріалів дозволяє краще підготуватися до практичного заняття та провести самоконтроль. Використовуючи матеріали для самопідготовки, студенти вчаться обґрунтовувати свої твердження чітко, грамотно, логічно викладати свої думки, знаходити найкращі варіанти вирішення ситуаційних задач.

У роботі сучасного освітнього простору велике зна-

чення мають електронні ресурси. Нашим університетом створений сайт, де на сторінці кафедри патофізіології розташована вся необхідна для студентів навчальна інформація. Однією з форм самостійної роботи є дослідницька робота студентів. Зацікавленість предметом призводить до того, що з кожним роком все більше студентів стоматологічного факультету починає працювати в студентському науковому гуртку кафедри. Вони самостійно обирають тему реферативної доповіді, готують таблиці, графіки, схеми, мультимедійний супровід, проводять експериментальні дослідження, готують доповіді на щорічну вузівську підсумкову студентську конференцію.

Застосовані на кафедрі патофізіології методи роботи з студентами стоматологічного факультету дають позитивні результати. Про це свідчить підвищення з кожним роком їх успішності з нашої дисципліни, зокрема в плані складання студентами ліцензійного іспиту "Крок-1" (студенти стоматологічного факультету найкращі знання виявляють з патофізіології порівняно з іншими дисциплінами). Це, безумовно свідчить про відповідне ставлення студентів до вивчення предмета та якості роботи викладачів кафедри.

Всі методи навчання, що застосовуються кафедрою патофізіології направлені на головне наше завдання, які вони зможуть в повному обсязі застосовувати на клінічних кафедрах і в подальшій їх професійній діяльності. Саме комплексний підхід до викладання дисципліни може забезпечити якісну підготовку майбутніх фахівців - лікарів-стоматологів відповідно до загальнодержавних та європейських і міжнародних стандартів медичної освіти.

Список літератури

- Волосовець О. П. Зміст форм організаційної роботи студента у вищих медичних навчальних закладах IV рівня акредитації / О. П. Волосовець, І. С. Вітенко // Медична освіта. - 2004. - № 1. - С. 5 - 8.
- Преподавание патологической физиологии на современном этапе развития высшего медицинского образования / В. Н. Ельский, Л. П. Линчевская С. В. Зяблицев [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т.15. - № 3, ч. 2 (59). - С. 263 - 265.
- Можливості впровадження кредитно-модульної системи організації навчання у вищих навчальних закладах України / О. О. Бекас, Г. В. Даценко, О. М. Шаповал, С. В. Прокопенко // Biomedical and biosocial anthropology. - 2005. - № 4. - P.60 - 63.
- Медична освіта в Україні / Ю. В. Поляченко, В. Г. Передерій, О. П. Волосовець [та ін.]. - Київ : "Книга плюс", 2005. - 384 с.
- Удосконалення самостійної роботи студентів - важлива складова в реалізації галузевого державного стандарту медичної освіти / Г. В. Дзяк, Т. О. Перцева, Г. В. Горбунова, Н. В. Ліхолетова // Медична освіта. - 2004. - № 1. - С. 15 - 16.

Пилипонова В.В.

МЕТОДИ ПРОФИЛИЗАЦИИ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ ВНМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

Резюме. В работе освещены основные принципы методик учебного процесса, которые внедряются на кафедре патофизиологии ВНМУ имени Н.И. Пирогова для повышения качества подготовки студентов стоматологического факультета.

Ключевые слова: теоретическая подготовка, совершенствование, клиническое ориентирование преподавания, рейтинговый контроль, самостоятельная работа студентов.

Piliponova V.V.

THE METHODS OF PATHOPHYSIOLOGY TEACHING PROFILING AT THE STOMATOLOGICAL FACULTY OF THE VINNYTSYA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER PIROGOV

Summary. In the article the main principles of the new methods of the learning process are thrown light on and which are implemented at the Department of Pathophysiology of the VNMU PM to improve the quality of the stomatological students' preparation.

Key words: theoretical preparation, improving, clinical orientated teaching, rating control, self-study of the students.

Стаття надійшла до редакції 16.06. 2014 р.

Пилипонова Вікторія Володимирівна - к. мед.н., доцент кафедри патофізіології ВНМУ імені М.І. Пирогова; Piliponova1977@mail.ru

© Майко О.В.

УДК: 61:37.016-057.87-054.6

Майко О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ АНГЛОМОВНИМ СТУДЕНТАМ

Резюме. *Наводиться позитивний досвід викладання внутрішньої медицини англійською мовою іноземним студентам стоматологічного факультету. Пропонується використовувати комплексну систему контролю знань для об'єктивного оцінювання студентів. Цей підхід дозволяє контролювати усі рівні засвоєння знань студентом.*

Ключові слова: *викладання, внутрішня медицина, англomовні студенти.*

Підготовка іноземних фахівців має суттєве значення, оскільки характеризує якість вищої освіти в Україні. Одним із пріоритетних напрямків роботи ВНМУ ім. М.І.Пирогова є навчання іноземних студентів з викладанням англійською мовою. Зростаючий попит на навчання у ВНЗ України зумовлений поєднанням багатьох чинників, серед яких можна відзначити високий рівень якості освіти, її доступність у порівнянні із багатьма європейськими країнами, а також зручне географічне розташування та оптимальні кліматичні умови, що сприяє швидкій адаптації студента. Зростання контингенту іноземних студентів у вищих навчальних медичних закладах України висуває нові вимоги до якості їх підготовки. З метою оптимізації навчального процесу проведено кропітку роботу по підготовці фахівців-викладачів із достатнім володінням англійської мови, створено та видано велику кількість методичних посібників із різних галузей медичної сфери, поповнено бібліотечний фонд англomовною літературою. Проте існують певні проблеми у підготовці іноземних студентів. Серед них слід згадати "мовний" бар'єр, який певною мірою ускладнює проведення збору анамнезу та інтерпретації результатів додаткових методів обстеження. Неоднорідність груп іноземних студентів, де навчаються представники різних культурних та релігійних традицій із різними політичними поглядами та менталітетом, проявляється в поведінці на заняттях та ускладнює навчальний процес. Певні труднощі у сприйнятті матеріалу зумовлені недостатнім рівнем мотивації студента-іноземця. Поясненням цього можуть бути особливості особистості викладача, вибір викладачем форм та методів навчання, а також підвищена самооцінка студента, пріоритети у житті і здатність до сприйняття інформації, що певною мірою обумовлена особливостями пам'яті студента. Саме тому вирішальним у роботі із іноземними студентами є створення оптимальних моделей викладання, які забезпечать підвищення рівня засвоєння матеріалу та зацікавленість студента у вивченні дисципліни.

На кафедрі Внутрішньої медицини медичного факультету №2 викладання англійською мовою проводиться з 2007 року. Іноземні студенти опановують наступні розділи медицини: пропедевтику внутрішніх хвороб, внутрішню медицину, основи клінічної медицини та лабораторну діагностику. На кафедрі навчаються ан-

глomовні студенти стоматологічного та фармацевтичного факультетів. Зазвичай, викладач розпочинає заняття із формулювання цілей, які допоможуть кращому засвоєнню знань, знайомить студентів із актуальністю даної теми, особливу увагу приділяючи розповсюдженості захворювання у країнах проживання більшості студентів та порівнюючи із статистикою по Україні. По можливості, привертає увагу студентів до історичних аспектів вивчення даної проблеми. На нашу думку, це сприяє підвищенню інтересу до теми заняття. Наступним є проведення термінологічного диктанту, де пропонується дати визначення основним медичним поняттям у відповідності до тематики заняття або вибрати серед кількох схожих за звучанням термінів той, який повною мірою відображає сутність симптомів чи синдромів. Як альтернативу термінологічному диктанту кафедра пропонує використовувати тести перевірки початкового рівня знань студентів, які демонструють перший, т.зв., розпізнавальний рівень засвоєння знань. Для оцінювання використовується 5-ти бальна система, відповідно до якої найвищий бал характеризує абсолютно правильні відповіді на усі запропоновані запитання.

Наступним етапом проведення заняття є brief-опитування по темі. При цьому викладач відзначає фішками відповідного кольору (червоні) найбільш активних студентів, які дають правильні відповіді. Опитування дозволяє викладачеві оцінити рівень підготовки окремих студентів. Це так званий другий або репродуктивний рівень знань. Наступним є розбір клінічних ситуаційних завдань. Зазвичай це ґрунтовні витяги із історії хвороби тематичних хворих, які містять усю необхідну інформацію для постановки попереднього діагнозу. Студентам пропонується від 5 до 10 хвилин, щоб сформулювати діагноз хвороби та розробити план обстеження та лікування. За наявності великої кількості студентів, викладач формує 2 групи, які повинні працювати колективно над вирішенням поставленого завдання. Робота в малих групах дозволяє викладачу оцінити знання студентів, які вони демонструють у процесі обговорення клінічного випадку. Студенти доручають своєму представнику відповісти на поставлені питання. Викладач уважно вислуховує відповідь, після чого вносить корективи у розбір матеріалу. При успішному вирішенні ситуаційного завдання викладач відзначає усіх учасників

обговорення заохочувальними фішками. Наступним є обговорення стратегії лікування, яку доповідає один із представників студентів. Розв'язання ситуаційних задач демонструє наступний рівень засвоєння знань-рівень професійних вмій. На практичних заняттях із демонстрацією хворого англомовним студентам є необхідність попереднього обговорення клінічного випадку відповідно до теми заняття у навчальній кімнаті з наступною роботою біля ліжка хворого. Така методика дозволяє мінімізувати труднощі, пов'язані із т.зв. мовним бар'єром, адже студент проводить огляд пацієнта після того, як отримує усю необхідну інформацію про хворого від викладача, полегшує проведення збору анамнезу та сприйняття інформації, яку перекладає викладач, дає можливість приділити більше часу опануванню техніки виконання прийомів обстеження пацієнта. Звичайно, це покладає додаткові обов'язки на викладача із підготовки повної інформації про тематичного хворого та стисло викладення її студентам.

Завершується розбір даного клінічного випадку ознайомленням із листком призначення пацієнта у стаціонарі. Викладач обґрунтовує доцільність використання лікарських препаратів, знайомить студентів із новими досягненнями в галузі лікування даного захворювання. Наприкінці заняття підраховується кількість заохочувальних фішок, що впливає на остаточний результат оцінювання успішності. Запропонована нами методика ви-

користання різних методів оцінювання знань дозволяє враховувати психологічні аспекти особистості студента: труднощі у спілкуванні, наприклад, долаються використанням письмових методів опитування, як тестового контролю так і термінологічного диктанту, brief-опитування та розбір клінічних випадків дозволяє оцінити обсяг знань по даній темі у кожного окремого студента. На наш погляд, використання різних методик оцінювання знань студентів дозволяє уникнути суб'єктивного ставлення та найбільш об'єктивно оцінити знання студента.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Викладання внутрішньої медицини англомовним студентам-іноземцям передбачає використання комплексної системи контролю знань, що дозволяє мінімізувати вірогідність випадкового вибору правильної відповіді, яка зустрічається при проведенні тестового контролю.

2. Оцінки, отримані студентом на практичному занятті із використанням комплексного підходу до контролю знань, досить адекватно відображають знання предмету.

Проведення розбору клінічних випадків допомагає систематизувати отримані знання та формує клінічне мислення у студента.

Список літератури

Методология преподавания клинических дисциплин в системе непрерывного медицинского образования / [Казаков В. Н., Талалаенко А. Н., Каменецкий М. С. и др.]. - Донецк, 2001. - 72 с.

Ковальчук Л. Я. Основні тенденції розвитку світової вищої школи. Впровадження сучасних технологій в навчальний процес Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського: досягнення і перспективи / Ковальчук Л. Я. // Нові технології навчання в медичному

вищому навчальному закладі: тези доп. навч.-метод. конф. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. - С. 3 - 12.

Милерян В. Т. Методические основы подготовки и проведения учебных занятий в медицинских вузах : метод. пособие. - К. : Хрещатик, 1998. - 68 с.

Про форми контролю знань студентів / А. О. Ватченко, М. М. Тимофеев, В. М. Сакович, Т. Д. Цикова // Сучасні проблеми підготовки фахівців у вищих медичних та фармацевтичних закладах освіти I - IV рівнів ак-

редитації МОЗ України : матеріали доповідей науково методичної конференції, (Тернопіль, 29 вер. - 1 жовт. 1999. - Київ - Тернопіль, - 1999. - С. 183 - 184.

Фесенко В. П. Деякі питання мовної підготовки іноземних студентів для вивчення клінічних дисциплін / Фесенко В. П., Бабеліч О. К., Бутирський О. Г. / Проблеми підготовки медичних та фармацевтичних кадрів в Україні : матеріали доп. наук.-метод. конф. - Київ-Дніпропетровськ, 2001. - С. 254 - 255.

Maiko E.V.

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ АНГЛОЯЗЫЧНЫМ СТУДЕНТАМ

Резюме. Мы приводим позитивный опыт преподавания внутренней медицины на английском языке иностранным студентам стоматологического факультета. Предлагаем использовать комплексную систему контроля знаний для объективного оценивания студентов. Этот подход позволяет контролировать усвоение знаний студентом на всех уровнях.

Ключевые слова: преподавание, внутренняя медицина, англоязычные студенты.

Maiko O.V.

EXPERIENCE OF TEACHING INTERNAL MEDICINE ENGLISH-SPEAKING STUDENTS

Summary. We provide a positive experience of teaching internal medicine in English to foreign students of the faculty of dentistry. We offer you to use complex knowledge control system for an objective evaluation of students. This approach allows us to control the assimilation of knowledge by the student at all levels.

Key words: teaching, internal medicine, English-speaking students.

Стаття надійшла до редакції 20.06. 2014 р.

Maiko Olena V'yacheslavivna - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; olenamaiko14@mail.ru

© Очерedyкo O.M., Гaлaчeнкo O.O.

УДК: 614.2: 577.4-02

Очерedyкo O.M., Гaлaчeнкo O.O.***

*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи, **кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000)

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ТРИВАЛІСТЬ ПЕРЕБУВАННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНОМУ СТАЦІОНАРІ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

Резюме. Когортним дизайном обстежено 1122 пацієнтів, госпіталізованих в кардіологічне відділення м. Вінниці (протягом 2006-2008 рр.) з приводу вперше в житті встановленого гострого інфаркту міокарда. Мета дослідження полягала у вивченні впливу реабілітаційної програми (РП) на тривалість перебування в стаціонарі. Аналітичний фрейм базувався на моделі пропорційного ризику Кокса з основною тестовою статистикою χ^2 -квадрат. Діагностичні критерії включення склалися із рубрик МКХ-10 I21.0-I21.3, I21.4, I21.9, I22. Встановлено, що призначення РП збільшувало середню тривалість госпітального періоду в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на 12%, проте ефект РП виявився на межі достовірності ($p=0,071$). Ймовірно, застосування кардіореабілітаційних заходів підвищує рівень прихильності пацієнтів до продовження лікування, зокрема, внаслідок сприйняття його як більш ефективного.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, реабілітація, тривалість стаціонарного лікування, прихильність до лікування.

Вступ

У найрозвиненіших країнах світу щороку відзначається скорочення захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань на 2,5-3%. Таких результатів вдалося досягти завдяки впровадженню комплексних програм, які включають профілактичні заходи й реабілітацію [Аронов, 2007; Савченко, 2009; Brandi et al., 2004; Warner, 2012]. Нині беззаперечно доведена ефективність реабілітаційних програм (РП) після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). При цьому відмічені сприятливе співвідношення вартість/ефект і рівень безпеки фізичних тренувань (1 фатальний випадок на 49565 людино-годин фізичних тренувань). Так, в США використання програм кардіореабілітації дозволяє заощадити від 2193 до 28193 доларів на рік життя одного пацієнта [Adams et al., 2006; Warner, 2012]. Однак, провідною проблемою РП є невідповідність між доведеною клінічною ефективністю і низьким відсотком участі пацієнтів. Доведено, що нон-комплаєнс у хворих після ГІМ асоціюється зі збільшенням смертності та частоти госпіталізації [Jacevicius et al., 2008; Kinjo et al., 2007; Kulkarni et al., 2006]. В свою чергу, прихильність до відновного лікування залежить від багатьох чинників як клінічних, так і соціально-економічних.

У нашому дослідженні можливість призначення повної чи двокомпонентної РП пов'язувалась із пацієнтським комплаєнсом, що є наріжною проблемою сучасної медичної практики. Тривалість РП під час стаціонарного лікування формувалась пасивно відповідно до клінічних показів. Втім, існує перспектива активного впливу РП на продовження лікування завдяки комплаєнсу хворого і його мотивації. Оскільки прихильність до лікування це складова ефективності РП, вбачалось доцільним проаналізувати її детальніше, виключивши при цьому вплив окремих ключових факторів (вік, стать, характер зайнятості, важкість стану пацієнта на момент госпіталізації, наявність патологічного зубця Q, локалі-

зація інфаркту, важкість супутньої патології за індексом коморбідності). Особливістю даних і, відповідно моделі, є відсутність правого та лівого цензурування. Наявність такого зв'язку слід враховувати при оцінці ефекту РП, що цілковито ігнорується вітчизняними та зарубіжними дослідниками. Мета роботи - розкрити неоднозначний зв'язок між призначенням РП та тривалістю перебування у стаціонарі пацієнтів з ГІМ.

Матеріали та методи

Суцільним методом вивчений масив 1122 хворих, вперше в житті госпіталізованих з приводу ГІМ в кардіологічне відділення м. Вінниці протягом 2006-2008 років. Діагноз та ускладнення ГІМ охоплювали наступні рубрики МКХ-10 - I20.0; I21.0-I21.4; I21.9; I22; I23.0-6; I23.8; I24.1; I44-I49; I50.1. Врахована також локалізація ГІМ, що визначалась за класичними правилами [Brandi et al., 2004].

Супутня патологія оцінена відповідно індексу коморбідності Чарлсона [Charlson et al., 1987].

Призначення РП здійснювалось в кількох варіантах. По-перше, пацієнти перебували у стаціонарі різний час, від 5 до 35 днів. Близько половини з них по 20-й день включно (медіана), тому ретроспективно ми виділили короткостроковий варіант (до 20 днів) і довгостроковий (понад 20 днів) призначення РП. Це суттєво з точки зору закріплення реабілітаційних навиків пацієнта і комплаєнсу. Зокрема, передбачається регулярніше дотримання складових кардіореабілітаційної програми пацієнтом і після виписки. По-друге, ми розділили основну когорту пацієнтів за інтенсивністю РП. Перша - включала всі елементи (медикаментозне лікування, антисклеротична дієта, фізичні тренування, психологічна корекція, навчальні програми), друга спрощена - складалась лише з апріорно самостійних методів, що дозволяють знизити кардіоваскулярну смертність та покращити пе-

ребіг ГІМ - фізичної активності і фармації [Савченко, 2009; Ueno, 2009; Warner, 2012]. Доцільність такого розподілу зумовлена більшою зручністю для пацієнта та економічно менш затратним проведенням "урізаної" програми. Комбінації цих варіантів зумовили чотири когорти втручання за умов стаціонару: *Перша* - охоплювала пацієнтів з призначенням повної РП понад 20 днів; *Друга* - хворі, які проходили двокомпонентну РП з тривалістю понад 20 днів; *Третя* включала пацієнтів з повною РП терміном до 20 днів; *Четверта* - інфарктні хворі з двокомпонентною РП, що тривала до 20 днів.

Контрольна когорта складалась з пацієнтів, яких лікували за стандартним протоколом. З метою валідації співставлень виділяли вставлені когорти: з тривалістю перебування в стаціонарі до 20 днів включно та з тривалістю перебування в стаціонарі понад 20 днів. Обсяги когорт представлені в табл. 1.

Для тестування гіпотези нами обраний найбільш гнучкий семи-параметричний підхід на основі моделі пропорційного ризику Кокса, яка передбачає:

$$\lambda(t|\mathbf{X}) = \lambda_0(t) \cdot h(\mathbf{X}),$$

де $\lambda(t|\mathbf{X})_i$ - вірогідність виписки пацієнта i в момент часу t з вектором ковариат \mathbf{X} ; $\lambda_0(t)$ - базова функція ризику і $h(\mathbf{X})$ - позитивна функція від ковариат \mathbf{X} .

Моделю передбачає однакову базову вірогідність виписки для всіх пацієнтів. Параметри оцінок ефектів факторів містяться в $h(\mathbf{X}) = h(\beta, \mathbf{X})$. Традиційно позитивність $h(\beta, \mathbf{X})$ забезпечується $h(\mathbf{X}) = e^{\beta \mathbf{X}}$ з вектором регресійних коефіцієнтів β . За цією моделлю ковариати незалежно і мультиплікативно видозмінюють базову вірогідність відповідно до їхнього впливу на динаміку покращення стану хворого. Головна ідея моделі полягає у сегрегації часового ефекту в базовій вірогідності і впливу факторів на індивідуальну вірогідність виписки зі стаціонару в експоненційному виразі в $h(\mathbf{X})$. Фактично, це означає, що співвідношення вірогідностей виписки двох пацієнтів i та j (відносний ризик RR) в момент часу t залежить лише від їх індивідуальних характеристик у формі пропорційної константи $e^{\beta(\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j)}$ і не пов'язане із часом. В якості ковариат ми обрали фактори змішування, що потенційно найбільш впливові на тривалість перебування у стаціонарі, а саме: вік, стать, характер зайнятості, важкість стану пацієнта на момент госпіталізації, наявність патологічного зубця Q, локалізація інфаркту, важкість супутньої патології за індексом Чарлсона.

Обчислення здійснені в середовищі статистичної аналітичної системи SASv.9.13, процедура PHREG.

Результати. Обговорення

Оцінки ефектів факторів на терміни перебування хворих з ГІМ у спеціалізованому стаціонарі наведені в таблиці 2. Суттєвими щодо модифікації тривалості госпітального періоду виявилися "важкість стану при госпіталізації" та "позитивний зубець Q". Так, кожна наступна градація важкості стану - середній, важкий, дуже важ-

Таблиця 1. Обсяги когорт спостереження.

Групи	T	I	Когорти	Обсяг	Всього
Експериментальні	++	++	Перша	44	380
	++	+	Друга	107	
	+	++	Третя	69	
	+	+	Четверта	160	
Контрольні	++		Перша	366	742
	+		Друга	376	

Примітки: T (++) - понад 20 днів; T (+) - до 20 днів включно; I (++) - повна РП; I (+) - двокомпонентна РП.

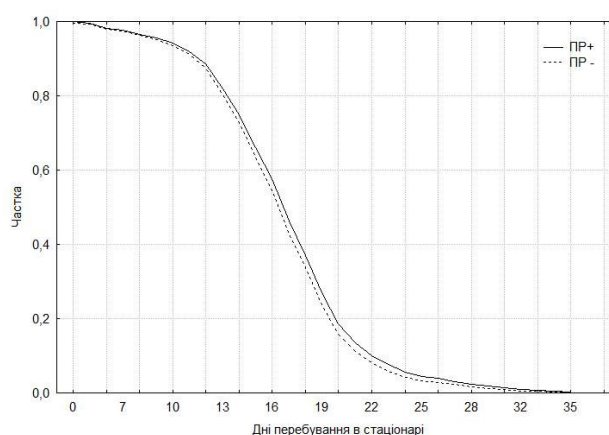


Рис. 1. Розподіли часток пацієнтів, які продовжували лікування за днями перебування у стаціонарі в залежності від призначення РП.

кий - достовірно ($p=0,001$) збільшувала середній час лікування на 23% ($RR=1,23$), наявність патологічного зубця Q ($p<0,0001$) - на 39% ($RR=1,39$). Однак ефект, який нас найбільше цікавить, а саме, призначення РП, виявився на межі достовірності ($p=0,071$) і є позитивним ($\beta=0,116$). Тобто РП дійсно збільшувала середню тривалість перебування у стаціонарі на $100 \cdot (1 - e^{-0,116}) = 12\%$.

Для більш детального опису виявленої закономірності, позаяк остання є важливою, проаналізовано динаміку розподілу часток пацієнтів, що продовжували лікування, за днями перебування у стаціонарі в залежності від призначення РП (рис. 1). Виявилось, що криві фактично співпадають з невеликим переважанням часток (інертнішою динамікою виписування пацієнтів) у разі дотримання РП.

Проте достовірність різниць кривих стає очевидною після вирівнювання на ковариати (табл. 2). Динаміка розподілів часток пацієнтів, які продовжували лікування, за днями перебування у стаціонарі в залежності від застосування РП після вирівнювання на ковариати зображена на рис. 2. Очевидно, що у разі дотримання РП пацієнти були більш вмотивовані на продовження лікування, ймовірно, внаслідок сприйняття його як більш ефективного.

Таким чином, кардіореабілітаційні заходи дійсно збільшували середню тривалість перебування у спец-

Таблиця 2. Оцінки ефектів факторів на терміни перебування у стаціонарі.

Фактори	Градації	β	m	χ^2	p	RR
Вік	Роки	-0,005	0,004	2,19	0,139	1,00
Стать	Ж	-0,065	0,071	0,84	0,361	0,94
Зайнятість (проти безробітний)	Пенсіонер	-0,033	0,141	0,05	0,818	0,97
	Робочий	-0,220	0,140	2,47	0,116	0,80
	Керівник	-0,328	0,177	3,46	0,063	0,72
	Працівник культури, освіти, медицини	-0,093	0,184	0,26	0,613	0,91
	Службовець, інженер	-0,010	0,187	0,00	0,959	0,99
	Приватний підприємець	-0,401	0,244	2,71	0,100	0,67
Важкість стану	(1/2/3)	-0,208	0,061	11,69	0,001	1,23
Зубець Q	0/1	-0,331	0,078	18,02	<,0001	1,39
Локалізація (проти циркулярного)	Передній	-0,040	0,191	0,04	0,836	0,96
	Задній	-0,068	0,190	0,13	0,722	0,94
	Боковий	-0,035	0,245	0,02	0,886	0,97
	Верхівка	-0,276	0,336	0,68	0,411	0,76
	Передньобоківий	-0,132	0,202	0,42	0,515	0,88
	Задньобоківий	-0,054	0,212	0,07	0,799	0,95
	Септальний	0,125	0,268	0,22	0,641	1,13
Індекс Чарлсона (проти значень, що перевищують 4)	0	-0,176	0,124	2,03	0,154	0,84
	1-2	-0,103	0,096	1,16	0,283	0,90
	3-4	-0,021	0,106	0,04	0,839	0,98
РП		0,116	0,064	3,26	0,071	1,12

Примітка. Кількість ступенів свободи для кожної градації = 1

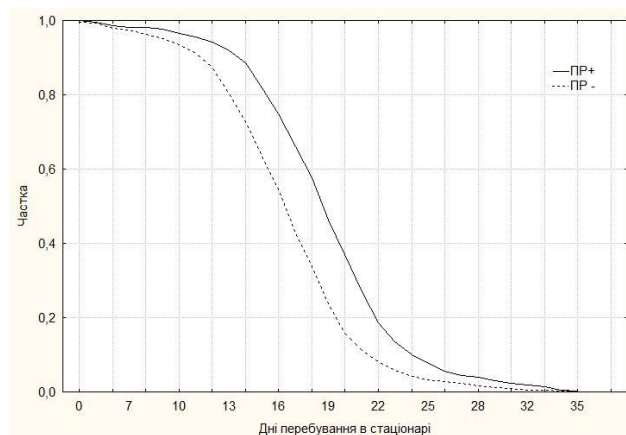


Рис. 2. Розподіли часток пацієнтів, які продовжували лікування за днями перебування у стаціонарі після вирівнювання на ковариати.

іалізованому стаціонарі пацієнтів з ГІМ на 12%. Однак цей ефект виявився на межі достовірності ($p=0,071$). Він також був завуальований змішаними клінічними та анамнестичними факторами. Можливо, ефект набрав би суттєвості при вирівнюванні і на інші ковариати.

Резюмуючи зазначимо, що можливість активної модуляції термінів перебування у стаціонарі шляхом призначенням РП слід враховувати при оцінці ефек-

тивності кардіореабілітації, що, як правило, нехтується вітчизняними та зарубіжними дослідниками.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Фактор "важкість стану на момент госпіталізації" з градацією (середній, важкий, дуже важкий) достовірно ($p=0,001$) збільшував середній час госпітального етапу в пацієнтів з ГІМ на 23% ($RR=1,23$).

2. Наявність патологічного зубця Q найбільш суттєво впливала на середню тривалість перебування інфарктних хворих у стаціонарі ($RR=1,39$), достовірно подовжуючи її на 39% ($p<0,0001$).

3. Призначення РП пролонгує середній період стаціонарного лікування пацієнтів у кардіологічному відділенні на 12%, однак цей ефект виявився на межі достовірності ($p=0,071$). На нашу думку, реабілітаційні заходи сприяли підвищенню рівня комплаєнтності пацієнтів з ГІМ.

Перспективи подальших розробок знаходяться у площині індивідуалізації РП, залученні нових методик, розширенні показань до їх призначення. Це дозволить ширше та ефективніше застосовувати можливості відновної медицини. Лише участь пацієнтів в кардіологічній реабілітації підвищує тривалу прихильність пацієнтів до модифікації способу життя.

Список літератури

- Аронов Д. М. Кардиореабілітація больних ИБС: рецепт для России / Д. М. Аронов // Лечащий врач. - 2007. - № 3. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: URL: <http://www.lvrach.ru/2007/03/4534873/> - Назва з екрана.
- Савченко В. И. Кардиореабілітація пацієнтів с ішемічної болізнью серця / В. И. Савченко // Практическая ангіология. - 2009. - № 6 (2). - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: URL: <http://angiology.com.ua/article/246.html> - Назва з екрана.
- A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales [et al.] // J. Chronic. Dis. - 1987. - Vol. 40 (5). - P. 373 - 383.
- A new paradigm for postcardiac event resistance exercise guidelines / J. Adams, M. J. Cline, M. Hubbard [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2006. - Vol. 97. - № 2. - P. 281 - 286.
- Aashish S. Contractor Cardiac Rehabilitation after Myocardial Infarction / S. Aashish // Supplement to JAPI. - 2011 - Vol. 59. - P. 51 - 55.
- Cardiac Rehabilitation After Myocardial Infarction in the Community / J. Witt Brandt, J. Jacobsen Steven, S. A. Weston [et al.] // J. of the Am. Coll. of Cardiol. - 2004. - Vol. 44 (5). - P. 987 - 996.
- Exercise Training and Cardiac Rehabilitation in Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease / C. J. Lavie, R. J. Thomas, R. W. Squires [et al.] // Mayo Clinic Proc. - 2009. - Vol. 84. - P. 373 - 383.
- Jackevicius C. A. Prevalence, predictors and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction / C. A. Jackevicius, P. Li, J. V. Tu // Circ. - 2008. - Vol. 117. - P. 1028 - 1036.
- Long-Term adherence with cardiovascular drug regimens / S. P. Kulkarni, K. P., Alexander, B. Lytle [et al.] // Am. Heart J. - 2006. - Vol. 151, № 1. - P. 185 - 191.
- Mampuya Warner M. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview / Warner M. Mampuya // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. - 2012. - Vol. 2, №1. - P. 38 - 49.
- Mortality and adherence to pharmacotherapy after acute myocardial infarction / M. Kinjo, K. Kinjo, I. Iwata [et al.] // JAMA. - 2007. - Vol. 297. - P. 1877 - 1878.
- Ueno A. Cardiac rehabilitation and artificial heart devices / A. Ueno, Y. Tomizawa // J. Artif. Organs. - 2009. - Vol. 12. - № 2. - P. 90 - 97.

Очередыко А.Н., Галаченко А.А.**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ СТАЦИОНАРЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

Резюме. Когортным дизайном обследовано 1122 пациента госпитализированных, по поводу впервые в жизни возникшего острого инфаркта миокарда, в кардиологическое отделение г. Винницы на протяжении 2006-2008 гг. Цель исследования состояла в изучении влияния реабилитационной программы (РП) на продолжительность пребывания стационаре. Аналитический фрейм базировался на модели пропорционального риска Кокса с основной тестовой статистикой хи-квадрат. Диагностические критерии включения состояли из рубрик МКБ-10 I21.0-I21.3, I21.4, I21.9, I22. Доказано, что применение РП удлиняло среднюю продолжительность госпитального этапа у пациентов с острым инфарктом миокарда на 12%, однако эффект РП оказался на границе достоверности ($p=0,071$). Возможно, назначение кардиореабилитационных мероприятий повышает уровень приверженности пациентов к продолжению лечения, в частности, в результате восприятия его как более эффективного.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реабилитация, продолжительность стационарного лечения, приверженность к лечению.

Очередыко О.М., Галаченко О.О.**EVALUATION OF THE INFLUENCE OF REHABILITATION PROGRAM ON DURATION OF STAYING IN SPECIALIZED DEPARTMENT OF THE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Summary. Cohort of 1122 patients with acute myocardial infarction the first in their life was hospitalized to Vinnitsya cardiological department between years 2006-2008. The goal was to evaluate the influence of rehabilitation program on duration of staying. Clinical variables of patients were measured. Data analysis exploited Cox proportional hazard modeling. Diagnoses consist of ICD-10 codes I21.0-I21.3, I21.4, I21.9, I22. It appeared that administration of the program indeed lengthen the average duration of staying of the patients with acute myocardial infarction by 12%. Nevertheless, the effect of administration happened to be of marginal significance ($p=0,071$). It is likely that patients, who were involved in program, were growing their interest in treatment accomplishment, as seeing it more effective.

Key words: acute myocardial infarction, rehabilitation, in-patient treatment, compliance.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2014 р.

Очередыко Александр Миколайович - д. мед. н., профессор, завідувач кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; ocheredko@yachoo.com

Галаченко Александр Александрович - к. мед. н., доцент кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; o.galachenko@gmail.com

© Марункевич Я.Ю.

УДК: 616.895.87

Марункевич Я.Ю.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра психіатрії та наркології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОСОБЛИВОСТІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ З СУПУТНЬОЮ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Резюме. При дослідженні якості життя 325 чоловіків, хворих на параноїдну шизофренію з різними варіантами соматичної коморбідності за допомогою шкал якості життя ВООЗ КЖ-26 та ВООЗ КЖ-СМ було виявлено, що на етапі екзацерації

захворювання якість життя хворих є низькою і значуще не відрізняється у різних групах соматичної коморбідності. На етапах купірування гострої психотичної симптоматики та формування ремісії якість життя хворих покращується, однак динаміка її є нерівномірною у хворих з різними варіантами соматичної коморбідності. Найгірша якість життя на етапі купірування гострої психотичної симптоматики виявлена у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла після дебюту шизофренії, а на етапі формування ремісії - у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла до дебюту шизофренії. Закономірності динаміки якості життя співпадають із закономірностями динаміки психопатологічної симптоматики, а результати їх дослідження можуть використовуватися для оцінки лікувального та реабілітаційного потенціалу.

Ключові слова: шизофренія, якість життя, коморбідна соматична патологія.

Вступ

Соціалізація та соціальна адаптація хворих на шизофренію являє собою надзвичайно складне і важливе завдання. Глибокі патологічні зміни, що супроводжують розвиток шизофренічного процесу, призводять до порушення соціальних стосунків та інтеграції хворого у суспільство. Враховуючи відсутність єдиної теорії та етіопатогенного лікування шизофренії, особливого значення набувають задачі ресоціалізації та соціальної адаптації шизофренії [Мовина, 2005; Султанов, 2005; Митрофанова, 2008]. Однак до сьогодні цим питанням не приділяється належної уваги, що утруднює розробку відповідних заходів з соціальної реабілітації та адаптації [Незнанов, Вид, 2004; Мухаметшина, 2009; Смашна, 2012].

У зв'язку зі зміною парадигми надання психіатричної допомоги і переходом від патерналістської моделі відносин лікаря і психічно хворого до партнерської, яка передбачає обов'язкове урахування самооцінки хворим власного стану і ефективності лікувально-реабілітаційних заходів, особливої актуальності набувають дослідження питань якості життя хворих на шизофренію як інтегральної характеристики фізичного, психологічного, соціального та емоційного стану індивіда [Гурович и др., 2004; Софронов и др., 2012]. У хворих з коморбідною соматичною патологією ці питання є особливо складними та важливими, оскільки наявність супутніх соматичних захворювань має як прямий вплив на соціально-медичні особливості пацієнтів, так і опосередкований через трансформацію клінічної картини основного захворювання.

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей якості життя хворих на шизофренію з різними варіантами соматичної коморбідності.

Матеріали та методи

Нами було проведено дослідження якості життя 325 чоловіків, які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній психоневрологічній лікарні протягом 2011-2014 років з діагнозом "параноїдна шизофренія" відповідно до критеріїв МКХ-10. З урахуванням клінічних даних і дослідження анамнезу всі хворі були розділені на три групи: без коморбідної соматичної патології (чисельністю 105 чоловік), з коморбідною соматичною патологією, що виникла до дебюту шизофренії (110 чоловік) і з коморбідною соматичною патологією, що виникла після дебюту шизофренії (110 осіб). Середній вік хворих склав 37,9±9,5 років, середній стаж захворювання - 14,4±8,5 років. Групи були спільномір-

ними за стажем захворювання. Якість життя вивчалася за допомогою короткого опитувальника Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (WHOQOL-BREF) та спеціалізованого опитувальника для оцінки якості життя хворих на шизофренію ВОЗ КЖ-СМ [Козловский, Масловский, 2011].

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою непараметричних методів: тесту Манна-Уїтні, методу рангових кореляцій Спірмена.

Результати. Обговорення

На етапі екзацерації шизофренії усі досліджені групи хворих виявили низький рівень якості життя; при цьому значущі розбіжності між ними були відсутні. Так, середні показники якості життя за сферою фізичного здоров'я у хворих без коморбідної соматичної патології склали 43,3±15,4 балів (тут і далі для сфер 1 - 4 наводяться результати, приведені до стандартної 100-бальної шкали відповідно до рекомендацій ВООЗ), за сферою психологічної якості життя - 26,6±17,7 балів, за сферою соціальної якості життя - 15,2±24,2 балів, за сферою оточення - 31,5±11,7 балів, у хворих з коморбідною патологією, що виникла до дебюту шизофренії - відповідно 44,0±14,7 балів, 26,4±17,3 балів, 15,0±22,8 бали та 31,6±13,3 балів, у хворих з коморбідною патологією, що виникла після дебюту шизофренії - відповідно 43,0±15,3 балів, 26,4±18,6 балів, 15,3±23,5 балів та 31,4±12,5 балів. Середній показник за кластером "Позитивні емоції" у хворих без коморбідної соматичної патології на етапі екзацерації захворювання склав 7,8±3,6 балів, "Пізнавальні функції" - 10,4±4,7 балів, "Негативні емоції" - 8,2±4,8 балів, "Здатність до виконання повсякденних справ" - 9,0±4,3 балів, "Працездатність" - 7,8±3,8 балів, "Особисті відносини" - 8,9±3,3 балів, "Практична соціальна підтримка" - 6,2±4,0 балів, "Можливості для відпочинку і розваг та їхнє використання" - 7,6±4,1 балів, "Емоційна адекватність" - 12,8±5,7 балів, "Орієнтування в собі та оточуючій реальності" - 16,0±5,1 балів, "Переживання, пов'язані із спілкуванням" - 10,6±5,2 балів, "Самоконтроль та відволікання від неприємних переживань" - 13,0±5,2 балів, "Самодопомога та психопрофілактика" - 16,0±5,0 балів. У хворих, у яких коморбідна патологія виникла до дебюту шизофренії, показники за кластерами склали відповідно 7,8±3,5 балів, 10,4±4,8 балів, 8,1±4,7 балів, 8,9±4,3 балів, 8,1±4,7 балів, 9,0±3,4 балів, 6,2±4,1 балів, 7,7±4,1 балів, 12,9±5,8 балів, 16,1±5,2 балів, 10,6±4,9 балів, 13,0±5,2 та 15,8±5,1 балів. У хворих, у

яких коморбідна патологія виникла після дебюту шизофренії, показники склали відповідно 7,7±3,6 балів, 10,4±4,7 балів, 8,1±4,8 балів, 8,9±4,4 балів, 7,9±3,8 балів, 9,0±3,5 балів, 6,2±4,1 балів, 7,7±4,1 балів, 12,9±5,7 балів, 16,0±5,1 балів, 10,7±5,3 балів, 13,1±5,4 та 16,1±5,1 балів. Ці закономірності узгоджуються з даними, одержаними нами при аналізі клінічних особливостей шизофренії на етапі екзацерації, зокрема, щодо відсутності значущих розбіжностей у виразності основної симптоматики захворювання.

Натомість, на етапі купірування гострої психотичної симптоматики виявляються значущі розбіжності у оцінках якості життя хворих з різними варіантами соматичної коморбідності. Нашими дослідженнями була виявлена значуще більша виразність на цьому етапі у хворих з соматичною коморбідністю (особливо у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла після дебюту шизофренії) депресивних, тривожно-депресивних та астенічних проявів. Закономірним відображенням цих особливостей є оцінка якості життя.

Так, у хворих без коморбідної соматичної патології на етапі купірування гострої психопатологічної симптоматики виявлено зростання показників загальної якості життя за сферами фізичного здоров'я до 58,7±18,7 балів, за сферою психологічної якості життя - до 44,3±19,4 балів, за сферою соціальної якості життя - до 21,5±24,4 балів, за сферою оточення - до 43,0±13,3 балів. При цьому в цій групі спостерігається суттєве зменшення варіабельності показників за сферою психологічної якості життя, що є свідченням стабілізації психічного стану і переходу до більш статичного патерну реагування. Натомість, у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла до дебюту шизофренії, динаміка змін загальної якості життя є суттєво менш вираженою. Так, показник за сферою фізичного здоров'я в цій групі збільшився до 53,0±14,8 балів, за сферою психологічної якості життя - до 37,8±19,7 балів, за сферою соціальної якості життя - до 16,4±20,6 балів, за сферою оточення - до 41,7±14,9 балів; розбіжності значущі ($p < 0,05$) за першими трьома сферами. Подібна динаміка характерна і для хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла після дебюту шизофренії. Так, показник за сферою фізичного здоров'я в цій групі склав 51,2±15,0 балів, за сферою психологічної якості життя - 35,4±21,1 балів, за сферою соціальної якості життя - 16,1±20,8 балів, за сферою оточення - 41,8±13,8 балів. Розбіжності значущі за сферами фізичного здоров'я, психологічної якості життя і соціальної якості життя з хворими без коморбідної соматичної патології ($p < 0,05$), а з хворими хворих, у яких ця патологія виникла до дебюту шизофренії - не значущі.

Аналогічно, середній показник за кластером "Позитивні емоції" у хворих без коморбідної соматичної патології на етапі купірування гострої психотичної симптоматики збільшився до 10,4±5,0 балів, "Пізнавальні функції" - до 10,6±4,9 балів, "Негативні емоції" - до

14,1±3,4 балів, "Здатність до виконання повсякденних справ" - до 9,1±4,2 балів, "Працездатність" - до 10,7±5,5 балів, "Особисті відносини" - до 10,2±3,7 балів, "Практична соціальна підтримка" - до 6,8±4,6 балів, "Можливості для відпочинку і розваг та їхнє використання" - до 11,4±5,0 балів, "Емоційна неадекватність" - до 17,1±5,2 балів, "Орієнтування в собі та оточуючій реальності" - до 16,3±4,8 балів, "Переживання, пов'язані із спілкуванням" - до 12,2±5,2 балів, "Самоконтроль та відволікання від неприємних переживань" - до 14,5±4,8, "Самодопомога та психопрофілактика" - 18,4±5,0 балів. В групі хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла до дебюту шизофренії ці показники склали відповідно 9,1±4,4 балів, 9,4±4,3 балів, 12,2±3,7 балів, 8,4±4,5 балів, 9,1±4,8 балів, 9,5±3,9 балів, 6,3±4,3 балів, 9,9±5,3 балів, 16,0±5,1 балів, 16,6±4,5 балів, 11,1±4,9 балів, 13,4±5,1 та 17,2±5,1 балів, в групі хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла після дебюту шизофренії - відповідно 8,9±4,6 балів, 9,6±4,9 балів, 11,1±4,0 балів, 8,1±3,9 балів, 8,9±5,1 балів, 9,4±3,5 балів, 6,2±4,1 балів, 9,8±5,3 балів, 15,3±5,5 балів, 16,1±4,9 балів, 10,9±5,1 балів, 13,2±5,4 балів та 16,7±5,0 балів.

Значущі розбіжності ($p < 0,05$) виявлені при порівнянні показників між першою та другою групами за кластерами "Позитивні емоції", "Негативні емоції", "Здатність до виконання повсякденних справ", "Працездатність", "Практична соціальна підтримка" та "Можливості для відпочинку і розваг та їхнє використання", а між першою і третьою групами - крім того, за кластерами "Емоційна неадекватність", "Орієнтування в собі та оточуючій реальності", "Переживання, пов'язані із спілкуванням", "Самоконтроль та відволікання від неприємних переживань", "Самодопомога та психопрофілактика", між другою та третьою групами - за кластером "Негативні емоції".

Таким чином, на етапі купірування гострої психотичної симптоматики показники якості життя виявляють тенденцію до покращення, однак, при цьому ця тенденція є нерівномірною у хворих з різними варіантами соматичної коморбідності. Найкраща динаміка і найвищі абсолютні показники якості життя на цьому етапі виявлено у групі хворих без коморбідної соматичної патології. Суттєво гіршими є динаміка та абсолютні показники якості життя у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла до дебюту шизофренії, і найгіршими (близькими до другої групи) - у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла після дебюту шизофренії. Динаміка показників якості життя в цілому відтворює динаміку змін клінічного стану хворих на етапі купірування гострої психотичної симптоматики і є закономірним відображенням більш виражених депресивних, тривожних та астенічних проявів у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виявляються на цьому етапі захворювання.

На етапі формування ремісії відбувається стабілізація психічного стану з формуванням постпсихотичного

патерну психічного функціонування. У наших дослідженнях було показано, що цей процес супроводжується певними відмінностями у хворих з різними варіантами соматичної коморбідності, зокрема, у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла після дебюту шизофренії, відбувається відносно швидка позитивна динаміка тривожно-депресивних проявів, показники яких наближаються до притаманних хворим без коморбідної соматичної патології. Натомість, у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла до дебюту шизофренії, тривожно-депресивні та астеничні прояви характеризуються більшою ригідністю і в цій групі виявлено найгірші показники психічного функціонування. Закономірним відображенням цих тенденцій у психічній сфері є особливості динаміки показників якості життя у хворих з різними варіантами соматичної коморбідності. Загальною тенденцією, притаманною усім дослідженим групам, є поступове покращення показників якості життя на етапі формування ремісії у порівнянні з етапами екзацерації та купірування гострої психотичної симптоматики, однак при цьому динаміка змін показників у групах хворих з різними варіантами соматичної коморбідності є неоднаковою.

На етапі формування ремісії найгіршими показники якості життя є у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла до дебюту шизофренії, а найкращими - у хворих без коморбідної соматичної патології.

Так, у хворих без коморбідної соматичної патології середній показник за сферою фізичного здоров'я на етапі формування ремісії склав $55,5 \pm 16,4$ балів, за сферою психологічної якості життя - $48,0 \pm 19,1$ балів, за сферою соціальної якості життя - $24,2 \pm 29,4$ балів, за сферою оточення - $49,6 \pm 15,6$ балів, у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла до дебюту шизофренії - відповідно $47,1 \pm 15,4$ балів, $38,5 \pm 20,7$ балів, $17,6 \pm 27,3$ балів та $46,8 \pm 15,9$ балів, у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла після дебюту шизофренії - відповідно $54,1 \pm 15,9$ балів, $42,2 \pm 21,7$ балів, $20,3 \pm 28,1$ балів та $46,7 \pm 16,0$ балів. Розбіжності між першою і другою групами значущі за сферами фізичного здоров'я, психологічної якості життя та соціальної якості життя ($p < 0,05$), між першою і третьою групами - за сферою фізичного здоров'я ($p < 0,05$), між другою та третьою групами - за сферою психологічної якості життя ($p < 0,05$).

Відповідно, середній показник за кластером "Позитивні емоції" у хворих без коморбідної соматичної патології на етапі формування ремісії склав $11,3 \pm 4,6$ балів, "Пізнавальні функції" - $11,3 \pm 5,2$ балів, "Негативні емоції" - $14,6 \pm 3,1$ балів, "Здатність до виконання повсякденних справ" - $9,3 \pm 4,2$ балів, "Працездатність" - $11,2 \pm 5,4$ балів, "Особисті відносини" - $10,0 \pm 4,1$ балів, "Практична соціальна підтримка" - $8,1 \pm 5,0$ балів, "Можливості для відпочинку і розваг та їхнє використання" - $12,3 \pm 4,6$ балів, "Емоційна неадекватність" - $18,1 \pm 4,8$ балів, "Орієнтування в собі та оточуючій реальності" - $16,4 \pm 4,7$ балів, "Переживання, пов'язані із спілкуванням" -

$12,6 \pm 5,2$ балів, "Самоконтроль та відволікання від неприємних переживань" - $15,0 \pm 4,9$ балів, за кластером "Самодопомога та психопрофілактика" - $18,7 \pm 5,0$ балів, у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла до дебюту шизофренії - відповідно $9,9 \pm 4,9$ балів, $9,8 \pm 4,9$ балів, $13,5 \pm 3,4$ балів, $8,4 \pm 4,6$ балів, $9,5 \pm 5,3$ балів, $9,2 \pm 4,2$ балів, $7,1 \pm 4,7$ балів, $10,5 \pm 5,3$ балів, $16,8 \pm 4,8$ балів, $16,5 \pm 4,5$ балів, $11,5 \pm 5,0$ балів, $13,9 \pm 5,1$, $17,5 \pm 4,9$ балів, у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла після дебюту шизофренії - відповідно $10,2 \pm 5,1$ балів, $10,5 \pm 4,9$ балів, $13,7 \pm 3,6$ балів, $8,6 \pm 4,6$ балів, $10,0 \pm 5,3$ балів, $9,7 \pm 4,1$ балів, $7,6 \pm 4,8$ балів, $11,1 \pm 4,8$ балів, $16,8 \pm 5,0$ балів, $15,9 \pm 4,8$ балів, $11,6 \pm 5,2$ балів, $14,1 \pm 5,5$ та $17,8 \pm 5,0$ балів.

Значущі розбіжності на цьому етапі виявлені при порівнянні показників якості життя у першій та другій групах за кластерами "Позитивні емоції", "Пізнавальні функції", "Негативні емоції", "Здатність до виконання повсякденних справ", "Працездатність", "Практична соціальна підтримка", "Можливості для відпочинку і розваг та їхнє використання" та "Емоційна неадекватність", першої та третьої груп - за кластером "Емоційна неадекватність".

Таким чином, на етапі формування ремісії відбувається подальше покращення показників якості життя у хворих на шизофренію, однак у хворих з різними варіантами соматичної коморбідності ця динаміка є неоднаковою. Найкращі показники на цьому етапі, як і на попередніх, виявлені у хворих без коморбідної соматичної патології. Натомість, якість життя хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла після дебюту шизофренії, і які мали найгірші показники на етапі купірування гострої психотичної симптоматики, на етапі формування ремісії покращується більш швидкими темпами, і їх показники на цьому етапі є кращими, ніж у хворих, у яких коморбідна соматична патологія виникла до дебюту шизофренії, і наближаються до показників якості життя, притаманних хворим без коморбідної соматичної патології. Виявлені закономірності необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів на етапі формування ремісії у хворих з різними варіантами соматичної коморбідності.

При аналізі особливостей зв'язків між клінічними особливостями та якістю життя у хворих на шизофренію з різними варіантами соматичної коморбідності були виявлені як спільні риси, зокрема, загальна тенденція до зв'язку рівня якості життя з депресивними та тривожними розладами, так і відмінності, що полягають у більш тісному зв'язку якості життя у хворих без коморбідної соматичної патології з когнітивними розладами (особливо на етапі купірування гострої психотичної симптоматики), а у хворих з соматичною коморбідністю - з розладами настрою (переважно на етапі екзацерації захворювання). Ці закономірності у зв'язках виявляються навіть за відсутності розбіжностей у клінічних показниках та показниках якості життя, і можуть бути викорис-

тані для оцінки лікувально-реабілітаційного потенціалу хворих. Для хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла до дебюту шизофренії характерний також тісний зв'язок якості життя з проявами емоційної лабільності, а для хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла після дебюту шизофренії - з депресивними та астеничними розладами.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При дослідженні якості життя хворих на шизофренію з різними варіантами соматичної коморбідності були встановлені важливі закономірності у показниках якості життя на різних етапах захворювання.

2. Хворі без коморбідної соматичної патології вия-

вили найкращі показники якості життя на всіх етапах, тоді як у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла після дебюту шизофренії якість життя була найгіршою на етапі купірування гострої психотичної симптоматики, а у хворих з коморбідною соматичною патологією, що виникла до дебюту шизофренії - на етапі формування ремісії.

3. Виявлено різний характер зв'язків між клінічними особливостями захворювання на шизофренію та показниками загальної якості життя та специфічної якості життя, зумовленої наявністю ендogenous психічного захворювання.

Виявлені закономірності можуть використовуватися для оцінки лікувально-реабілітаційного потенціалу та розробки адресних терапевтичних заходів.

Список літератури

- Гурович И. Я. Психосоциальное лечебно-реабилитационное направление в психиатрии / И. Я. Гурович, Я. А. Сторожакова, А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. - 2004. - № 1 (14). - С. 81 - 86.
- Козловский В. Л. Оценка качества жизни больных шизофренией при проведении поддерживающей терапии (методические рекомендации) / В. Л. Козловский, С. Ю. Масловский. - СПб. : Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева. - 2011. - 22 с.
- Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни (The world health organization quality of life (whoqol) - bref) // The world health organization, Geneva. - 2004. - 6 с.
- Митрофанова О. И. Качество жизни больных шизофренией в разных группах населения (клинико-социальный и тендерный аспекты) : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.01.18 / О. И. Митрофанова. - Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. - М., 2008. - 19 с.
- Мовина Л. Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.01.18 / Л. Г. Мовина. - Московский научно-исследовательский институт психиатрии. - М., 2005. - 24 с.
- Мухаметшина З. Ф. Социальное функционирование и качество жизни больных шизофренией (клинико-социальные и психологические аспекты) : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.01.18 / З. Ф. Мухаметшина. - Московский государственный медико-стоматологический университет. - М., 2009. - 20 с.
- Незнанов Н. Г. Проблема комплаенса в клинической психиатрии / Н. Г. Незнанов, В. Д. Вид // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2004. - № 4 (6). - С. 159 - 162.
- Смашна О. Є. Синдромогенез параноїдної шизофренії, коморбідної з соматичною патологією: автореф. дис. на здобуття уч. ступеня канд. мед. наук : канд. мед. наук: 14.01.16 / О. Є. Смашна. - Укр. науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології. - К., 2012. - 20 с.
- Софронов А. Г. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция / А. Г. Софронов, А. А. Спикина, А. П. Савельев // Социальная и клиническая психиатрия. - 2012. - № 1 (22). - С. 33 - 37.
- Султанов М. Г. Качество жизни и социальное функционирование больных шизофренией с длительными сроками госпитализации (клинические и социальные аспекты) : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.01.18 / Султанов Мурад Гаджи Ага оглы. - Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. - М., 2005. - 20 с.

Марункевич Я.Ю.

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Резюме. При исследовании качества жизни 325 мужчин, больных параноидной шизофренией с различными вариантами соматической коморбидности с помощью шкал качества жизни ВОЗ КЖ-26 и ВОЗ КЖ-СМ, было обнаружено, что на этапе exacerbation заболевания качество жизни больных низкое и значительно не отличается в разных группах соматической коморбидности. На этапах купирования острой психотической симптоматики и формирования ремиссии качество жизни больных улучшается, однако динамика ее является неравномерной у больных с различными вариантами соматической коморбидности. Наихудшее качество жизни на этапе купирования острой симптоматики обнаружено у больных с коморбидной соматической патологией, развившейся после дебюта шизофрении, а на этапе формирования ремиссии - у больных с коморбидной соматической патологией, развившейся до дебюта шизофрении. Закономерности динамики качества жизни совпадают с закономерностями динамики психопатологической симптоматики, а результаты их исследования могут использоваться для оценки лечебного и реабилитационного потенциала.

Ключевые слова: шизофрения, качество жизни, коморбидная соматическая патология.

Marunkevych Y.Y.

FEATURES OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WITH CONCOMITANT SOMATIC PATHOLOGY

Summary. In the study of quality of life of 325 male with paranoid schizophrenia with different types of comorbid somatic disorders using the scale of quality of life QL-26 and QL-SM, it was found that at the stage of exacerbation of disease quality of life is low and

not significantly different in different groups of somatic comorbidity. At the stage of the relief of acute psychotic symptoms and the formation of remission quality of life is improving, but its dynamics is irregular in patients with different variants of somatic comorbidity. The worst quality of life at the stage of the relief of acute psychotic symptoms found in patients with comorbid somatic disorders that arose after the debut of schizophrenia, and at the stage of remission - in patients with comorbid somatic disorders, which appeared before the debut of schizophrenia. Patterns of dynamics of quality of life is the same with the patterns of dynamics of psychopathological symptoms, and the results of their research can be used for assessing of treatment and rehabilitation potential.

Key words: schizophrenia, quality of life, comorbid somatic disorders.

Стаття надійшла до редакції 03.04.2014 р.

Марункевич Ярослава Юріївна - асистент кафедри психіатрії та наркології Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 219-05-42; slavunchik87@mail.ru

© Незгода О.П., Андрушко С.В., Назаренко Є.В., Струц С.В., Недибалюк О.В.

УДК: [616.-002.5.+616.831.9-002]: 616.98:578.828. ВІЛ (477.44)

Незгода О.П., Андрушко С.В., Назаренко Є.В., Струц С.В., Недибалюк О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), Вінницьке обласне спеціалізоване територіальне медичне об'єднання (ВОСТМО) "Фтизіатрія" (с. Бохоники, Комплекс будівель і споруд, Вінницька обл., Україна, 23233)

СОЦІАЛЬНІ ТА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО МЕНІНГІТУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МЕШКАНЦІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Резюме. Вивчено динаміку захворюваності на туберкульозний менінгіт у ВІЛ-інфікованих мешканців Вінницької області за період 2002-2013 рр., проаналізовано соціальний статус, особливості клінічної симптоматики та наслідки захворювання. Встановлено, що переважна більшість хворих були чоловічої статі - 81,0%, непрацюючими - 73,0%; за професійним складом переважали робітники - 62,5%, в місцях позбавлення волі раніше знаходились 34,4% обстежених, зловживали алкоголем - 31,2% і у 53,1% відмічено вживання наркотиків. Найбільше зустрічався дисемінований туберкульоз - 43,7%. Початок хвороби частіше був підгострим (58,7%), симптоми інтоксикації визначаються в 2-3 рази частіше, виникають раніше і тривають понад 5 місяців з вираженими менінгеальними симптомами. Дані спинномозкової пункції є вагомим критерієм діагностики ТМ. Лікування хворих є низькоефективним.

Ключові слова: туберкульоз, менінгіт, ВІЛ-інфіковані.

Вступ

Однією з головних причин епідемії туберкульозу є пандемія ВІЛ-інфекції. Фахівці центру з контролю за хворими в США вже в 1992 році визначили поєднання ураження населення на СНІД і туберкульоз як пандемію [Черенко, Александріна, 2004; Щелканова, Кравченко, 2004]. Звичайно туберкульоз діагностують у 10-15% ВІЛ-інфікованих. У країнах, що розвиваються, серед хворих на СНІД туберкульоз спостерігається у 40% випадків [Метод. реком. МОЗ України, 2005; Феценко, Мельник, 2007].

Останніми роками проблема туберкульозу та ВІЛ/СНІДу для мешканців України набула загрозливого статусу. В Україні одночасно розвиваються епідемії двох соціально небезпечних хвороб - туберкульозу і ВІЛ/СНІДу. В Україні зареєстровано майже 60 тис. ВІЛ-інфікованих. При такому епідеміологічному становищі очікується значне зростання захворюваності на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз [Процюк, 2007; Феценко, Мельник, 2007; Системний моніторинг..., 2008], крім того, існуюча система виявлення туберкульозу серед загальної популяції недостатньо ефективна для виявлення туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих осіб через атипичний перебіг поєданого захворювання [Щелканова, Кравченко, 2004; Бондаренко, Рузанов, 2008; Aerts, Jobim, 2004].

Туберкульозний менінгіт (ТМ) є однією з найважчих проявів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих, досить часто призводить до глибокої інвалідизації та смерті. За даними літератури, розвивається ТМ у 12-16% хворих, а летальність складає 31-43% впродовж 4-6 місяців на фоні протитуберкульозної терапії, що проводилася цим хворим [Метод. реком. МОЗ України, 2005; Клінічний протокол..., 2006; Системний моніторинг..., 2008].

Мета дослідження - вивчити динаміку захворюваності на туберкульозний менінгіт та менінгоенцефаліт у ВІЛ-інфікованих мешканців Вінницької області за період 2002-2013 років, їх соціальний статус, особливості клінічної симптоматики та наслідки захворювання.

Матеріали та методи

Проаналізовано історії хвороб 32 хворих на ТМ серед ВІЛ-інфікованих, що знаходились на лікуванні у Вінницькому обласному спеціалізованому територіальному медичному об'єднанні (ВОСТМО) "Фтизіатрія" з 2002 по 2013 роки. Аналіз історій хвороб усіх хворих включав клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, а також результати люмбальної пункції з дослідженням ліквору на мікобактерії туберкульозу, цитоз, білки, цукор, хлориди, окислюваність, визначення "павутинної плівки".

Результати. Обговорення

Частота виникнення туберкульозного менінгіту у ВІЛ-інфікованих, що знаходилися в стаціонарі ВОСТМО "Фтизіатрія" в 2002 - 2007р. з різними формами туберкульозу становила 13,7%, в той час як в 2008 - 2013р. - 17,8% (рис. 1), що свідчить про несприятливу тенденцію в перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих.

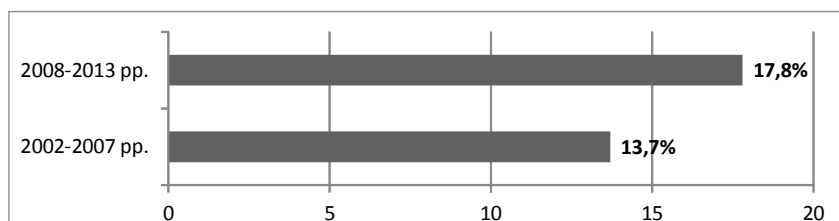


Рис. 1. Частота виникнення ТМ у ВІЛ-інфікованих, що знаходилися в стаціонарі ВОСТМО в 2002 - 2013 рр.

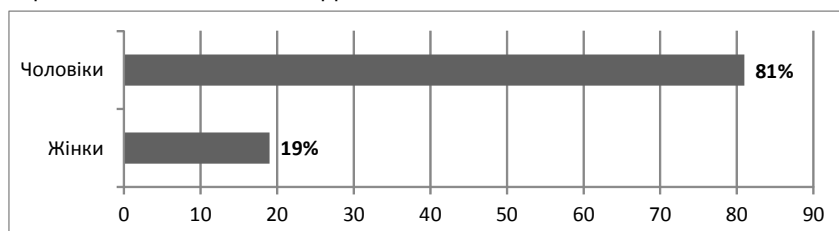


Рис. 2. Статевий розподіл ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгіт.

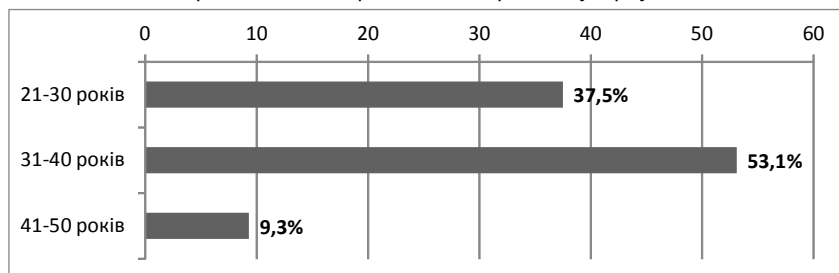


Рис. 3. Віковий розподіл хворих.

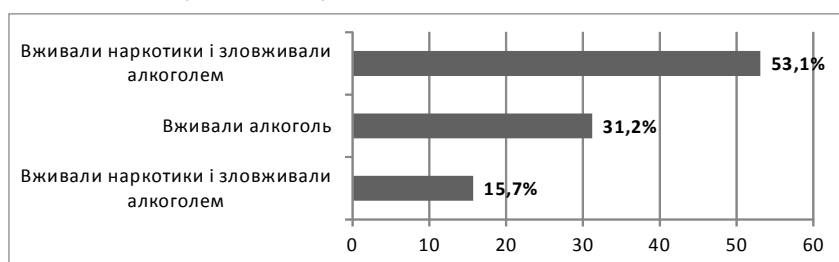


Рис. 4. Шкідливі звички хворих на ТМ у ВІЛ-інфікованих.

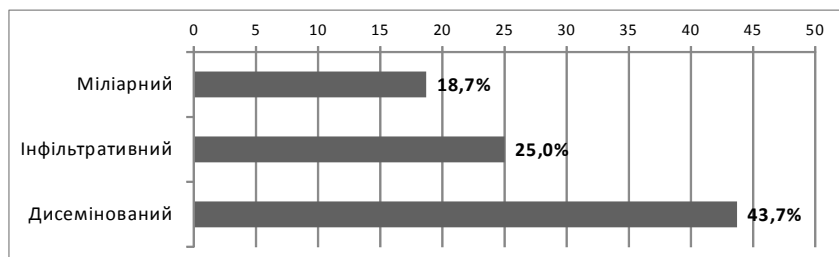


Рис. 5. Частота хворих на туберкульозний менінгіт за клінічними формами туберкульозу легень.

Аналіз історій хвороб осіб на ТМ в поєднанні з ВІЛ-інфекцією показав, що з 32 обстежуваних чоловіків було 26 (81,3%), жінок - 6 (18,7%) (рис. 2).

Всі відносились до працездатного віку: 21 - 30 р. - 37,5%; 31 - 40 р. - 53,1%; 41 - 50 р. - 9,3% (рис. 3).

Переважає більшість була непрацюючими - 73%; 8,4% - інваліди, працювали тільки 18,6%. За професійним складом переважають робітники - 62,5%; працівники сфери обслуговування - 25%; 12,5% - інженерно-технічні службовці.

У місцях позбавлення волі раніше знаходилися 34,4% обстежених. Зловживали алкоголем - 31,2%, у 53,1% відмічено вживання наркотиків, а 15,7% вживали наркотики та зловживали алкоголем (рис.4).

У всіх хворих з туберкульозним менінгітом була діагностована ВІЛ-інфекція в стадії вторинних захворювань, у 61,7% стадія 4В (СНІД). Тривалість хвороби складала від 1 до 10 років. За даними, що були в наявності, на обліку в центрі СНІДу з приводу ВІЛ-інфекції стояло 21 хворий (65,5%); 7 хворих (21,8%) були виявлені при госпіталізації. Антиретровірусну терапію регулярно отримували лише 28,1% пацієнтів (9 чоловік), нерегулярно - 59,4% (19 чоловік), 4 пацієнта (12,5%) від лікування відмовились.

Переважає більшість хворих на туберкульоз були вперше виявлені - 81,2%, з рецидивами - 18,7%, "хроніків" не було. У групі вперше виявлених хворих ТМ виник як перший прояв захворювання в 37,5%. В той же час у кожного 4 хворого (21,9%) його виникнення пов'язане з перервою в протитуберкульозній терапії, що проводилась у зв'язку з туберкульозним процесом іншої локалізації, а також у 40,6% як прояв прогресування процесу на фоні лікування туберкульозу, що вже проводилося. Лише у 18,7% пацієнтів ТМ був ізольований, у 81,2% враження було генералізованим. Найбільше зустрічався дисемінований туберкульоз - 43,7%, інфільтративний - 25,0%, міліарний - 18,7% (рис. 5).

Наслідки лікування: одужали всього лише 5 хворих (15,6%), 25 осіб (78%) померло, 2 залишаються під спостереженням. Переважає більшість хворих померло впродовж 1 місяця - 62,5%, в наступні 2-3 місяці ще 21,8%, через 4-6 місяці - 15,6%.

Ускладнення ТМ. Туберкульозний менингіт ускладнювався набряком головного мозку в 40,0%, паралічами і парезами - в 24,0%, судомним синдромом - 16,0%, гіпертензійно-гідроцефалічним синдромом і частковою атрофією зорового нерву - 8,0%.

Початок хвороби частіше був підгострим - 58,7%; в 26,9% випадків - гострим; в 14,4% - поступовим. У ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД симптоми інтоксикації визначаються в 2-3 рази частіше, виникають раніше і тривають понад 5 місяців. Менингеальний синдром відзначався в більшості хворих: у 90,6% виявлена ригідність потиличних м'язів, в 96,9% - симптом Керніга, в 12,5% - симптоми Брудзинського, 43,75% випадків відсутні черевні рефлекси. Патологічні знаки спостерігалися в 26,5% випадків, прояв менингоенцефаліту мав місце в 52,0 %.

Дослідження спинномозкової рідини показало, що ліквор був прозорим (75%), а у решти хворих - мутним (25%). По клітинному складу ліквору частіше всього був лімфоцитарно-нейтрофіліїзм - 43,75%. Кількість білка варіювала в широкому діапазоні від дуже низьких до дуже високих значень: до 1,0 г/л - 62,5%, а максимальна становила 16,0 г/л. Кількість клітин варіювала від 40 (мінімальна кількість) до 200 (максимальна кількість). Глюкоза була знижена в 75% випадків. Зниження хлоридів спостерігалось в 84,4%. Достатньо часто при лікворологічному дослідженні випадала "плівка" - в 71,9% випадків. Збудник туберкульозу виявлено в лікворі різними методами (бактеріоскопія, або посів) у 21,9% випадків.

Список літератури

Бондаренко В. Н. Клиническое течение туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных / В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов // Український пульмонологічний журнал. - 2008. - № 4. - С. 21 - 24.

Виявлення ВІЛ/СНІД - асоційованого туберкульозу та диспансерне спостереження за хворими. Методичні рекомендації МОЗ України. - Київ, 2005. - 21 с.

Клінічний протокол з лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань у ВІЛ інфікованих і дітей, хворих на СНІД /

Міністерство охорони здоров'я України. - Київ, 2006.

Процюк Р. Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД / Р. Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. - 2007. - № 4. - С. 9 - 12.

Системний моніторинг як інструмент для своєчасного і тривалого лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД. - Київ, 27.05.2008 р.

Фещенко Ю. І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. - Київ, 2007. - 245 с.

Черенько С. О. Епідеміологічний нагляд за туберкульозом та ВІЛ/СНІДом / С. О. Черенько, Т. А. Александріна / / Укр. мед. часопис. - 2004. - № 7 - 8. - С. 36 - 40.

Щелканова А. І. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А. И. Щелканова, А. В. Кравченко // Тер. архив. - 2004. - № 4. - С. 20 - 25.

Aerts D. The Epidemiological Profile of Tuberculosis in Southern Brasil in Times of AIDS / D. Aerts, R. Jobim // Int. J. Tubercle and Lung Disease. - 2004. - Vol. 8, № 6. - P. 785 - 791.

Незгода А.П., Андрушко С.В., Назаренко Е.В., Струц С.В., Недыбалюк Е.В. СОЦІАЛЬНІ І КЛІНІЧЕСЬКІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЁЗНОГО МЕНИНГІТА У ВИЧ-ИНФІЦІРОВАННИХ ЖИТЕЛЕЙ ВИННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Резюме. Изучено динаміку захворюваності на туберкульозний менингіт у ВИЧ-інфікованих жителів Вінницької області за період 2002-2013 гг., проаналізовано соціальний статус, особливості клінічної симптоматики і послідовності захворювання. Установлено, що переважають більшість хворих були чоловічого полу - 81,0%, непрацюючими були 73,0%; по професійному складу переобладали працівники - 62,5%, в місцях лишень свободи раніше знаходились 34,4% обстежених, зловживали алкоголем - 31,2% і у 53,3% відмічено вживання наркотиків. Найбільше зустрічався диссемінований туберкульоз - 43,7%. Початок хвороби частіше було підгострим (58,7%), симптоми інтоксикації визначаються в 2-3 рази частіше, виникають раніше і тривають понад 5 місяців з вираженими менингеальними симптомами. Дані спинномозкової пункції - важливий критерій діагностики ТМ. Лікування хворих є неефективним.

Ключевые слова: туберкульоз, менингит, ВИЧ-инфицированные.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. В Україні проблема туберкульозу як СНІД-індукованої хвороби зростає з кожним роком.
 2. Туберкульозний менингіт у ВІЛ-інфікованих виникає переважно в осіб чоловічої статі (81%), працездатного віку, безробітних - 73%, в основному в наркото- та алкозалежних.
 3. Туберкульозний менингіт виникає переважно в осіб з дисемінованим туберкульозом легень, мав тенденцію до генералізованого ураження мозкових оболонок.
 4. Туберкульозний менингіт виникає у осіб, які нерегулярно отримували антиретровірусну терапію або взагалі відмовилися від неї;
 5. Туберкульозний менингіт у ВІЛ-інфікованих характеризується підгострим перебігом, тривалою інтоксикацією та вираженими менингеальними симптомами.
 6. Дані спинномозкової пункції (прозорий ліквор, лімфоцитарно-нейтрофіліїзм, плеоцитоз, зниження глюкози, зниження хлоридів) є вагомим критерієм діагностики туберкульозного менингіту.
 7. Лікування хворих є неефективним, як наслідок цього летальність висока - 78%.
- Стан діагностики та лікування туберкульозного менингіту у ВІЛ-інфікованих потребує подальшого вивчення та впровадження нових схем лікування для зменшення летальності хворих і покращання прогнозу.

Nezgoda O.P., Andrushko S.V., Nazarenko E.V., Struts S.V., Nedybaliuk O.V.

SOCIAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF TUBERCULOUS MENINGITIS IN HIV-INFECTED PERSONS OF VINNITSA REGION

Summary. *The dynamics of the incidence of tuberculous meningitis was investigated in HIV-infected residents of Vinnitsa region for the period 2002-2013, social status, clinical symptoms, and consequences of the disease were analyzed. It was established that the vast majority of patients were males - 81,0%, unemployed - 73,0%; composition dominated by professional workers - 62,5%, in prisons were still 34,4% of the patients, alcohol abuse - 31,2% and 53,1% observed drug use. Most was determined disseminated tuberculosis - 43,7%. Onset of disease was often subacute (58,7%), symptoms of intoxication are defined in 2-3 times more likely occur earlier and last for more than 5 months of severe meningeal symptoms. These spinal puncture is an important criteria for the diagnosis of TM. Treatment is inefficient.*

Key words: tuberculosis, meningitis, HIV-infected.

Стаття надійшла до редакції 09.04.2014 р.

Незгода Олександр Петрович - к. мед. н., доц. кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 914-33-30

Андрушко Світлана Володимирівна - лікар, заступник гол. лікаря з медичної частини Вінницького обласного спеціалізованого територіального медичного об'єднання (ВОСТМО) "Фтизіатрія"; +38 097 448-11-44

Назаренко Євген Володимирович - лікар, зав. відділенням позалегенових форм туберкульозу Вінницького обласного спеціалізованого територіального медичного об'єднання (ВОСТМО) "Фтизіатрія"; +38 096 847-55-01

Струц Станіслав Володимирович - студент IV курсу Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 098 933-95-83

Недибалиук Олена Володимирівна - студентка IV курсу Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 098 726-82-39

© Кулигіна В.М., Стремчук М.В.

УДК: 616. 317-002-08-053.3: 616-084

Кулигіна В.М., Стремчук М.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), Хмельницька міська об'єднана стоматологічна поліклініка (вул. Прибузька, 18, м. Хмельницький, Україна, 29001)

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ХЕЙЛІТ, ТА ЇХНІХ РОДИН

Резюме. *Проведена індексна оцінка якості життя 61 дитини, хворої на atopічний хейліт різного ступеня важкості, у т. ч. 19 дітей з ізольованою формою і 42 дитини із симптоматичним хейлітом на фоні atopічного дерматиту. За однакової важкості клінічного перебігу хейліт на фоні atopічного дерматиту викликає більш виражене погіршення якості життя у дітей та їхніх родин, ніж ізольована форма захворювання. У структурі впливу ізольованої форми atopічного хейліту на окремі сфери життя дітей переважали порушення самопочуття, найменший вплив було виявлено на побут і дозвілля пацієнтів, а також на процес їхнього лікування. При хейліті на фоні atopічного дерматиту найбільше страждали самопочуття, а також побут і дозвілля дитини, найменше захворювання впливало на процес лікування та взаємовідносини з іншими дітьми. Найбільш значимою проблемою для батьків хворих дітей було збільшення витрат на лікування, найменший вплив atopічний хейліт мав на взаємовідносини у родині та роботу батьків.*

Ключові слова: atopічний хейліт, якість життя, індексна оцінка, діти різного віку, дерматологічні опитувальники, IDQOL, CDLQI, FDLQI.

Вступ

У сучасній медичній практиці все більшої зацікавленості набуває проблема оцінки якості життя хворої людини. Адже саме цей показник є найбільш об'єктивною характеристикою впливу захворювання на стан пацієнта та різні аспекти його діяльності [Ткаченко, 2013]. Слід визнати, що переважна більшість лікарів при виборі тактики лікування чи оцінки його ефективності не беруть до уваги психологічний стан хворого, а лише дані клінічного та лабораторного обстеження. Разом з тим досить часто порушення емоційного чи соціального характеру, викликані захворюванням, не дозволяють пацієнту почувати себе повноцінною і здоровою особистістю навіть за умови клінічного одужан-

ня. Це спричиняє незадоволення його результатами лікування, незважаючи на бездоганно проведену терапію та позитивну динаміку. Така невідповідність між об'єктивним і суб'єктивним сприйняттям перебігу захворювання створює передумови для зниження комплаєнсу хворих і навіть відмови їх від подальшого лікування. А тому тільки безпосередня участь пацієнта в оцінці свого стану та активне залучення його таким чином до співпраці дозволить лікарю мати чітке уявлення про ступінь задоволення хворого різними сферами життя, пов'язаними із симптомами хвороби [Ягенський зі співавт., 2007].

Особливо актуальною є проблема оцінки якості

життя у дітей, які страждають на хронічні алергічні захворювання, зокрема atopічний дерматит. Його клінічні симптоми значно порушують звичний для дитини спосіб життя та можуть спричинити серйозні порушення емоційної та соціальної сфери не лише самої дитини, але й її родини в цілому [Коляденко зі співав., 2005; Ткаченко, 2013].

Метою дослідження було проведення оцінки якості життя дітей різного віку, хворих на atopічний хейліт та їхніх родин.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувала 61 дитина з atopічним хейлітом, у т. ч. 19 дітей з ізольованою формою і 42 дитини із симптоматичним хейлітом на фоні atopічного дерматиту. Усіх дітей було поділено на 4 вікових категорії: 9 дітей - групи раннього дитинства - 1 - 3 років, 17 дітей - групи першого дитинства - 4 - 7 років, 17 дітей - другого дитинства - 8 - 12 років, 18 дітей - підліткового віку - 13 - 16 років. Вивчення клінічних особливостей перебігу atopічного хейліту у дітей різного віку дозволило виділити 3 ступені важкості захворювання: легкий (10 дітей з ізольованою формою atopічного хейліту, 11 дітей з симптоматичним хейлітом на фоні atopічного дерматиту), середній (7 і 24 дитини відповідно), важкий (2 і 7 дітей відповідно).

Основним методом визначення якості життя дітей, хворих на atopічний хейліт, було стандартизоване інтерв'ювання за допомогою української версії дерматологічних опитувальників A.Y. Finlay, M.S.Lewis-Jones та M.K.A.Basra для оцінки якості життя дітей та їхніх родин [Finlay, 1997; Lewis-Jones et al., 2001; Basra et al., 2007; Alvarenga et al., 2009], переклад та міжкультурна адаптація яких здійснена за участі П.В. Чернишова [Чернишов, 2008; 2009]. Опитувальники якості життя є інтелектуальною власністю A.Y. Finlay, M.S.Lewis-Jones та M.K.A. Basra та захищені законом про авторські права. Використання їх без дозволу власників авторських прав або копіювання без посилання на авторство є порушенням норм міжнародного законодавства. Автори статті мають офіційний дозвіл на використання зазначених вище опитувальників з дослідницькою метою.

Аналіз показників якості життя дітей з atopічним хейлітом викликає певні труднощі, що пов'язано насамперед з віковими особливостями розуміння дитиною власного захворювання, зокрема з важкістю розрізнення сприйняття самих дітей від сприйняття їхніх батьків, а також з варіабельністю нормальної активності маленької дитини [Чернишов, 2007]. Тому для визначення впливу atopічного хейліту на якість життя дітей віком до 4-х років нами було використано дерматологічний опитувальник щодо якості життя у малюків, який заповнюється батьками дітей (IDQOL). Даний опитувальник складається з 11 запитань, які охоплюють суб'єктивну оцінку батьками важкості захворювання їхньої дитини (питан-

ня без порядкового номера), а також різні аспекти повсякденного життя, на які певним чином міг вплинути atopічний хейліт протягом останнього тижня (питання 1-10). Оцінку кожного запитання здійснювали в балах за такою схемою:

- питання про важкість дерматиту - від 0 до 4 балів;
- питання 1 - 10 - від 0 до 3 балів.

З метою визначення якості життя дітей старшого віку, хворих на atopічний хейліт, їм було запропоновано опитувальник щодо якості життя для дітей з дерматологічними захворюваннями (CDLQI). Він призначений для дітей віком від 4-х до 16-ти років і заповнюється власне дітьми. Опитувальник містить 10 запитань, що стосуються різних сфер життя дитини - навчання, дозвілля і відпочинку, відносин з друзями тощо протягом останніх 7 днів. Відповіді на питання оцінювали в балах від 0 до 3.

Для оцінки впливу atopічного хейліту на якість життя членів родин хворих дітей їхнім батькам було запропоновано спеціальний опитувальник впливу дерматиту на родину (FDLQI). Він складається з 10 запитань, що розкривають вплив проявів захворювання дитини на різні аспекти життя членів його родини, зокрема на побутову сферу, відпочинок, фінансове становище, взаємини між батьками, їхній емоційний стан тощо. Відповідь на кожне запитання оцінювали від 0 до 3 балів.

Результати опитування підлягали кількісному аналізу за допомогою дерматологічного індексу якості життя у малюків (The Infant's Dermatitis Quality of Life Index, IDQOL), індексу якості життя дітей, хворих на atopічний дерматит (The Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) та індексу впливу дерматиту на родину (Family Dermatology Life Quality Index, FDLQI). Величину кожного з них розраховували як суму балів, отриманих при відповіді на запитання опитувальника, яка може коливатися від 0 до 30. В залежності від отриманого значення індексу проводили оцінку впливу захворювання на якість життя пацієнта (або його родини) за такими критеріями: 0-1 - відсутність впливу дерматиту на якість життя дитини; 2-6 - незначний вплив дерматиту на якість життя дитини; 7-12 - помірний вплив дерматиту на якість життя дитини; 13-18 - значний вплив дерматиту на якість життя дитини; 19-30 - дуже значний вплив дерматиту на якість життя дитини [Finlay, 1997; Lewis-Jones et al., 2001; Basra et al., 2007; Waters et al., 2010].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою критерію Стьюдента, при цьому достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Показники дослідження індексу якості життя дітей, хворих на atopічний дерматит (CDLQI), та індексу впливу дерматиту на родину (FDLQI) при різних формах і ступенях важкості atopічного хейліту узагальнені у таблиці 1.

З наведених даних видно, що середньостатистичні значення у дітей з ізольованою формою захворювання

Таблиця 1. Індексна оцінка якості життя дітей з ізольованою формою atopічного хейліту і з хейлітом на фоні atopічного дерматиту та їхніх родин (у балах).

Дерматологічний індекс якості життя	Ізольована форма atopічного хейліту	Хейліт на фоні atopічного дерматиту
Легкий ступінь		
CDLQI (n=13)	2,78±0,46	3,75±0,32
p	p>0,05	
FDLQI (n=21)	3,2±0,26	3,9±0,31
p	p>0,05	
Середній ступінь		
CDLQI (n=30)	6,71±0,6	8,26±0,81
p	p>0,05	
FDLQI (n=31)	6,14±0,36	8,63±0,87
p	p<0,05	
Важкий ступінь		
CDLQI (n=9)	18,0±0,47	18,57±0,79
p	p>0,05	
FDLQI (n=9)	19,5±0,24	19,85±0,4
p	p>0,05	

Примітки: p - достовірність різниці значень між показниками дітей з ізольованою формою atopічного хейліту та з хейлітом на фоні atopічного дерматиту; CDQOL - індекс якості життя дітей, хворих на atopічний дерматит (The Children's Dermatitis Quality of Life Index); FDLQI - індекс впливу дерматиту на родину (Family Dermatology Life Quality Index).

порівняно із симптоматичним хейлітом на фоні atopічного дерматиту в більшості випадків не мали ступеня достовірності різниці, допустимого в медичних дослідженнях (p>0,05). Разом з тим в усіх дослідженнях результати зазначених індексів у дітей з хейлітом на фоні atopічного дерматиту були вище, ніж з ізольованою формою atopічного хейліту, що свідчить про більш вагомий вплив дисемінованої форми дерматиту на якість життя хворих дітей та їхніх родин. Крім того, спостерігали стійку тенденцію до зростання індексного показника при збільшенні ступеня важкості захворювання.

За результатами опитування у дітей з легким перебігом ізольованої форми atopічного хейліту виявили незначний вплив захворювання на якість життя: середньостатистичне значення індексу CDLQI складало 2,78±0,46 балів. Аналогічний показник у дітей з хейлітом на фоні atopічного дерматиту становив 3,75±0,32 балів (p>0,05).

Вплив патології на родину дітей обох груп за даними індексу FDLQI був також незначним: 3,2±0,26 балів при ізольованій формі atopічного хейліту та 3,9±0,31 балів при хейліті на фоні atopічного дерматиту. При цьому статистично достовірної різниці між значеннями індексів виявлено не було. Проте збільшення показника CDLQI на 25,9% і FDLQI на 18,0% дає можливість стверджувати, що діти із симптоматичним хейлітом легкого ступеня при дисемінованій формі atopічного

дерматиту зазнають більш суттєвого впливу захворювання на основні аспекти життя, ніж хворі на легкий перебіг ізольованої форми atopічного хейліту.

При оцінці якості життя дітей із середнім ступенем захворювання виявлено, що отримані результати як з ізольованою формою, так і з симптоматичним хейлітом більш ніж удвічі перевищували аналогічні показники з легким ступенем хвороби. При середньому ступені важкості atopічного хейліту величина індексу CDLQI у пацієнтів з ізольованою формою знаходилась на межі незначного та помірного впливу захворювання на якість життя даної групи дітей (6,71±0,6 балів). У хворих з хейлітом на фоні atopічного дерматиту спостерігали вже помірний вплив хвороби на різні аспекти суспільного життя (8,26±0,81 балів). Таким чином, погіршення якості життя у дітей з хейлітом при дисемінованій формі atopічного дерматиту є більш суттєвим.

Значення індексів FDLQI також суттєво різняться в обох групах дітей (p<0,05): 6,14±0,36 балів у хворих на ізольовану форму atopічного хейліту, що вказує на незначне погіршення якості життя родин дітей цієї групи, та 8,63±0,87 балів у дітей з хейлітом на фоні atopічного дерматиту, що свідчить про помірний вплив захворювання дитини на членів її родини. Отримані результати можна пояснити більшою площею ураження шкірних покривів у цих дітей порівняно з ізольованим ураженням червоної кайми губ і, відповідно, більшою вираженістю клінічних симптомів.

Важкий перебіг atopічного хейліту супроводжувався значним погіршенням якості життя дітей як з ізольованою формою ураження, так і з хейлітом на фоні atopічного дерматиту (18,0±0,47 та 18,57±0,79 балів відповідно, p>0,05). Вплив захворювання на членів родини виявився надзвичайно сильним (19,5±0,24 балів при ізольованій формі та 19,85±0,4 балів при хейліті на фоні atopічного дерматиту), при цьому порушення стосувались майже усіх аспектів соціального, емоційного та побутового характеру (табл. 1).

При клінічному обстеженні малюків віком від 1 до 3 років ізольована форма atopічного хейліту легкого ступеня діагностована в однієї дитини, хейліт на фоні atopічного дерматиту легкого ступеня - у семи дітей, середнього ступеня важкості - в одного досліджуваного. Статистична обробка результатів індексу IDQOL була неможливою внаслідок малої вибірки хворих дітей кожної групи, тому отримані дані наочно продемонстровані на рисунку 1.

За результатами опитування батьків встановлений незначний вплив захворювання на якість життя дітей даного вікового періоду. При цьому більш виражений психологічний тиск на родину спостерігали у дітей з хейлітом на фоні atopічного дерматиту. В окремих випадках батьки відмічали порушення сну, проблеми з настроєм та годуванням дитини, інколи - незручності з купанням, одяганням і роздяганням.

При більш детальному аналізі отриманих результатів

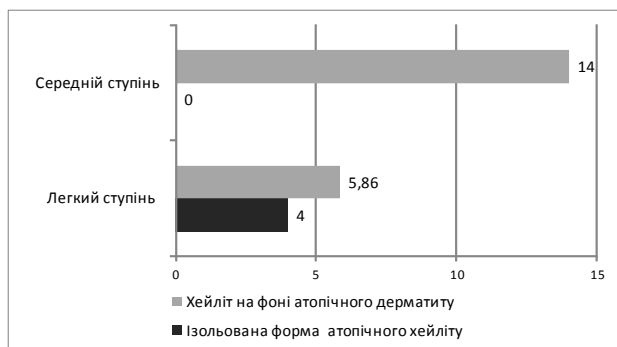


Рис. 1. Порівняльна оцінка якості життя (за кількістю балів) дітей віком 1-3 роки з atopічним хейлітом легкого і середнього ступеня важкості за результатами дерматологічного індексу якості життя у малюків, IDQOL (The Infant's Dermatitis Quality of Life Index)

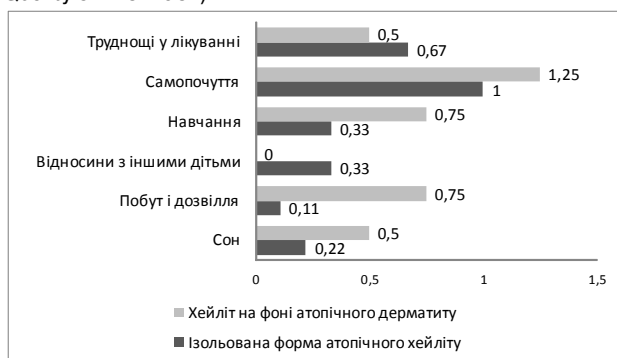


Рис. 2. Вплив atopічного хейліту легкого ступеня на окремі аспекти життєдіяльності дитини за результатами індексу CDQOL (за кількістю балів).

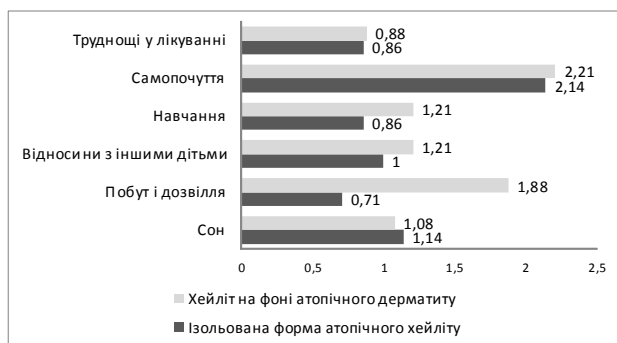


Рис. 3. Вплив atopічного хейліту середнього ступеня на окремі аспекти життєдіяльності дитини за результатами індексу CDQOL (за кількістю балів).

анкетування за окремими складовими опитувальників з'ясувалося, що структура впливу atopічного хейліту на різні сфери повсякденної діяльності дитини є неоднаковою при різних варіантах перебігу захворювання.

Так, при порівнянні впливу ізольованої форми atopічного хейліту та хейліту на фоні atopічного дерматиту на деякі аспекти життя дитини за величиною індексу CDLQI погіршення їхньої якості встановили при обох формах захворювання. За результатами опитування дітей 4-16 років, що страждають на atopічний хейліт легкого ступеня (рис. 2), найбільш суттєво погіршуєть-

ся їхнє самопочуття як при ізольованій формі atopічного хейліту, так і при хейліті на фоні atopічного дерматиту ($1,0 \pm 0,24$ та $1,25 \pm 0,17$ балів відповідно). На другому місці - проблеми у навчанні, побуті та дозвіллі у пацієнтів із симптоматичним хейлітом і труднощі у лікуванні дітей з ізольованою формою захворювання. Третє місце посіли проблеми зі шкірою, що спричиняли порушення сну, та складнощі у лікуванні пацієнтів із симптоматичним хейлітом, а також погіршення відносин з іншими дітьми і труднощі у навчанні хворих з ізольованим ураженням червоної кайми губ. Найменший вплив діти з легким перебігом ізольованої форми atopічного хейліту відмічали на побут і дозвілля ($0,11 \pm 0,11$ балів), а з хейлітом на фоні atopічного дерматиту - на взаємовідносини з іншими дітьми (жодний з опитуваних даної категорії не вказав на погіршення стосунків з друзями).

При середньому ступені atopічного хейліту (рис. 3) показники більшості аспектів життєдіяльності дітей з ізольованим ураженням червоної кайми губ майже дорівнювали аналогічним показникам при хейліті на фоні atopічного дерматиту, за виключенням впливу на навчання, побут і дозвілля опитаних пацієнтів. Діти при обох формах захворювання також вказали на значне погіршення самопочуття ($2,14 \pm 0,23$ балів для ізольованої форми atopічного хейліту та $2,21 \pm 0,17$ балів для хейліту на фоні atopічного дерматиту). Меншою мірою atopічний хейліт впливав на інші показники даного опитувальника якості життя дітей. Проте слід відмітити, що усі результати респондентів були удвічі та утричі вищі, ніж при легкому клінічному перебігу хвороби. Найменший вплив захворювання діти з ізольованою формою atopічного хейліту відмітили на побут і дозвілля ($0,71 \pm 0,16$ балів), а діти з хейлітом на фоні дисемінованого atopічного дерматиту - на процес лікування ($0,88 \pm 0,11$ балів).

При важкому перебігу atopічного хейліту (рис. 4) спостерігали ідентичне збільшення середньостатистичних значень CDLQI відносно середнього ступеня захворювання. Крім того, отримані результати опитування обох груп дітей з важким ступенем atopічного хейліту свідчать про рівнозначний вплив на основні аспекти діяльності хворих, окрім показника побуту і дозвілля. Як видно з наведених на рисунку 4 даних, діти, які страждають на ізольовану форму atopічного хейліту, також найбільше зазнали порушення самопочуття ($4,5 \pm 0,24$ балів), а діти з хейлітом на фоні atopічного дерматиту вказали на більш суттєве погіршення умов побуту і дозвілля ($4,57 \pm 0,33$ балів). Найменший вплив захворювання пацієнти обох груп відмітили на процес лікування ($1,5 \pm 0,24$ та $1,57 \pm 0,18$ балів).

Лише одна складова зазначеного опитувальника, яка визначає вплив хвороби на побут і дозвілля дитини (питання 4, 5, 6), вірогідно відрізнялась у двох групах опитуваних при всіх варіантах клінічного перебігу atopічного хейліту ($p < 0,01$ при легкому ступені та $p < 0,05$ при середньому і важкому). Це свідчить про більш несприятливий вплив хейліту на фоні atopічного дерма-



Рис. 4. Вплив atopічного хейліту важкого ступеня на окремі аспекти життєдіяльності дитини за результатами індексу CDQOL (за кількістю балів).

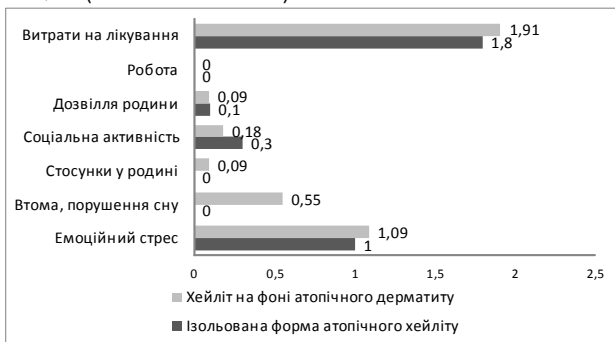


Рис. 5. Вплив atopічного хейліту легкого ступеня на окремі аспекти життя сім'ї дитини за результатами індексу FDQOL (за кількістю балів).



Рис. 6. Вплив atopічного хейліту середнього ступеня на окремі аспекти життя сім'ї дитини за результатами індексу FDQOL (за кількістю балів).



Рис. 7. Вплив atopічного хейліту важкого ступеня на окремі аспекти життя сім'ї дитини за результатами індексу FDQOL (за кількістю балів).

титу на зазначений аспект життя дітей порівняно з ізольованою його формою.

За результатами порівняльного аналізу даних опитувальника IDQOL у пацієнтів раннього віку обох груп (1-3 роки) при легкому ступені захворювання батьки найчастіше вказували на погіршення самопочуття дітей ($1,0$ при ізольованій формі atopічного хейліту проти $1,86 \pm 0,23$ балів при хейліті на фоні atopічного дерматиту), найменше хвороба впливала на ігри та дозвілля дітей (0 проти $0,29 \pm 0,16$ балів). При середньому ступені важкості atopічного хейліту батьки зазначали збільшення тривожності дитини під час годування, одягання та роздягання, купання; найменше проблем виникало в процесі лікування. Статистично достовірних відмінностей між показниками індексів IDQOL у дітей з ізольованою формою atopічного хейліту та з хейлітом на фоні atopічного дерматиту виявлено не було.

При аналізі результатів впливу захворювання на родини дітей за величиною індексу FDLQI з'ясували, що як при ізольованій формі atopічного хейліту, так і при хейліті на фоні atopічного дерматиту найбільш значимою проблемою для батьків хворої дитини було збільшення витрат на лікування. Також виявлена вже зазначена особливість збільшення впливу atopічного хейліту на окремі аспекти життя сім'ї дитини при більш важкому перебігу захворювання.

Найменший вплив atopічний хейліт при легкому ступені (рис. 5) мав на роботу батьків (жоден з респондентів при опитуванні не зазначив про погіршення умов виконання професійної діяльності у зв'язку з хворобою дитини).

При середньому ступені важкості перебігу atopічного хейліту обох форм (рис. 6) найменше захворювання вплинуло на взаємовідносини у родині ($0,14 \pm 0,13$ балів при ізольованій формі та $0,42 \pm 0,17$ балів при хейліті на фоні atopічного дерматиту).

При цьому батьки відмітили значне емоційне напруження, пов'язане з погіршенням стану здоров'я дитини. Батьки дітей з хейлітом на фоні atopічного дерматиту переживали більший емоційний стрес, ніж батьки дітей з ізольованою формою atopічного хейліту ($1,54 \pm 0,17$ та $1,14 \pm 0,13$ балів відповідно, $p < 0,05$). При важкому перебігу (рис. 7) найменший вплив ізольована форма atopічного хейліту мала на взаємовідносини у сім'ї ($1,5 \pm 0,24$ балів), а при хейліті на фоні atopічного дерматиту - на дозвілля та відпочинок у родині ($1,43 \pm 0,18$ балів).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Опитувальники якості життя дітей з atopічним хейлітом та їхніх батьків дають можливість отримання додаткової інформації та визначення індивідуального підходу до лікарської тактики, ґрунтуючись на вимогах хворого та його сім'ї.

2. Atopічний хейліт як при ізольованій формі, так і

на фоні atopічного дерматиту чинить суттєвий негативний вплив на різні аспекти життя суспільно-емоційного характеру.

3. В залежності від характеру та важкості перебігу atopічного хейліту у дітей змінюється структура та сила впливу даного захворювання на ті чи інші сфери повсякденної діяльності дитини та членів її родини.

4. За однакової важкості клінічного перебігу хейліту на фоні atopічного дерматиту викликає більш виражене погіршення якості життя у дітей та їхніх родин, ніж ізольована форма atopічного хейліту, що, імовірно, пов'язано з більшою площею ураження шкірних покривів у цих дітей порівняно з ізольованим ураженням червоної кайми губ і, відповідно, більшою вираженістю клінічних симптомів.

5. При легкому і середньому ступенях ізольованої форми atopічного хейліту вплив захворювання на якість життя дітей та їхніх родин оцінили як незначний (індекс CDLQI становив $2,78 \pm 0,46$ та $6,71 \pm 0,6$ балів відповідно, індекс FDLQI - $3,2 \pm 0,26$ та $6,14 \pm 0,36$ балів), при важкому ступені - вплив на якість життя дітей виявився значним ($18,0 \pm 0,47$ балів), а на членів їхніх родин - дуже значним ($19,5 \pm 0,24$ балів). Це вказує на те, що діти з ізольованою формою atopічного хейліту потребують психологічної допомоги поряд з місцевою та загальною терапією захворювання.

6. Легкий ступінь хейліту при дисемінованій формі atopічного дерматиту чинить незначний вплив на якість життя хворих дітей та членів їхніх родин (індекс CDLQI становив $3,75 \pm 0,32$ балів, індекс FDLQI - $3,9 \pm 0,31$ балів), середній ступінь важкості - помірний ($8,26 \pm 0,81$ та $8,63 \pm 0,87$ балів відповідно), а при важкому перебігу вплив на якість життя визначили як значний для дітей

($18,57 \pm 0,79$ балів) та дуже значний - для членів їхніх родин ($19,85 \pm 0,4$ балів). Отримані результати свідчать про недооцінку лікарями суб'єктивних відчуттів хворих, недостатньо ефективну терапію atopічного дерматиту та неадекватний догляд пацієнтів за шкірою, особливо при важкому перебігу захворювання.

7. У структурі впливу ізольованої форми atopічного хейліту на окремі сфери життя дітей переважали порушення самопочуття, найменший вплив було виявлено на побут і дозвілля пацієнтів, а також на процес їхнього лікування. При хейліті на фоні atopічного дерматиту найбільше страждали самопочуття, а також побут і дозвілля дитини, найменше захворювання впливало на процес лікування та взаємовідносини з іншими дітьми. Можливо, це пов'язано з тим, що, хворіючи з дитинства, пацієнти з atopічним хейлітом та хейлітом при дисемінованій формі atopічного дерматиту психологічно звикли до постійного лікування і не мають особливих проблем у спілкуванні з родичами, друзями тощо.

8. Найбільш значимою проблемою для батьків хворої дитини було збільшення витрат на лікування, найменший вплив atopічний хейліт мав на взаємовідносини у родині та роботу батьків.

Перспективою подальших досліджень є розробка методу лікування atopічного хейліту з урахуванням психологічних особливостей пацієнтів та їхніх батьків та вивчення його ефективності.

Автори статті висловлюють щире подяку професору А.У. Finlay, доктору М.С. Lewis-Jones і М.К.А. Basra за переклад і люб'язний дозвіл на використання дерматологічних опитувальників, а також особисто доктору Faraz Mahmood Ali за сприяння і безпосередню участь у наданні офіційного дозволу на їх використання в процесі дослідження.

Список літератури

- Коляденко В.Г. Показники якості життя у дерматологічних хворих / В.Г. Коляденко, П.В. Чернишов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2005. - №2. - с. 11-14.
- Ткаченко О.Я. Актуальність вивчення показника якості життя в дітей з алергічними захворюваннями / О.Я. Ткаченко // Здоров'я ребенка. - 2013. - №8 (51). - с. 16-19.
- Чернишов П.В. Атопічний дерматит та якість життя хворої дитини та її родини / П.В. Чернишов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2007. - №1. - с. 21-23.
- Чернишов П.В. Опитувальник щодо впливу дерматиту на родину як інструмент поліпшення медичної допомоги дітям, хворим на atopічний дерматит / П.В. Чернишов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2009. - №1. - с. 57-60.
- Чернишов П.В. Створення та міжкультурна адаптація українських версій опитувальників для визначення якості життя дітей, хворих на atopічний дерматит, та їх родин / П.В. Чернишов // Лікарська справа. - 2008. - №1-2. - с. 124-128.
- Ягеньський А.В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А.В. Ягеньський, І.М. Січкарук // Внутрення медицина. - 2007. - №3 (3). - с. 8-11.
- Alvarenga T.M. Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis / T.M. Alvarenga, A.P. Caldeira // Journal de Pediatria. - 2009. - Vol. 85 (5). - P. 415-420.
- Basra M.K.A. The Family Dermatology Life Quality Index; measuring the secondary impact of skin disease / M.K.A. Basra, A.Y. Finlay, R. Sue-Ho // Br. J. Dermatology. - 2007. - Vol. 156. - P. 528-538.
- Finlay A.Y. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide / A.Y. Finlay // Br. J. Dermatology. - 1997. - Vol. 136. - P. 305-314.
- Lewis-Jones M.S. The Infant's Dermatitis Quality of Life Index / M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, P.J. Dykes // Br. J. Dermatology. - 2001. - Vol. 144. - P. 104-110.
- Waters A. Severity stratification of Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) scores / A. Waters, D. Sandhu, P. Beattie, F. Ezughah, M.S. Lewis-Jones // Br. J. Dermatology. - 2010. - Vol. 163 (Suppl. 1). - P. 121.

Кульгига В.Н., Стремчук М.В.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ХЕЙЛИТОМ, И ИХ СЕМЕЙ

Резюме. Проведена индексная оценка качества жизни 61 ребенка, больного atopическим хейлитом разной степени тяжести, в т. ч. 19 детей с изолированной формой и 42 ребенка с симптоматическим хейлитом на фоне atopического

дерматита. При однакової тяжкості клінічного течення хейлит на фоні atopічного дерматиту викликає більш виражене погіршення якості життя у дітей і їх сімей, ніж ізольована форма захворювання. В структурі впливу ізольованої форми atopічного хейліта на окремі сфери життя дітей переобладали порушення самопочуття, найменше вплив було виявлено на быт і дозуг пацієнтів, а також на процес їх лікування. При хейліті на фоні atopічного дерматиту більш за все страждали самопочуття, а також быт і дозуг дітей, найменше захворювання впливало на процес лікування та взаємостосунки з іншими дітьми. Найбільш значимою проблемою для батьків хворих дітей було збільшення витрат на лікування, найменше вплив atopічного хейліта мав на взаємостосунки в сім'ї і роботу батьків.

Ключові слова: atopічний хейлит, якість життя, індексна оцінка, діти різного віку, дерматологічні опросники, IDQOL, CDLQI, FDLQI.

Kulygina V.M., Stremchuk M.V.

LIFE QUALITY ASSESSMENT OF CHILDREN AT DIFFERENT AGES WITH ATOPIC CHEILITIS AND THEIR FAMILIES

Summary. There was conducted the life quality index rating of 61 children with atopic cheilitis of various severity, including 19 children with an isolated form, and 42 children with symptomatic cheilitis against the background of atopic dermatitis. The cheilitis against the background of atopic dermatitis causes more pronounced deterioration in the life quality of children and their families than the isolated form of the disease at the same severity of their clinical courses. Worsening of the patient's health state was prevalent in the impact structure of the isolated form of atopic cheilitis into certain areas of life; the least influence was exerted on the children's way of life and leisure, as well as on the process of their treatment. The children's health state and their activities declined considerably at the patients with cheilitis against the background of atopic dermatitis, the least effect was exerted on the disease treatment process and relationships with other children. The most significant problem for parents of these children was increase the cost of treatment, the atopic cheilitis had the least influence on family relationships and job of parents.

Key words: atopic cheilitis, life quality, index rating, children of different ages, dermatological questionnaires, IDQOL, CDLQI, FDLQI.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2014 р.

Кулигіна Валентина Миколаївна - д. мед. н., проф., зав. каф. терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-06-82

Стремчук Марина Валеріївна - лікар-стоматолог дитячий Хмельницької міської об'єднаної стоматологічної поліклініки; +38 067 978-88-36; marina.stremchuk@gmail.com

© Баріло О.С., Склярук Н.В., Царик Н.П.

УДК: 616.314; 616.322-002

Баріло О.С., Склярук Н.В., Царик Н.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургічної стоматології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), *ПП "Вінстом" (вул. Хмельницьке шосе, 53, м. Вінниця, Україна, 21000)

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПАРОДОНТУ ТА ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАРОДОНТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ

Резюме. Досліджено особливості стану пародонту та гігієни порожнини рота у хворих на хронічний пародонтит на тлі хронічного тонзиліту. Для характеристики стану тканин пародонту проводили дослідження по спеціально розробленій індивідуальній карті стоматологічного хворого. Використовували об'єктивні методи оцінки стану органів ротової порожнини та стану гігієни. Дане дослідження виявило зв'язок між станом пародонту, гігієни порожнини рота у хворих на хронічний пародонтит та наявністю чи відсутністю супутньої тонзиллярної патології. Супутня тонзиллярна патологія значно погіршує стан гігієни порожнини рота та погіршує стан пародонту.

Ключові слова: хронічний пародонтит, хронічний тонзиліт, гігієна порожнини рота, пародонт.

Вступ

Дослідження та клінічні дані свідчать про те, що збиток, завданий хворобами пародонту опорним тканинам зуба в молодості, надалі стає практично не виправним. З плином життя це захворювання призводить до значного руйнування зубного апарату і повністю позбавляє працездатне населення зубів задовго до старості [Чурилов, 2006].

За даними ВООЗ. отриманим в ряді розвинених країн, найбільший рівень хвороб пародонту припадає на вік 35 - 44 років, що становило від 65% до 98% від числа всіх хворих. Все це дозволяє вважати захворювання пародонту не тільки медичною, а й великою соціальною проблемою [Боровский, 2001].

Анатомо-фізіологічна близькість тканин пародонта, ротоглотки і травного тракту, спільність іннервації та гуморальної регуляції створюють передумови для залучення пародонту в патологічний процес при патології ротоглотки та органів шлунково-кишкового тракту [Bauermeister, 2003].

Одним з найбільш поширених захворювань є хронічний тонзиліт, його поширеність коливається в межах від 25 до 45% серед населення [Солдатов, 1997]. У теж час досвід практичної роботи свідчить, що ураження населення часто супроводжуються супутньою патологією з боку ЛОР - органів.

Анатомічні та гістологічні особливості органів і тка-

нин ротоглотки, а також її мікрофлора, можуть зумовити етіологічну і клінічну поєднаність запальних захворювань пародонту і піднебінних мигдалин. На теперішній час недостатньо уваги приділено вивченню взаємозв'язку патології ЛОР - органів, зокрема хронічного тонзиліту (ХТ) і хронічного пародонтиту (ХП) [Брико, 1995].

Ця ситуація викликає інтерес стоматологів щодо більш широкого підходу дослідження в даній категорії хворих, тому, що не дивлячись на присутність в сучасній стоматології багаточисленних методик лікування з використанням різних новітніх технологій в повсякденній практиці стоматологи стикаються з суттєвими проблемами в лікуванні захворювань пародонта, що доводить актуальність даної проблеми [Горбачева, 2001].

Мета дослідження - на основі клінічних, мікробіологічних досліджень вивчити особливості ураження тканин пародонту при хронічному генералізованому пародонтиті на тлі хронічної тонзиллярної патології.

Матеріали та методи

Для характеристики стану тканин пародонту проводили дослідження по спеціально розробленій індивідуальній карті стоматологічного хворого. Воно включало: скарги, збір стоматологічного анамнезу, збір загального анамнезу, огляд, виявлення патології тканин пародонту.

Потім пропонували заповнити хворому анкету загального анамнезу. Також у цій анкеті пацієнт відзначав чи є у нього рецидивуючі виразки порожнини рота, рецидивуючі грибкові інфекції, чи будь-які інші захворювання СОРР, наявність шкідливих звичок (паління, зловживання кавою), скільки раз на день він чистить зуби, скільки користується зубною щіткою, перш ніж її замінити, чи користується зубними флосами, чи застрягає у нього їжа між зубами, чи чутливі зуби до гарячого, холодного, солодкого, кислого, чи відчуває неприємний запах з рота, чи відчуває неприємний смак з рота, та чи є наявна кровоточивість ясен.

Після цього проводили стоматологічний огляд. До картки стоматологічного хворого вносили наявність у пацієнтів карієсу, пульпітів, періодонтитів, пломб, реставрацій, коронок, видалених зубів, тощо.

Після загального огляду зовнішніх відділів щелепно-лицевої ділянки визначали анатомо-функціональні порушення вроджені і набуті, що мали етіологічне і патогенетичне значення.

Одночасно виявляли наявність у хворого фонового захворювання, у нашому випадку це хронічного тонзиліту. По перше використовувались данні анамнестичного опитування: наявність у пацієнта двох і більше ангін на рік є одним із критеріїв для встановлення діагнозу хронічний тонзиліт.

По друге застосовувались інструментальні методи обстеження хворих. При виконанні фарінгоскопії оцінювались такі ознаки: гіперемія і валикоподібне потовщення країв піднебінних дужок; рубцеві спайки між

мигдаликами та піднебінними дужками; розрихлені або рубцево-змінені та ущільнені мигдалики; казеозно-гнійні пробки або рідкий гній в лакунах мигдаликів; регіонарний лімфаденіт - збільшення зацелених лімфатичних вузлів.

Після цього приступали до пародонтологічного обстеження. Для постановки правильного діагнозу визначали глибину ПК, вимірювали втрати епітеліального прикріплення (ВЕР) та величину рецесії ясен. Після цього визначали величину рецесії ясен. Для цього пародонтологічним зондом вимірювали відстань від цементно-емалевої межі до маргінального краю ясен, що відображає величину апікального переміщення ясен.

Визначали ступінь рухомості зубів. Патологічну рухомість зубів співвідносили зі станом тканин пародонту в цілому (виразність запальних явищ, глибина ПК, ступінь атрофії кістки коміркового відростка, тощо).

Оцінку стану фуркацій в горизонтальному напрямку проводили у відповідності з методом Хемса по трьом ступеням, в вертикальному напрямку - за методом Тарноу - Флетчера по підкласам.

З метою об'єктивної оцінки змін у тканинах пародонту, та визначення ступеня запалення ясен використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс. Для оцінки гігієнічного стану порожнини рота використовували Гігієнічний індекс Green-Vermillion.

Для того, щоб проведене пародонтологічне обстеження було більш повним, а значить більш об'єктивним, ми звертали увагу на такі симптоми запально-деструктивних захворювань пародонту, як кровоточивість ясен і наявність виділень з ПК, так, як інтенсивність їх проявів допомогло нам уточнити характер перебігу патологічного процесу в пародонті (хронічний, загострений), а також виявити ступінь їх активності.

Наявність та інтенсивність кровоточивості ясен оцінювали під час вимірювання глибини ПК пародонтологічним зондом в області усіх зубів. Інтенсивність кровоточивості ясен оцінювали по 3-х бальній шкалі:

Індекс кровоточивості розраховували шляхом ділення отриманої суми балів на кількість обстежених зубів. В результаті ділення отримували середню величину інтенсивності кровоточивості ясен.

Далі проводили якісну оцінку виділень з ПК. Для цього проводили легке, атравматичне надавлювання на стінку ПК за допомогою серповидної гладилки. Обстеження проводили в області усіх зубів. Оцінку отриманих результатів ми проводили по такій шкалі: 1 бал - серозний ексудат; 2 бали - серозно-гнійний ексудат; 3 бали - гнійний ексудат.

При обстеженні пацієнти розподілялись по групам по 35 обстежених (загалом 105): I група - контрольна (соматично і пародонтологічно здорові пацієнти), II група - порівняльна (хворі на генералізований пародонтит), III група - основна (хворі на генералізований пародонтит і хронічний тонзиліт). обстежених.

Результати. Обговорення

Серед 105 обстежених були люди у віці від 30 до 41 року, з них 60 (57,1%) пацієнтів - чоловічої статі і 45 (42,9%) пацієнтів - жіночої статі.

Як бачимо з таблиці 1 у II і III групах ми діагностували по 10 (28,6%) та 7(20%) хворих з ГП I ступеня важкості, по 18 (51,4%) та 20 (57,1%) хворих з ГП II ступеня важкості, та по 7 (20%) та 8 (22,9%) з ГП III ступеня важкості. Із досліджених пацієнтів II та III груп було по 19 (54,3%) та 15 (42,9%) пацієнтів з ГП в хронічній стадії, і по 16 (45,7%) та 20 (57,1%) пацієнтів з ГП в стадії загострення.

Сьогодні, є загальноновизнана залежність рівня захворюваності порожнини рота від загального стану організму, і порушення або ураження будь-якої функціональної системи організму патологічним процесом, може обумовити порушення структурно-функціонального стану організму і тканин порожнини рота. Одним із завдань нашого дослідження була оцінка зміни стоматологічного статусу у хворих з хронічним тонзилітом і виявлення його характерних особливостей. (6, 7, 83, 89, 91, 117, 135) При цьому ми дотримувались погляду, що загальна симптоматика хронічного тонзиліту і його ускладнень не може вважатись повною без розгорнутого симптомокомплексу. Скарги пацієнтів можемо побачити із таблиці 2.

Як бачимо з таблиці 2 у хворих основної групи частіше виявляли чутливість зубів, неприємний запах з роти та кровоточивість ясен, ніж у хворих порівняльної групи.

У пацієнтів I групи при анкетному опитуванні не виявлено соматичної патології. У пацієнтів II групи при анкетному опитуванні виявлено соматичну патологію у 22 (62,9%), у пацієнтів III групи - не враховуючи тонзиллярну патологію, соматичну патологію виявлено у 27 (77,1%). А так як на думку багатьох дослідників генералізований пародонтит не є самостійним захворюванням і завжди виникає на фоні соматичної патології, то можливо, що у III групі, етіологічним фактором ГП є хронічний тонзиліт.

При проведенні нами дослідження було виявлено, що стоматологічний статус хворих з ГП на фоні тонзиллярної патології значно гірший, ніж у хворих з ГП без тонзиллярної патології.

Як видно з таблиці 3, у третій групі значно більший відсоток хворих мав потребу у санації ротової порожнини, ніж у першій та другій.

У всіх пацієнтів 2 та 3 груп спостерігався симптоматичний катаральний гінгівіт (залежно від стадії ГП гострий чи хронічний). Гінгівіт характеризувався гіперемією, або ціанотичним відтінком слизової оболонки ясенних сосочків, маргінальних, чи альвеолярних ясен. Форма рельєфу ясенного краю була дещо змінена. Найвиразнішим був процес в яснах фронтальної групи зубів. При подразненні ясеневих сосочків та крайових ясен вони кровоточили. Ясенний край був потовщеним і мав вигляд валика. Пальпація ясен викликала неприємні, або болісні відчуття, і могла призводити до кровоточивості.

Таблиця 1. Ступінь генералізованого пародонтиту у порівняльній і основній групах.

Ступінь генералізованого пародонтиту	ГП		ГП і хронічний тонзиліт	
	Абс.	%	Абс.	%
I ступінь	10	28,6	7	20
II ступінь	18	51,4	20	57,1
III ступінь	7	20	8	22,9
Загалом	35	100	35	100

Таблиця 2. Скарги хворих порівняльної і основної груп.

Скарги	ГП (n=35)		ГП на тлі тонзиллярної патології (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Не пред'являє	0	0	4	11,4
Чутливість зубів	17	48,6	22	62,8
Неприємний запах з рота	25	71,4	31	88,6
Неприємний присмак в роті	6	17,1	18	51,4
Кровоточивість ясен	19	54,3	31	88,6
Застрягання їжі між зубами	18	51,4	28	80,0

Таблиця 3. Потреба в санації обстежених пацієнтів.

Потреба в санації	Контрольна група (n=35)		Хворі з ГП (n=35)		Хворі з ГП на фоні тонзиллярної патології (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Санований	22	62,9	20	57,1	24	68,6
Потребує санації	13	37,1	15	42,9	11	31,4
загалом	35	100	35	100	35	100

Таблиця 4. Ступінь симптоматичного гінгівіту у хворих основної і порівняльної груп.

Ступінь симптоматичного гінгівіту	Хворі на ГП (n=35)		Хворі на ГП на фоні хронічного тонзиліту(n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
I ступінь	8	22,8	6	17,2
II ступінь	15	42,9	11	31,4
III ступінь	12	34,3	18	51,4
Загалом	35	100	35	100

Таблиця 5. Рухомість фронтальних зубів.

Ступінь рухомості фронтальних зубів	Хворі на ГП (n=35)		Хворі на ГП на фоні хронічного тонзиліту(n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Не рухомі	8	22,9	4	11,4
I ступінь	14	40,0	8	22,9
II ступінь	9	25,7	17	48,6
III ступінь	4	11,4	6	17,1

З таблиці 4 видно, у хворих з ГП частіше виявляли гінгівіт II ступеня важкості у 15 (42,9%) пацієнтів тоді, як у хворих з ГП і ХТ частіше виявляли катаральний гінгівіт III ступеня важкості 18 (51,4%) пацієнтів.

При обстеженні вроджених та набутих анатомо-функціональних порушень було виявлено, що у хворих II

та III груп суттєвих відмінностей в їх кількості не було.

При проведенні нашого дослідження ми виявили, що супутні стоматологічні захворювання у пацієнтів з ГП і ХТ зустрічались значно частіше, ніж у пацієнтів з ГП без хронічної тонзиллярної патології. Карієс зубів і його ускладнення у хворих з ГП і ХТ зустрічались у 27(77,1%) пацієнтів, тоді як у хворих з ГП у 16 (45,7%) хворих. Захворювання слизової оболонки порожнини рота (сюди ми відносили хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, та рецидивуючі грибкові інфекції порожнини рота) у 17 (48,6%) хворих з ГП і ХТ і у 11 (31,4%) хворих з ГП без хронічної тонзиллярної патології. Патологія прикусу відмічалась у 8 (22,9%) I групи хворих та 6 (17,1%) II групи. Більший відсоток уражень СНЩС відмічався також у групі де хворі з ГП і ХТ 7 (20%) пацієнтів, а у групі де хворі з ГП без хронічної тонзиллярної патології у 5 (14,2%), що на нашу думку є наслідком більшого відсотка вторинної адентії у основній групі (хворі з ГП і ХТ).

У ході нашого дослідження було виявлено більший відсоток ускладнень у хворих з ГП і ХТ;вторинна адентія у хворих з ГП і ХТ відмічалась у 22 (62,9%) хворих, а у хворих з ГП без хронічної тонзиллярної патології у 16 (45,7%) пацієнтів. Діастеми і тремі у хворих з ГП і ХТ у 19 (54,3%), тоді як у хворих з ГП у 14 (40,0%) пацієнтів. А також травматична оклюзія у хворих з ГП і ХТ у 17 (48,5%), а хворих з ГП у 15 (42,6%) пацієнтів.

У нормі, для зубів характерна певна (у невеликих межах) рухомість, внаслідок якої контактні поверхні зубів притискаються одна до одної. Під час захворювання пародонта волокна періодонта і кістка коміркового відростка руйнуються і рухомість зуба значно зростає. Рівень рухомості зубів пов'язаний з тяжкістю і глибиною руйнування зв'язкового апарату зуба і характером перебігу деструктивного процесу в пародонті. Тому, як видно з таблиці 5, що у порівняльній групі найчастіше ми спостерігали рухомість зубів I ступеня важкості у 14 (40%) пацієнтів, тоді як у хворих основної групи рухомість II ступеня важкості у 17 (45%) пацієнтів.

Особливої уваги заслуговує область фуркації багатокореневих зубів, оскільки це недосяжна для огляду зона, яка являється самостійним біотопом для патогенної мікрофлори. Із результатів нашого дослідження можемо сказати, що ураження фуркаціями спостерігали у 19 (54,3%) хворих з ГП без хронічної тонзиллярної патології і у 25 (71,4%) хворих з ГП і ХТ.

При визначенні показників стану пародонту та гігієни

порожнини рота було встановлено, що у хворих з ГП на фоні хронічної патології піднебінних мигдаликів майже усі досліджуванні показники виявлялись у значно більшого відсотка хворих, ніж у пацієнтів з ГП без хронічної патології піднебінних мигдаликів.

З метою об'єктивної оцінки стану пародонту ми визначили гігієнічний індекс (ГІ), індекс кровоточивості ясен, та папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (ПМА).

Визначення ГІ показало, у контрольній групі середній показник склав 0,5 бала, з оцінкою ГІ добрий, у порівняльній групі ГІ склав 1,4 бала з оцінкою задовільний, та у основній групі ГІ склав 2,4 бала, з оцінкою незадовільний. Що говорить про незадовільну гігієну порожнини рота у хворих з ГП і ХТ.

Для визначення ступеня запалення ясен визначали ПМА індекс. При обстеженні нами хворих, було встановлено,що індекс не є однаковим у досліджуваних групах. При обстеженні хворих з хронічною стадією ГП у порівняльній основній групі ПМА індекс був >50 балів, що означало значне поширення патологічного процесу на тканини пародонту, і відповідно склало 56,3 бала та 63,6 бала. Проте, у хворих з ГП в гострій стадії обох груп поширеність патологічного процесу, мала ще більші показники, а точніше, у порівняльній групі 66,5 бала і значно більш високий показник у основній групі 89,8 бала.

Для більш об'єктивного обстеження ми оцінювали індекс кровоточивості ясен. У хворих з хронічною стадією ГП обох груп він склав відповідно 0,9 і 1,2 бала, та у хворих з ГП у стадії загострення 2 бали та 2,2 бали.

Для того,щоб проведене пародонтологічне дослідження було більш повним, а значить більш об'єктивним, ми звертали увагу на наявність виділень з пародонтальних кишень. У 16 (45,7%) пацієнтів з ГП без тонзиллярної патології і у 27 (77,1%) пацієнтів з ГП і ХТ, ми виявили наявність серозних, серозно-гнійних, чи гнійних виділень з ПК.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати досліджень при визначенні індексів свідчать про вищі бали останніх у хворих основної групи, що говорить про незадовільну гігієну порожнини рота та більш поширений і глибший процес у тканинах пародонту внаслідок ГП на фоні хронічного тонзиліту.

Список літератури

- Боровский Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. - М. : МЕДпресс, 2001. - С. 74.
- Брико Н. И. Стрептококковая инфекция: эпидемиология, профилактика, основные направления эпидемиологического надзора: уч.-метод. пособие / Н. И. Брико, Н. Н. Филатов. - Москва, 1995. - С. 68.
- Горбачева И. А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. - 2001. - № 1. - С. 26-28.
- Солдатов И. Б. Руководство по оториноларингологии / Солдатов И. Б. - [2-е изд., перераб. и доп.]. - М. : Медицина, 1997. - 608 с.
- Чурилов Ј. П. Механизмы развития стоматологических заболеваний: уч. пособие / Чурилов Ј. П., Дубова М. А., Каспина А. И. - СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2006. - С. 534.
- Bauermeister С. Микробиологическая диагностика заболеваний тканей пародонта / С. Bauermeister // Новое в стоматологии. - 2003. - № 7. - С. 27 - 30.

Барило О.С., Склярук Н.В., Царик Н.П.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА И ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Резюме. Исследованы особенности состояния пародонта и гигиены полости рта у больных хроническим пародонтитом на фоне хронического тонзиллита. Для характеристики состояния тканей пародонта проводили исследование по специально разработанной индивидуальной карте стоматологического больного. Использовали объективные методы оценки состояния органов ротовой полости и состояния гигиены. Данное исследование выявило связь между состоянием пародонта, гигиены полости рта у больных хроническим пародонтитом и наличием или отсутствием сопутствующей тонзиллярной патологии. Сопутствующая тонзиллярная патология значительно ухудшает состояние гигиены полости рта и ухудшает состояние пародонта.

Ключевые слова: хронический пародонтит, хронический тонзиллит, гигиена полости рта, пародонт.

Barylo O.S., Skliaruk N.V., Tsaryk N.P.

THE FEATURES OF CONDITION OF PARODONTIUM AND ORAL HYGIENE IN PATIENTS WITH CHRONIC PARODONTITIS ON A BACKGROUND OF CHRONIC TONSILLITIS

Summary. The features of condition of parodontium and oral hygiene in the patients with chronic parodontitis on a background of chronic tonsillitis were studied. To characterize the condition of parodontium tissues the research with specially designed individual cards of a dental patient was performed. We used objective methods of assessment of the condition of the organs of oral cavity and the condition of the hygiene. This study has demonstrated a link between the parodontium condition, oral hygiene in the patients with chronic parodontitis and the presence or absence of concomitant tonsillar pathology. Concomitant tonsillar pathology significantly worsens the condition of the oral hygiene and parodontium condition.

Key words: chronic parodontitis, chronic tonsillitis, oral hygiene, parodontium.

Стаття надійшла до друку 23.05.2014 р.

Барило Александр Семенович - д. мед. н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова +38 093 272-02-47; alexandrb381@gmail.com

Склярук Назар Володимирович - лікар-стоматолог стоматологічної клініки ПП "Вінстом" м. Вінниця +38 067 250-33-22; sklyarvin@mail.ru

Царик Наталія Петрівна - лікар-стоматолог, магістрант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова +38 097 944-16-09; czarik.nataliya@mail.ru

© Пшук Є.Я., Пшук Н.Г.

УДК: 616.895.4-0.85:615.851

Пшук Є.Я., Пшук Н.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОСОБЛИВОСТІ СІМЕЙНОГО РЕСУРСУ РЕФЕРЕНТНИХ РОДИЧІВ ПАЦІЄНТІВ З ШИЗОФРЕНІЄЮ

Резюме. Досліджена типологія ресурсу сімейної підтримки у референтних родичів пацієнтів з шизофренією. Встановлено, що на початкових етапах розвитку захворювання реєструється достатній рівень ресурсу, з подовженням тривалості хвороби переважає обмежений та низький ресурс сімейної підтримки.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, пацієнт, референтний родич, сім'я, ресурс підтримки.

Вступ

Шизофренія є важким прогредієнтним психічним захворюванням, при якому страждає не лише хворий, але й його найближче оточення. При цьому факт проживання хворого в сім'ї має свої позитивні сторони, але одночасно породжує чимало проблем. Проживання в сім'ї, при адекватному її відношенні, дає пацієнтам ряд переваг, забезпечуючи соціальну та фінансову підтримку, надаючи захист від ізоляції, бездомності і стресових життєвих ситуацій. Але, в той же час, реакція сім'ї на хворобу і її лікування буває неоднозначною. Перш за все це обумовлено тим, що шизофренія як хронічне захворювання носить міжособистісний, соціальний та культуральний характер, а не є явищем, що стосується тільки одного пацієнта [Ференди, Абарбанель, 2005]. Становище ускладнюється тим, що поява в сім'ї настільки важкого і високостигматизуючого захворюван-

ня призводить до вираженого порушення існуючого гомеостазу сімейної системи (ролей, меж, очікувань, бажань і надій). У результаті хвороби пацієнт стає нездатним до створення та збереження повноцінного функціонування в сімейному оточенні [Гурович, 2004]. Повсякчас негативна реакція сім'ї на наявність захворювання, агресивна позиція щодо назначуваної терапії провокують більш часті загострення (як за рахунок несприятливої психологічної обстановки, так і більш частих порушень у режимі прийому терапії), що призводить до поглиблення дефектів і ще більшої дезадаптації пацієнта. Крім того, психічне захворювання одного з членів сім'ї пов'язано з ростом навантаження на інших її членів [Корман, 2009]. Дослідження дозволили більш точно уявити структуру об'єктивних і суб'єктивних труднощів, з якими стикається сім'я [Brissos, 2011]. Показ-

ники об'єктивного сімейного тягаря батьків найбільш часто включають обмеження вільного часу через необхідність контролювати хворого, фінансові витрати і обмеження у трудовій діяльності. Серед показників суб'єктивного сімейного тягаря родичі хворих найбільш часто відзначали випробовуване ними почуття страху і тривоги за майбутнє пацієнта через його соціальної неспроможності і поведінкової непередбачуваності, а також переживання рідними зниженого настрою і почуття провини [Hoenig, Hamilton, 2006]. Деякі родичі при спільному проживанні з хворим починають відчувати себе обтяженими, нещасними і, як показали дослідження [Duck et al., 2009], стають частіше схильними до появи власних соматичних та інфекційних захворювань. Загалом, виявлено негативний вплив захворювання (шизофренія) на якість життя референтних родичів, їх фізичний, психологічний та соціальний стан [Корман, Бочаров, 2009].

Деякі науковці звертають увагу на те, що динаміка переживань, пов'язаних з появою в сім'ї психічно хворої особи, в різних сім'ях різна [Эйдемиллер, Юстицкис, 1999]. В одних сім'ях цей факт посилює "деструктивність", призводить до погіршення обстановки, зниження стабільності і наростання чинників, які поглиблюють розлади, в інших - призводить до мобілізації сім'ї, посилення її стабільності, зниженню конфліктності, що дозволяє легше справлятися з виконанням завдань, пов'язаних з опікою над пацієнтом. При цьому, перед родиною постає необхідність вирішення низки проблем: розуміння хворого і встановлення адекватного рівня вимог до нього, впливу на хворого і вибудовування відносин з соціальним оточенням, в тому числі і медичними установами [Лутова, Макапевич, 2009]. Сімейна терапія є одним із основних компонентів психосоціального реабілітаційного комплексу для хворих на шизофренію [Прибытков, 2012]. Сімя відіграє вирішальну роль у загальній ефективності лікування хворих на шизофренію та соціальному функціонуванні як пацієнта так і його найближчого оточення [Уорнер, 2004; Вишнева, Гвоздецкий, 2012]. У добре інтегрованих сім'ях за належної біологічної спрямованості терапії значно знижується ризик екзацерації шизофренічного процесу у пацієнтів та небажаних наслідків хвороби як для самого пацієнта так і для його родичів [Burns, Patrick, 2007].

Матеріали та методи

За умови інформованої згоди, на базі Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. О.І. Ющенко, було обстежено 168 сімей, в яких проживає хворий на шизофренію та відповідно 168 пацієнтів, (основна група ОГ, 97 чоловіків та 71 жінка). За діагностичними критеріями МКХ - 10 у 77 пацієнтів діагностувався епізодичний тип перебігу з наростаючим дефектом та у 91 - безперервний. Обстежені хворі перебували у віці від 23 до 45 років (в середньому 34,1±0,8 років). Тривалість спостереження цих хворих відповідала вимогам МКХ-

10 та була не менше року, в середньому 2,7 року. Зі всього загалом обстежених тривалість хвороби у 57 пацієнтів була до 4-х років, у 58 - 4 - 8 років та у 53 хворих більше 8 років. Середній вік манифестації захворювання - 25,3±2,9 років. 74 пацієнта мали власну сім'ю (обстежені були дружини пацієнтів - Д, чоловіки пацієнток - Ч), 94 хворих проживали з батьками (обстежені були один з батьків). Таким чином, основну групу референтних родичів (РР) склали дружини пацієнтів, чоловіки пацієнток та один з батьків обстежених хворих (ОГРР). 29,7% сімей охарактеризували власний матеріальний стан як незадовільний. 66,1% сімей констатували порушення міжособистісних стосунків в сім'ї, що виникли внаслідок появи в сім'ї хворого на шизофренію. Контрольну групу склали 55 сімей, де не проживають психічно хворі (КГ). Методи дослідження: клініко-анамнестичний, соціально-демографічний, статистичний. З метою дослідження ресурсу сімейної підтримки використовували Шкалу структурованого інтерв'ю для оцінки ресурсу сімейної підтримки пацієнта з шизофренією [Абрамов и др., 2009]. Перед тим, як проводити структуроване інтерв'ю, ми надавали РР інформацію про клінічні особливості захворювання, його динаміку, подальший соціальний прогноз, про особливості терапевтичної тактики, про необхідність підтримуючого лікування, соціальної та емоційної підтримки в сімейному середовищі. Акцентували увагу на тому, що лише сімейна підтримка може допомогти пацієнту налагодити його стосунки з оточуючими, розширити соціальні контакти, використовувати адекватну ситуації соціальну роль та необхідні навички, формувати систему самообслуговування.

Результати. Обговорення

Загальний аналіз дослідження ресурсу сімейної підтримки у обстежених нами РР дав змогу виявити, що лише у 35 (20,8%) він був достатнім (бальна оцінка 12,4±0,9). Такі особи розуміли весь спектр порушень зміни життєвого стереотипу сім'ї, виявляли позитивне відношення до проблем та труднощів пацієнта, намагались надати емоційну та фінансову підтримку. Вони конструктивно вирішували всі нагальні проблеми, що були пов'язані з проживанням пацієнта в сім'ї та його лікуванням, чітко уявляли собі межу між потребами та реальними і нереальними очікуваннями. Допомога хворому члену сім'ї є важливим елементом функціонування сім'ї загалом. Тому, більшість РР, незважаючи на всі складнощі розвитку ситуації, настільки допомагають пацієнту з шизофренією в умовах сім'ї, що відчують себе достатньо реалізованими, в той час коли інші можуть вважати допомогу психічно хворій людині надто обтяжливим елементом власного життя.

У 84 РР (50,0%) реєструвався обмежений ресурс сімейної підтримки (бальна оцінка 26,2±1,3), проявами якого були: зменшення піклування про хворого родича, нездатність адекватно оцінити об'єм необхідної для

Таблиця 1. Вираженість ресурсу сімейної підтримки референтних родичів пацієнтів з шизофренією.

Тип ресурсу	1 ОГР (n=57)		2 ОГР(n=58)		3 ОГР(n=53)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
достатній	24	42,1	19	15,5	4	7,5
обмежений	25	43,8	27	46,5	21	36,2
низький	8	14,1	22	37,9	28	52,3

хворого терапії, небажання вчасно звертати увагу на потреби хворого. Такі особи були не зацікавлені у формуванні позитивної міжособистісної взаємодії, не зовсім реально оцінювали подальші перспективи проживання хворого у сім'ї, вважали, що збільшення навантаження на сім'ю призведе до погіршення сімейного психологічного мікроклімату. Обмежений ресурс сімейної підтримки може формуватись і внаслідок того, що вони надто інтенсивно включаються у процес піклування про хворого члена сім'ї, навіть більше чим це є необхідним. Звужується їх круг інтересів, бажань, потреб, виникає страх щодо соціальної ізоляції, виникають стани хронічної незадоволеності тим, що відбувається, тому що страждають і не задовольняються власні потреби РР у відпочинку, спілкуванні, сексуальному житті, тощо.

Низький ресурс сімейної підтримки виявлявся у 49 (29,2%) референтних родичів пацієнтів з шизофренією (31,5±0,4 бал), що свідчило про наявність дисбалансу між пріоритетними сферами задоволення потреб членів сім'ї та необхідністю підтримувати та піклуватися про хворого члена сім'ї. Респонденти групи РР вважали, що є дуже багато інших сімейних проблем окрім хворого в сім'ї, звертали увагу на те, що пацієнт повинен сам турбуватися про свої проблеми, їх не турбував психічний стан пацієнта та його відношення до терапії.

Аналіз дослідження ресурсу сімейної підтримки в залежності від загальної тривалості хвороби (табл. 1) показав, що у референтних родичів пацієнтів з шизоф-

ренією до 4 років переважає достатній та обмежений ресурс сімейної підтримки (85,9%), в той час коли при тривалості хвороби від 4 до 8 років та більше років та 8 років в більше переважає обмежений та низький сімейний ресурс, відповідно, 84,4% та 88,5%.

Встановлені особливості свідчать про те, що по мірі розвитку шизофренії у члена сім'ї у РР нівелюються емпатійно-аффіліативні тенденції та бажання у міжособистісній взаємодії з хворим, формуються нові дистанційні стосунки з емоційно-ригідними компонентами негативного змісту та відсутністю піклування. Прийняття хвороби сім'єю та усвідомлення її окремих проявів - важливий фактор у лікуванні будь-якого психічного розладу загалом і шизофренії зокрема. В сім'ях хворих на шизофренію практично повсякчас існують проблеми розуміння РР того, що людина є хворою і все, що відбувається з пацієнтом є наслідком проявів хвороби. Як правило, у більшості родичів існує формальне прийняття хвороби. Недооцінюючи важкість проявів шизофренії, референтні родичі пред'являють завищені вимоги до хворого, такі ж як і до здорової особистості, які хворий на шизофренію не здатний виконати. Така ситуація призводить до того, що з'являються докори та взаємні образи, а наслідком є екзацербация хвороби.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ресурс сімейної підтримки сімей пацієнтів з шизофренією залежить від загальної тривалості захворювання. В 50,0% референтних родичів пацієнтів з шизофренією визначається обмежений ресурс сімейної підтримки, що свідчить про відсутність конгруентних підходів щодо психосоціальної адаптації хворих. Встановлені особливості можуть слугувати підставою для розробки та удосконалення програм психологічної корекції для членів сімей, де проживає хворий на шизофренію.

Список літератури

- Абрамов В. А. Психосоциальная реабилитация больных шизофренией / Абрамов В. А., Жигулина И. В., Ряполова Т. Л. - Д. : Каштан, 2009. - 584с.
- Вишневская О. А. Социальное функционирование больных параноидной шизофренией в ремиссии / О. А. Вишневская, А. Н. Гвоздецкий // Соц. и клин. психиатрия. - 2012. - Т. 22, № 4. - С. 30 - 35.
- Гурович И. Я. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии / Гурович И. Я., Шмуклер А. Б., Сторожакова Я. А. - М., 2004. - 492 с.
- Корман Т. А. Качество жизни родителей больных шизофренией / Т. А. Корман, В. В. Бочаров // Актуальные проблемы внебольничной психоневрологической помощи детскому и взрослому населению: избр. труды : мат. науч. - практ. конф. с междунар. участием, 21-22 мая 2009 г. - СПб., 2009. - С. 147 - 8.
- Лутова Н. Б. Отношение членов семьи больных шизофренией к медикаментозному лечению / Н. Б. Лутова, О. В. Макаревич // Обзорение психиатрии и мед. психологии им. Бехтерева. - 2009. - № 4. - С.43 - 46.
- Прибытков А. А. Нарушение социального функционирования больных шизофренией / А. А. Прибытков // Соц. и клин. психиатрия. - 2012. - Т. 22, № 4. - С. 27 - 29.
- Уорнер Р. Шизофрения и среда / Уорнер Р. - Киев : Сфера, 2004. - 145 с.
- Ференди Я. Семья: система, которую нельзя игнорировать / Я. Ференди, Я. Абарбанель // Шизофрения ; под ред. М. Мэйа, Н. Сарториуса. - Киев : Сфера, 2005. - 231с.
- Эйдемиллер Э. Г. Психология и психотерапия семи / Э. Г. Эйдемиллер, В. Юстицкис. - СПб., 1999. - 348 с.
- Brissos S. The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia / S. Brissos, A. Molodynski, V. V. Dias // Ann. Gen. Psychiatry. - 2011. - Vol. 10. - P. 18 - 19.
- Burns T. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies / T. Burns, D. Patrick // Acta Psychiatr. Scand. - 2007. - Vol. 6. - P. 403 - 418.
- Dyck D. G. Predictors of burden and infectious

illness in scizophrenia caregives / D. G. Dyck, R. Short, P. Vitaliano // Psychosomatic Medicine. - 2009. - № 61. - P. 411 - 9.

household / I. Hoenig, M. W. Hamilton // Int. J. Soc. Psychiatry. - 2006. - № 12. - P. 165 - 76.

Пшук Е.Я. Пшук Н.Г.

ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНОГО РЕСУРСА РЕФЕРЕНТНЫХ РОДСТВЕННИКОВ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Резюме. Исследована типология ресурса семейной поддержки у референтных родственников пациентов с шизофренией. Установлено, что на начальных этапах развития заболевания регистрируется достаточный уровень ресурса, с удлинением продолжительности болезни преобладает ограниченный и низкий ресурс семейной поддержки.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, пациент, референтный родственник, семья, ресурс поддержки.

Pshuk Y.Y. Pshuk N.G.

FEATURES OF FAMILY RESOURCE OF REFERENCE RELATIVES OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Summary. The resource typology of family support in reference relatives of patients with schizophrenia was studied. It is established that in the early stages of the disease recorded an adequate level of resources, with the extension of the duration of the disease prevails limited resources and low family support.

Key words: paranoid schizophrenia, the patient, a relative reference, family support resources.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2014 р.

Пшук Евгений Ярославович - к. мед. н., асистент кафедри медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 55-07-47

Пшук Наталья Григорівна - д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної психології та психіатрії з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 55-07-47

© Смолко Д.Г.

УДК: 616.89-008.19-053.9

Смолко Д.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра нервових хвороб з курсом нейрохірургії (вул. Пирогова, 109, м. Вінниця, Україна, 21005)

КЛІНІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ НЕГАТИВНОЇ ДИНАМІКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ З I ТА II СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Резюме. В статті наведені власні результати дослідження якості життя 128 хворих з I - II стадією хронічної ішемії головного мозку (ХІМ). Для дослідження якості життя використано опитувальник SF-36. Показано, що якість життя пацієнтів з ХІМ залежить від вираженості рухових, когнітивних та афективних порушень, наявності астеничного синдрому та втоми.

Ключові слова: якість життя, хронічна ішемія головного мозку.

Вступ

Хронічна ішемія головного мозку (ХІМ) є однією з найбільш значущих проблем сучасної системи охорони здоров'я, оскільки збільшення в економічно розвинутих країнах тривалості життя, а, отже, зростання в популяції числа осіб похилого та старечого віку, асоціюються із збільшенням поширеності нейродегенеративних захворювань [Plassman et al., 2008; Winter et al., 2011; Huang et al., 2011]. На сьогодні ця патологія домінує в структурі судинних захворювань головного мозку [Зозуля, 2011; Мурашко, Кусткова, 2011], асоціюється з високим ризиком розвитку гострих судинних катастроф, а прогресивний перебіг ХІМ призводить до порушення когнітивних та рухових функцій та істотного зниження всіх показників якості життя хворих [Яворская, и др., 2008; Winter et al., 2011; Gure et al., 2013]. Згідно з даними літератури, когнітивні порушення, вік, чоловіча стать, депресивні розлади, наявність лакунарних інфарктів в білій речовині головного мозку підвищують ризик смертності від цереброваскулярної патології. У цьому аспекті корекція судинних чинників ризику та успішне лікування депресії здійснюють значний позитивний вплив на поліпшення якості життя хворих та зниження смертності

від цереброваскулярних захворювань [Lavretsky et al., 2010].

В Україні робіт, присвячених дослідженню якості життя у хворих з ХІМ, мало. В зв'язку з цим особливий інтерес набуває вивчення динаміки показників якості життя у пацієнтів цієї категорії, а також можливе зіставлення об'єктивних і суб'єктивних оцінок.

Мета роботи - визначити та проаналізувати основні клінічні детермінанти негативної динаміки якості життя хворих з I та II стадією ХІМ, у котрих когнітивне зниження не досягло ступеня деменції.

Матеріали та методи

Робота ґрунтується на проспективному обстеженні 128 (51 чоловік, 75 жінок) хворих з ХІМ I-II стадії, котрі спостерігались і лікувались у КЗ "Вінницькій обласній психоневрологічній лікарні ім. акад. О.І. Ющенка" впродовж 2010-2013 рр. Вік пацієнтів коливався від 45 до 68 років (середній вік - 57,36±4,67 років; M±StD). Медіана віку склала 56,0 роки.

Критеріями включення в дослідження слугували: 1) наявність клінічних ознак ХІМ [Гусев и др., 2009]; 2) на-

явність лакунарних та/або територіальних інфарктів або дифузних змін білої речовини (лейкоареозу) на МРТ; 3) оцінка за Шкалою короткого дослідження психічного статусу (Mini Mental State Examination - MMSE) [Folstein et al., 1975] від 30 до 24 балів.

Провідними факторами розвитку ХІМ були атеросклероз магістральних та інтракраніальних судин ($n=72$; 56,3%) та його сполучення з артеріальною гіпертензією ($n=56$; 43,7%).

Клініко-неврологічне дослідження проводилося з використанням шкали рівноваги і рухової активності Тінетті та шкали псевдобульбарного синдрому. Шкала Тінетті (Tinetti Balance and Instability Scale - TBMS) включає оцінку постуральної стійкості, оцінку ходи і загальний бал (індекс), що оцінює ступінь рухових порушень [Tinetti, 1986]. Виразність псевдобульбарного синдрому оцінювалася за допомогою спеціальної шкали, що враховує вираженість функціонального дефекту (дизартрії, дисфагії), комплексу аксіальних рефлексів і афективно-моторної розгальмованості (насильницького сміху і плачу) [Левін, 1996]. Для оцінки когнітивних функцій застосовували шкалу MMSE - визначення орієнтування в часі й місці, стану короткотривалої, довготривалої пам'яті, функції мови, гнозису, праксису). Для дослідження емоційних розладів використовували Госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) [Zigmond, Snaith, 1983], відповідно до якої 0 - 7 балів означали відсутність достовірних симптомів тривоги та депресії; 8 - 10 - "субклінічно виражену тривогу/депресію"; 11 і більше - "клінічно виражену тривогу/депресію".

Рівень астенії визначали за допомогою стандартної версії Модифікованої Шкали Втоми (Modified Fatigue Impact Scale - MFIS) [Fisk et al., 1994], що дозволяє оцінити вплив втоми на різні сфери життя пацієнта - фізичну, когнітивну та психосоціальну.

Усім пацієнтам проведено визначення показників якості життя за допомогою Короткої Версії Опитувальника Здоров'я - 36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey - SF-36), що була розроблена в США в рамках дослідження MPS (Вивчення Медичних Результатів) [Ware, Sherbourne, 1992]. Цей опитувальник містить 36 питань, котрі згруповані у 8 основних аспектів здоров'я: фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне функціонування (РФФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗСЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ), емоційний стан та психічне здоров'я (ПЗ). Групу порівняння (контроль) склали 63 практично здорові особи, співставимі за статтю ($p=0,46$) і віком ($p=0,38$), які не мали соматичних захворювань, котрі могли би вплинути на рівень якості життя.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS 13 (©SPSS Inc.). Статистично значущими вважалися відмінності при $p<0,05$ (95%-й рівень значущості) і при $p<0,01$ (99%-й рівень значущості). Для дослідження залежностей між змінними використовували

коefficient рангової кореляції Спірмена (R), дисперсійний та регресійний аналіз.

Результати. Обговорення

У число обстежених пацієнтів увійшли 58 (45,3%) хворих з I стадією та 70 (54,7%) хворих з II стадією ХІМ. Рухові порушення різного характеру і вираженості виявлені у 8 (13,8%) хворих з I стадією ХІМ та у 48 (68,6%) з II стадією ХІМ, лобна дисбазія - у 2 (3,4%) та 26 (37,1%) пацієнтів, мозочкова симптоматика - у 6 (10,3%) та 15 (21,4%) відповідно. Псевдобульбарний синдром діагностовано у 1 (1,7%) та 47 (67,1%) хворих з I та II стадіями ХІМ відповідно.

Порівняння середніх значень показників якості життя хворих на ХІМ та респондентів групи контролю ($n=63$) виявило значущі відмінності середніх значень всіх компонентів, котрі складають концепцію "якості життя" протоколу SF-36, з рівнем статистичної значущості відмінностей $p<0,001$ (рис. 1).

При аналізі якості життя хворих залежно від стадії ХІМ з'ясовано, що зниження якості життя у хворих з I стадією захворювання досягається переважно за рахунок показників психічного компоненту здоров'я, порівняно з групою контролю ($p<0,001$), а саме: такими його складовими, як ЖА, СФ, РЕФ та ПЗ. Фізичний компонент здоров'я страждає в меншому ступені ($p=0,038$).

Із переходом до II стадії захворювання виявлено чітку закономірність до погіршення за складовими фізичного компоненту здоров'я ($p=0,031$) - ФФ, РФФ, ЗБ, що вірогідно пов'язано із наростанням неврологічної симптоматики у цих хворих. Так, із збільшенням стадії захворювання зафіксовано збільшення вираженості постуральних порушень та порушень ходи ($14,3\pm 7,4$ та $16,8\pm 4,4$ бали за відповідними субшкалами Тінетті проти $15,5\pm 6,2$ та $20,2\pm 5,2$ балів у хворих з I стадією ХІМ; $p=0,062$ та $p=0,003$). Показник фізичного компоненту якості життя достовірно корелював з загальною оцінкою шкали Тінетті ($R=0,53$; $p<0,001$), оцінкою ходи та постуральної стійкості цієї ж шкали ($R=0,42$ та $R=0,25$ відповідно; $p<0,05$), оцінкою за шкалою псевдобульбарного синдрому ($R=0,53$ та $R=-0,46$ відповідно; $p<0,001$). ФФ та РФФ негативно корелювали з оцінкою за шкалою псевдобульбарного синдрому ($R=-0,42$ та $R=-0,18$; $p<0,05$). Водночас, соціальне функціонування та життєва активність у хворих з II стадією ХІМ знижувались в меншому ступені ($p=0,017$), порівняно з I стадією захворювання. Останнє, ймовірно, віддзеркалює зниження вираженості та значущості для хворого суб'єктивних відчуттів, а також появу ознак зниження професійної та соціальної адаптації.

За шкалою MMSE легкі когнітивні порушення виявлено у 39 (30,5%) пацієнтів (середній бал - $27,1\pm 0,92$), помірні когнітивні порушення - у 76 (59,4%) хворих (середній бал - $24,6\pm 0,79$). Когнітивних розладів не зареєстровано у 13 (10,2%) осіб. Аналіз показників якості життя залежно від когнітивного статусу пацієнтів пока-

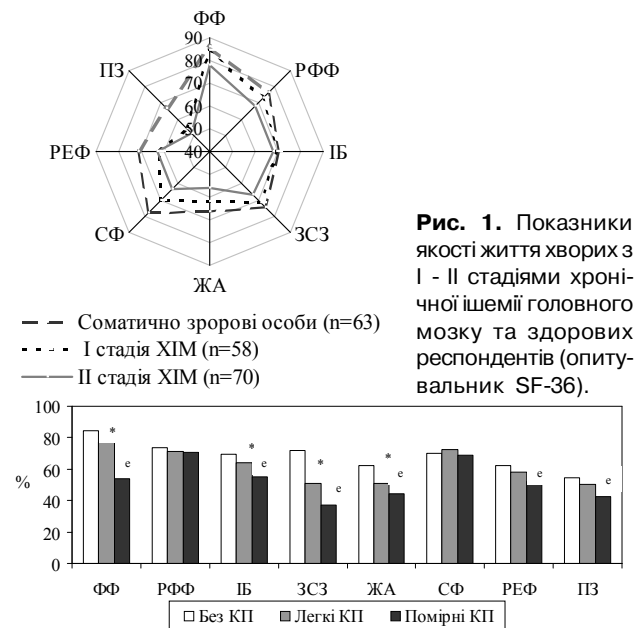


Рис. 2. Показники якості життя хворих з I - II стадіями ХІМ без когнітивних порушень (КП) та з КП різних ступенів.

Примітки: * - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих без КП та з легкими КП $p < 0,05$; e - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих з легкими КП та помірними КП $p < 0,05$.

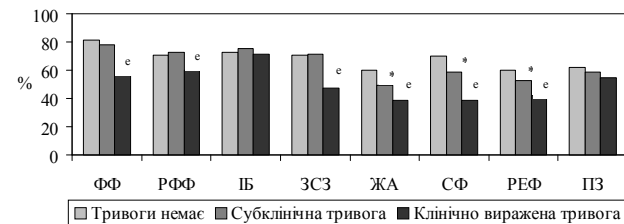


Рис. 3. Показники якості життя хворих з I-II стадіями ХІМ без тривожних розладів та з тривожністю різного ступеня вираженості за шкалою HADS.

Примітки: * - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих без тривожних розладів та з субклінічним рівнем тривоги $p < 0,05$; e - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих з субклінічним та клінічно значущим рівнем тривоги $p < 0,05$.

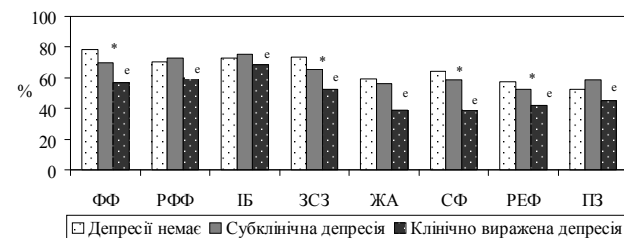


Рис. 4. Показники якості життя хворих з I - II стадіями ХІМ без депресивної симптоматики та з депресією різного ступеня вираженості (шкала HADS).

Примітки: * - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих без депресивної симптоматики та з субклінічним рівнем депресії. Примітки: $p < 0,05$; e - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих з субклінічним та клінічно значущим рівнем депресії $p < 0,05$.

зав, що із зростанням ступеня важкості когнітивних порушень показники якості життя знижуються за такими шкалами ФФ, ІБ, ЗСЗ, ЖА, РЕФ та ПЗ, що свідчить про негативний вплив когнітивних розладів як на фізичні, так і на психічні складові якості життя хворих з ХІМ (рис. 2).

За суб'єктивною оцінкою про ознаки депресії (постійні чи короткочасні) повідомляли лише 32,8% хворих, а про тривогу - 25,8% хворих з ХІМ. Жоден з 128 хворих на момент обстеження не приймав антидепресанти та анксиолітики. Тестування за шкалою HADS дозволило встановити наявність субклінічно виразної тривоги (8-10 балів) у 37 (28,9%) хворих, ще 41 (32,1%) пацієнт мав оцінку за шкалою HADS ? 11 балів, що відповідає клінічно значущому рівню тривоги. Депресивні розлади діагностовано у 88 (68,7%) пацієнтів: субклінічно виразну депресією (8 - 10 балів) мали 63 хворих, клінічно виразні стійкі відхилення (?11 балів) - 25 осіб. Коморбідність депресивної симптоматики та тривожних розладів виявлена в 47,7% випадків.

Із зростанням вираженості тривожно-депресивних порушень зміни якості життя у хворих з ХІМ були зумовлені не лише психічними складовими, а й фізичними показниками. Так, хворі з субклінічно виразним рівнем тривоги порівняно з пацієнтами без наявності тривожності мають достовірно нижчі показники за ЖА, СФ та РЕФ ($p < 0,05$). Із зростанням вираженості тривожності виявляється тенденція до погіршення оцінки якості життя за всіма категоріями з достовірним зниженням за шкалами ФФ, РФФ, ЗСЗ, ЖА, СФ та РЕФ (рис. 3).

Наявність субклінічно вираженої депресивної симптоматики у хворих з ХІМ супроводжувалася достовірним погіршенням якості життя за шкалами ФФ, ЗСЗ і СФ та РЕФ. Збільшення рівня депресивних розладів до клінічно значущого рівня супроводжується тенденцією до достовірного погіршення оцінки якості життя за всіма шкалами SF-36 ($p < 0,05$), крім ІБ та ЗСЗ (рис. 4).

При оцінці за стандартною версією шкали MFIS ознаки астеничного синдрому та втоми встановлені у всіх досліджуваних хворих з ХІМ, хоча під час опитування хворих про астеничний синдром повідомляли лише 65 (50,8%) пацієнтів. При цьому м'які прояви астенії мали 37,5% хворих, а синдром втоми помірного та важкого ступеня - 36,7% та 25,8% пацієнтів відповідно. З'ясовано, що наявність астеничного синдрому та втоми асоціюється із зниженням переважно фізичних показників якості життя, а із збільшенням вираженості останніх - виявляється погіршення й психічних показників якості життя (рис. 5).

Аналіз кореляційних зв'язків продемонстрував, що оцінка фізичного компоненту якості життя за шкалою SF-36 корелювала з показниками шкали рівноваги і рухової активності Тінетті: загальною оцінкою ($R = 0,53$, $p < 0,001$), оцінкою рівноваги ($R = 0,33$, $p < 0,001$) та оцінкою ходи ($R = 0,21$, $p = 0,019$); оцінкою за шкалою псевдобульбарного синдрому ($R = -0,46$, $p < 0,001$); загальним показником втоми ($r = -0,25$; $p = 0,009$), депресії ($R =$

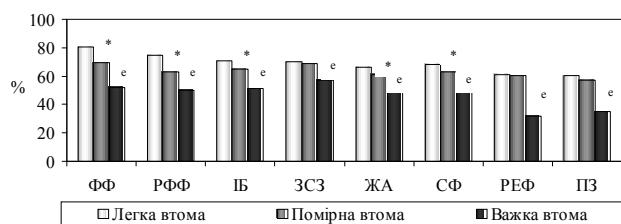


Рис. 5. Показники якості життя хворих з I - II стадіями ХІМ залежно від вираженості астенічного синдрому та втоми (шкала MFIS).

Примітки: * - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих з легким та помірним рівнем втоми $p < 0,05$; e - рівень значущості відмінностей показників якості життя хворих з помірним та високим рівнем втоми $p < 0,05$.

$-0,28$; $p=0,0024$), тривоги ($R=-0,26$; $p=0,0018$) та загальним показником когнітивної продуктивності ($R=0,19$; $p=0,044$). Серед досліджених показників найбільш сильний вплив на психічний компонент якості життя надають вираженість депресії ($R=-0,50$; $p < 0,001$), тривоги ($R=-0,31$; $p=0,011$), втоми ($R=-0,24$; $p=0,0047$) та когнітивної дисфункції ($R=0,47$; $p < 0,001$). Таким чином, наведені дані показують, що якість життя пацієнтів з ХІМ залежить від наявності та/або вираженості астенічних, когнітивних, афективних і рухових розладів, а також, ймовірно, коморбідної патології. Отримані результати відображають поліморфність проявів ХІМ, багатфакторність його розвитку та можуть стати підґрунтям для розробки програм підвищення якості життя у пацієнтів цієї категорії. Останнє положення зумовило необхідність проведення множинного регресійного аналізу для виявлення основних клінічних детермінант негативної динаміки якості життя хворих з ХІМ.

Для перевірки гіпотези про внесок аналізованих факторів в кінцеву оцінку фізичного та психічного компонентів якості життя був проведений регресійний аналіз, де у якості залежної перемінної були обрані компоненти якості життя, а незалежними перемінними слугували параметри оцінки неврологічного дефіциту, тривоги, депресії, втоми та когнітивного статусу. Результати аналізу наведені в таблицях 1 і 2. Покроковий варіант включення перемінних в кінцеву лінійну модель множинної регресії для обох компонентів якості життя відповідав наступним рівням критерію F: F-включення дорівнював 2,1, а F-виключення - 2,0 (перевірка з більш жорсткими критеріями - 3,1 та 3,0 відповідно, дала той самий результат, що свідчить про мінімальний ризик випадкових включень перемінних).

Підводячи підсумок проведеного аналізу бета-коефіцієнтів слід наголосити, що

достовірний внесок у зниження фізичного компоненту якості життя хворих з I стадією ХІМ роблять наступні перемінні (вказані бета-коефіцієнти внеску кожного): рівень втоми (-0,207) та депресії (-0,199), тоді як найбільш сильний вплив на психічний компонент якості життя демонструє ступінь депресії (-0,632) (див. табл. 1). В меншому ступені на якість життя цих хворих впливала вираженість тривоги, яка, однак, визначала не тільки психологічні складові (ЖА, СФ, РЕФ), але й фізичні аспекти якості життя (ФФ і РФФ) зазначених хворих.

У хворих з II стадією ХІМ констатовано погіршення оцінки якості життя за фізичним компонентом здоров'я на 38,6% та за психічним компонентом здоров'я на 11,2%, порівняно з I стадією захворювання. Аналіз бета-коефіцієнтів (див. табл. 2) показав, що найбільш значущими для зниження фізичного компоненту якості життя у хворих з ХІМ II стадії виявляються порушення рівноваги і рухової активності (0,336), наявність псевдобульбарного синдрому (-0,229) та когнітивних порушень (0,305), а психічний компонент у цих хворих в найбільшому ступені залежить від ступеня когнітивних порушень (0,386) та депресії (-0,253). Менший вплив на якість

Таблиця 1. Звіт регресійного аналізу впливу окремих клініко-психологічних характеристик на якість життя (SF-36) хворих з I стадією хронічної ішемії головного мозку (n=58).

		Порушення рівноваги і рухової активності	Псевдобульбарний синдром	Когнітивні порушення	Депресія	Тривога	Втома
Фізичний компонент якості життя	Бета	0,118	-0,037	0,054	-0,199	-0,113	-0,207
	Похибка	0,065	0,068	0,061	0,078	0,057	0,057
	F	0,127	-0,007	0,011	-0,31	-0,07	-0,06
	t	1,807	-0,546	0,880	-2,92	-984	-3,635
	p	0,073	0,586	0,381	0,011	0,048	<0,001
Психічний компонент якості життя	Бета	0,063	-0,140	0,049	-0,632	-0,15	-0,148
	Похибка	0,056	0,071	0,065	0,158	0,062	-0,065
	F	3,586	-0,371	0,012	-0,126	-0,08	0,079
	t	1,126	-1,980	0,761	-3,976	-2,47	-2,26
	p	0,262	0,050	0,448	<0,001	0,014	0,025

Таблиця 2. Звіт регресійного аналізу впливу окремих клініко-психологічних характеристик на якість життя (SF-36) хворих з II стадією хронічної ішемії головного мозку (n=70).

		Порушення рівноваги і рухової активності	Псевдобульбарний синдром	Когнітивні порушення	Депресія	Тривога	Втома
Фізичний компонент якості життя	Бета	0,336	-0,229	0,305	-0,473	-0,072	-0,283
	Похибка	0,084	0,081	0,101	0,181	0,103	0,114
	F	0,431	-0,292	0,783	-0,17	-0,007	-0,078
	t	3,998	-2,82	3,017	-2,61	-0,70	-2,465
	p	<0,001	0,006	0,004	0,012	0,483	0,017
Психічний компонент якості життя	Бета	0,128	-0,021	0,386	-0,253	-0,276	-0,277
	Похибка	0,108	0,075	0,137	0,083	0,132	0,125
	F	0,015	-0,002	0,202	-0,037	-0,12	-0,670
	t	1,193	-0,264	2,808	-3,029	-2,079	-2,217
	p	0,238	0,792	0,007	0,004	0,042	0,030

життя у цих хворих мають рівень тривоги та втоми.

Таким чином, згідно отриманих нами результатів існує необхідність виділення на основі психологічного тестування груп хворих, які відрізняються більш високим рівнем тривоги, депресії та втоми, оскільки наявність цих симптомів може погіршувати результати лікування, прихильність до терапії та якість життя хворих. Отримані дані акцентують увагу на необхідність своєчасного виявлення і адекватної корекції факторів негативної динаміки якості життя, що може бути одним з напрямків підвищення ефективності лікування пацієнтів з початковими стадіями ХІМ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Якість життя хворих з I - II стадією ХІМ залежить від вираженості когнітивних та афективних порушень, наявності астеничного синдрому та втоми. З рухових порушень найбільший вплив на якість життя мають псев-

добульбарний синдром та порушення ходи.

2. Ступінь втоми та депресії визначено як основні клінічні детермінанти якості життя хворих з I стадією ХІМ.

3. У хворих з II стадією ХІМ констатовано погіршення оцінки якості життя за фізичним компонентом здоров'я на 38,6% та, в меншому ступені - на 11,2%, за психічним компонентом здоров'я, порівняно з I стадією захворювання. Останнє асоціюється із зниженням вираженості та значущості для хворого суб'єктивних відчуттів. Провідними клінічними детермінантами негативної динаміки якості у цих хворих є порушення ходи, рівноваги, вираженість псевдобульбарного синдрому та когнітивних порушень.

Визначення показників якості життя у хворих з ХІМ може допомогти забезпечити більш широкий спектр медикаментозного та немедикаментозного впливу на перебіг захворювання, а також надасть можливість розробити програму реабілітації відповідно до потреб конкретного пацієнта.

Список літератури

- Зозуля І. С. Епидемиологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І. С. Зозуля // Укр. мед. часопис. - 2011. - № 5. - С. 85.
- Когнітивні порушення при цереброваскулярній патології / В. А. Яворська, Б. В. Михайлов, Ю. В. Фломін [і др.] // Суд. захворювання гол. мозку. - 2008. - № 2. - С. 10 - 20.
- Левин О. С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.00.13 / Левин Олег Семенович. - М., 1996. - 24 с.
- Мурашко Н. К. Хроническая ишемия мозга / Н. К. Мурашко, А. С. Кусткова // Мистецтво лікування. - 2011. - № 10. - С. 37 - 42.
- Неврология : национальное руководство ; под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1040 с.
- Association of depressed mood and mortality in older adults with and without cognitive impairment in a prospective naturalistic study / H. Lavretsky, L. Zheng, M. W. Weiner [et al.] // Am. J. Psychiatry. - 2010. - Vol. 167, № 5. - P. 589 - 597.
- Cognitive function and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature / C. Q. Huang, Z. R. Wang, Y. H. Li [et al.] // Int. Psychogeriatr. - 2011. - Vol. 23, № 4. - P. 516 - 525.
- Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life / Y. Winter, A. Korchounov, T. V. Zhukova, N. E. Bertschi // J. Neurosci. Rural Pract. - 2011. - Vol. 2, № 1. - P. 27 - 32.
- Folstein M. F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // J. Psychiatr. Res. - 1975. - Vol. 12, № 3. - P. 189 - 198.
- Functional Limitations in Older Adults Who Have Cognitive Impairment Without Dementia / T. R. Gure, K. M. Langa, G. G. Fisher [et al.] // J. Geriatr Psychiatry Neurol. - 2013. - Vol. 26, № 2. - P. 78 - 85.
- Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany / Y. Winter, M. Balzer-Geldsetzer, A. Spottke [et al.] // Eur. J. Neurol. - 2010. - Vol. 17, № 9. - P. 1156 - 1163.
- Measuring the functional impact of fatigue : initial validation of the fatigue impact scale / J. D. Fisk, P. G. Ritvo, L. Ross [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 1994. - Vol. 18, № 1. - P. 79 - 83.
- Prevalence of Cognitive Impairment without Dementia in the United States / B. L. Plassman, K. M. Langa, G. G. Fisher // Ann Intern Med. - 2008. - Vol. 148, № 6. - P. 427 - 434.
- Tinetti M. E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients / M. E. Tinetti // J. Am. Geriatr. Soc. - 1986. - Vol. 34, № 2. - P. 119 - 126.
- Ware J. The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36) / J. Ware, C. Sherbourne // Medical Care. - 1992. - Vol. 30, № 6. - P. 473 - 483.
- Zigmond A. S. The Hospital Anxiety And Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. - 1983. - Vol. 67, № 6. - P. 361 - 370.

Смолко Д.Г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С I И II СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме. В статье представлены собственные результаты исследования качества жизни 128 больных с I - II стадией хронической ишемии головного мозга (ХИМ). Для исследования качества жизни использован опросник SF-36. Показано, что качество жизни пациентов с ХИМ зависит от выраженности двигательных, когнитивных и аффективных нарушений, наличия астенического синдрома и усталости.

Ключевые слова: качество жизни, хроническая ишемия головного мозга.

Smolko D.G.

CLINICAL DETERMINANTS, WHICH LEAD TO NEGATIVE DYNAMIC OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH THE 1ST AND IIND STAGES OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Summary. The article reports the results of the author's research of the quality of the life of 128 patients with the 1st and IInd stages of chronic cerebral ischemia. SF-36 questionnaire was used to study the quality of the life. It was shown that the quality of the life

of the patients with chronic cerebral ischemia depends on the severity of motor, cognitive and affective disturbances, comorbid asthenia and fatigue.

Key words: *quality of life, chronic cerebral ischemia.*

Стаття надійшла до редакції 18.04.2014 р.

Смолко Дмитро Геннадійович - к. мед. н., асистент кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 066 410-18-01; psychvin@gmail.com

© Буздиган О.Г.

УДК: 616.895.87

Буздиган О.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 57, м. Вінниця, Україна, 21018)

СОЦІАЛЬНО-МЕДИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК, ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

Резюме. *З метою вивчення соціально-медичних особливостей чоловіків і жінок, хворих на шизофренію, було проведено опитування та дослідження медичної документації 210 чоловіків та 210 жінок, хворих на шизофренію. В результаті були виявлені гендерні розбіжності у соціально-медичних характеристиках: переважання серед чоловіків мешканців міст, а серед жінок - сільського населення, вкрай низький рівень соціалізації та залучення до трудової діяльності, тісно пов'язаний з високим рівнем інвалідизації, невисокий освітній рівень (особливо у жінок), кращий трудовий анамнез і погіршення трудової реалізації жінок по мірі розвитку захворювання у порівнянні з чоловіками, суттєво гіршу мікросоціальну адаптацію чоловіків у порівнянні з жінками. Виявлено, що соціоекономічний стан хворих на шизофренію (за винятком освітнього рівня) не виявляє значущих залежностей від об'єктивних соціально-економічних умов і визначається рівнем шизофренічного дефекту. Встановлено, що хворим на шизофренію притаманний патологічний спосіб життя з надзвичайно високою ураженістю тютюнопалінням (особливо чоловіків) та алкоголізацією, яке пов'язане з особливостями захворювання і практично не реагує на просвітницькі суспільні заходи.*

Ключові слова: *шизофренія, соціально-медичні особливості, гендерний фактор.*

Вступ

Питання соціалізації та соціальної адаптації хворих на шизофренію є одними з найважливіших у психіатричній науці та практиці. У контексті сучасних концепцій надання психіатричної допомоги передбачається зміщення основного акценту з просвітницьких заходів у бік забезпечення адекватного соціального функціонування та належної якості життя психічно хворих і перехід від госпітальних до позалікарняних умов природного соціального середовища [Гурович и др., 2004; Данилов, Морозова, 2010; Вишнева и др., 2012]. У зв'язку з цим набувають особливої актуальності питання дослідження соціального функціонування та якості життя хворих на шизофренію. Захворювання на шизофренію, яке супроводжується вираженою та соціальною дезадаптацією, потребує особливої уваги до питань та відновлення нормального соціального функціонування хворих, що є визначальним фактором формування глибоких і тривалих ремісій та має особливе значення для глобальної терапевтичної перспективи [Kerwin, Volonna, 2005; Pharoah et al., 2006].

Слід зауважити, що сьогодні повноцінній соціалізації хворих на шизофренію заважають як психічні прояви захворювання (маячня, галюцинації, емоційна відгородженість, аутизм, апатичні розлади тощо), так і стигматизація у суспільстві [Проценко, 2008; Carter, 2000]. У цьому зв'язку дослідження соціально-медичних характеристик хворих на шизофренію набуває надзвичайно важливого значення для формування адекватного яв-

лення про реальний стан інтеграції хворих у суспільство і розробки науково обґрунтованих заходів з соціальної адаптації осіб, які страждають на шизофренію, включаючи розробку суспільно-орієнтованих та просвітницьких програм.

Очевидно також, що у соціальній адаптації та соціалізації хворих існують певні особливості, зумовлені гендерним фактором, пов'язані як із соціокультурними феноменами статевої диференціації, так і з гендерними особливостями перебігу шизофренічного процесу [Соколов, 2011; Лепилкіна, 2012]. До сьогодні ці особливості досліджені неповною мірою, зокрема, недостатньо вивчено важливі аспекти соціального функціонування та способу життя хворих з урахуванням фундаментальних соціальних, економічних та культурних трансформацій, яких зазнало українське суспільство останніми десятиріччями.

Метою цього дослідження було вивчення основних характеристик соціального стану і функціонування, а також способу життя чоловіків та жінок, хворих на шизофренію.

Матеріали та методи

Нами було проведено соціально-медичне обстеження 420 хворих на шизофренію (210 чоловіків та 210 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні ім. О.І. Ющенка протягом 2007-

2013 років, і яким було встановлено діагноз шизофренія параноїдна форма відповідно до критеріїв МКХ-10. Середній вік обстежених чоловіків склав $43,9 \pm 9,6$ років, жінок $44,7 \pm 13,2$ років.

Обстеження включало клінічну бесіду, яка проводилася методом клінічного інтерв'ю та аналіз медичної документації (історії хвороби, амбулаторні карти, виписки). Також, з урахуванням схильності хворих на шизофренію до дисимуляції, в разі необхідності проводилося опитування родичів та медичного персоналу з метою верифікації та об'єктивізації даних.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою непараметричних методів (точний критерій Фішера, критерій χ^2 Пірсона, рангова кореляція Спірмена).

Результати. Обговорення

Обстежений контингент представлений хворими на шизофренію з тривалим перебігом: середній стаж захворювання у чоловіків складає $20,7 \pm 7,8$ років, у жінок - $18 \pm 9,9$ років. Тому закономірним є високий рівень інвалідності серед них: I групу інвалідності мають 5,2% чоловіків, II групу - 81,0% та 81,9% відповідно, III групу - 3,3% і 3,8% відповідно; інвалідність, не пов'язану з психічним захворюванням - по 1,0%, група інвалідності не встановлена у 9,5% і 9,0% відповідно.

При аналізі місцевості проживання хворих на шизофренію в цілому було виявлено, що серед них переважають мешканці міст - 52,6% обстежених проти 47,4%. При цьому співвідношення міських та сільських жителів серед чоловіків і жінок є різним. Так, якщо серед чоловіків переважають мешканці міст (58,6%), то серед жінок виявляється зворотна картина: більшість хворих складають сільські жителі (53,3%). Виявлені розбіжності є статистично значущими ($p < 0,05$).

Проживання у міській місцевості значуще ($p < 0,05$) корелює з поступовим початком захворювання загалом та у жінок ($r_s = 0,144$ та $r_s = 0,199$ відповідно) і наявністю у дебюті захворювання маячних ідей ($r_s = 0,195$, чоловіки), а проживання у сільській місцевості - з наявністю у дебюті безглуздої поведінки ($r_s = 0,116$, весь контингент обстежених). На наш погляд, ці особливості слід пояснювати не впливом об'єктивних соціальних факторів, що залежать від місцевості проживання, а суттєво меншою доступністю психіатричної допомоги у сільській місцевості, обмеженістю мікросоціального оточення сільських жителів та більшою толерантністю його до проявів психічного захворювання. В цілому проживання у сільській місцевості також позитивно корелює із зловживанням: алкоголю ($r_s = 0,116$) та тютюнопаління ($r_s = 0,100$); при аналізі в розрізі гендерного фактору ці залежності не зберігаються.

Аналіз соціального стану хворих на шизофренію свідчить про вкрай низький рівень їх соціалізації: серед обстежених лише 2,8% робочих, 1,4% службовців, 1,0% підприємців, 0,7% студентів, 6,0% хворих є безробітними (за відсутності права на пенсію по інвалід-

ності), абсолютна ж більшість (88,1%) є непрацюючими отримувачами пенсії по інвалідності або за віком. Хоча серед чоловіків пенсіонерів дещо менше (86,2% проти 90,0%), а представників інших соціальних груп дещо більше, ці гендерні розбіжності не є значущими ($p > 0,05$). Дані щодо соціального стану хворих на шизофренію тісно пов'язані зі станом інвалідності хворих. Так, серед хворих, яким встановлено інвалідність, лише 3,4% є соціально активними (працюючими або студентами); при цьому серед чоловіків таких вдвічі більше, ніж серед жінок (5,3% проти 2,6%, $p < 0,05$).

Важливою характеристикою соціального статусу індивіда є його освітній рівень. Освітній рівень визначає загальні перспективи соціального статусу і є вирішальним фактором у реалізації трудового потенціалу. В цілому освітній рівень хворих на шизофренію є невисоким. Лише 14,0% обстежених мають повну вищу освіту (рівень спеціаліста і магістра), ще 7,1% навчалися у вищих навчальних закладах, але не змогли їх закінчити, 15,5% мають середню спеціальну освіту. Високою серед хворих на шизофренію є питома вага осіб з професійно-технічною освітою (37,4%), а також осіб, які припинили навчання після закінчення середньої школи (20,7%). Слід також зауважити, що 5,3% хворих не змогли завершити курс середньої школи. При цьому виявлено значущі розбіжності в освітніх характеристиках чоловіків і жінок, хворих на шизофренію: чоловіки в цілому мають вищий освітній рівень, ніж жінки. Так, повну вищу освіту здобули 18,6% чоловіків та 9,5% жінок; також майже вдвічі більше чоловіків мають незакінчену повну вищу освіту (9,5% проти 4,8%). Осіб з середньою спеціальною (технікум, коледж, сучасний інститут) та професійно-технічною освітою (ПТУ, професійно-технічний ліцей) серед чоловіків та жінок приблизно порівну (15,2% і 15,7% та 40,0% 34,8% відповідно). Натомість, серед жінок значуще більше осіб, які припинили освіту після закінчення середньої школи (28,6% проти 12,9% у чоловіків) та таких, які не змогли завершити курс середньої школи (6,6% проти 3,8% відповідно).

Водночас, гендерні особливості соціального та економічного статусу хворих на шизофренію мають більш складний характер, про що свідчать дані аналізу трудової діяльності та трудового анамнезу. Так, в цілому майже кожен п'ятий хворий (18,8%) ніколи в житті не працював; при цьому серед чоловіків таких осіб у 1,5 рази більше, ніж серед жінок (22,9% проти 14,8%, розбіжності значущі: $p < 0,05$).

При цьому, на момент обстеження працювали 7,6% чоловіків проти 2,9% жінок, за спеціальністю - 3,3% чоловіків і 1,0% жінок, не за спеціальністю - 4,3% чоловіків та 1,9% жінок. Виявлені розбіжності є статистично значущими ($p < 0,05$). Таким чином, чоловікам притаманний більш обтяжений трудовий анамнез; однак, по мірі розвитку захворювання трудова реалізація жінок суттєво погіршується, і за наявності значного стажу захворювання (як у дослідженій популяції) значно

поступається чоловікам.

Особливості трудової діяльності закономірно виявляють кореляції з тривалістю захворювання: кореляційний зв'язок зворотний, коефіцієнт рангової кореляції $r_s = -0,197$ (зі збільшенням тривалості захворювання трудовий прогноз погіршується). Водночас, цікаво, що соціальний та економічний стан (за винятком освітнього рівня) не виявляє значущих кореляцій з місцевістю проживання. Зокрема, нами були виявлені значущі ($p < 0,05$) кореляції між місцевістю проживання та освітнім рівнем в цілому в обстеженого контингенту (коефіцієнт рангової кореляції $r_s = 0,157$, освітній рівень позитивно корелює з проживанням у місті), та у жінок (коефіцієнт рангової кореляції $r_s = 0,145$, освітній рівень також позитивно корелює з проживанням у місті), що є загальною тенденцією і відображає освітню міграцію до міст; щодо чоловіків, то у них значущих кореляцій виявити не вдалося, що пов'язано з більш раннім початком захворювання, який унеможлиблює здобуття освіти. Інші ж характеристики (соціальний стан, трудовий анамнез та трудова діяльність) не виявляють значущих кореляцій з місцевістю проживання. Очевидно, що вирішальну роль у цьому грає не потенційна доступність роботи, яка більше у містах, а рівень шизофренічного дефекту, що в принципі унеможлиблює працевлаштування хворих; останній не залежить від місця проживання і є практично однаковим у сільських та міських жителів.

На наш погляд, виявлені закономірності щодо різного ступеню соціальної адаптованості чоловіків, хворих на шизофренію, порівняно з жінками слід розглядати у контексті загальних соціальних та культурних особливостей, притаманних сучасному українському суспільству. Зокрема, за рівних умов чоловіки мають потенційно більші можливості для працевлаштування як внаслідок більш широкого спектру доступних робіт і більш вигідного для роботодавців соціального та економічного статусу (відсутність ризиків непрацевдатності внаслідок пологів і догляду за дитиною), так і внаслідок суттєвих розбіжностей у освітньому рівні. Водночас, очевидно, що принципову роль у соціальній адаптації загалом і у гендерному її аспекті відіграє ступінь шизофренічного дефекту і пов'язані з цим зміни у психічному стані та якості життя, що буде детально розглянуто нижче.

Надзвичайно важливою соціальною характеристикою індивіда є особливості мікросоціального оточення. Особливої актуальності ці фактори набувають саме для хворих на шизофренію, оскільки значною мірою визначають ступінь соціальної адаптації, стійкість та тривалість ремісій. Можливості інтеграції хворого у мікросоціальне середовище тісно пов'язані з особливостями перебігу шизофренії, зокрема, з віком дебюту, ступенем шизофренічного дефекту. Виявлені нами при аналізі мікросоціального оточення хворих особливості підтверджують ці закономірності.

Переважає більшість хворих на шизофренію не мають повноцінної сім'ї: лише 23,0% їх є одруженими. Ще

29,3% хворих (27,1% чоловіків та 31,4% жінок) мали сім'ю, однак, на момент обстеження є розлученими. Серед обстежених хворих 2,9% є вдовами (вдівцями), при цьому жінок вдвічі більше, ніж чоловіків (0,5% проти 5,2% відповідно). Особливості більш раннього дебюту захворювання накладають відбиток на розбіжності у сімейному стані: 50,0% чоловіків і 39,5% жінок (в цілому 44,8% хворих) ніколи не були одружені. Виявлені розбіжності мають статистично значущий характер ($p < 0,01$).

З особливостями сімейного стану тісно пов'язані наявність дітей і особливості мікросоціального оточення хворих. Більше половини (52,2%) хворих на шизофренію є бездітними, при цьому чоловіків серед них суттєво більше, ніж жінок (61,3% проти 42,8%). Одну дитину мають 26,4% хворих (22,9% чоловіків та 30,0% жінок), двох дітей - 15,7% хворих (12,9% чоловіків та 18,6% жінок), трьох та більше дітей - 5,7% хворих (2,9% чоловіків та 8,6% жінок). Виявлені розбіжності мають статистично значущий характер ($p < 0,01$).

Більшість хворих на шизофренію проживають з батьками (47,9%), чоловіки значно частіше, ніж жінки (57,6% проти 38,1%), суттєво менше - з подружжям (в цілому 21,2%, чоловіків 18,6%, жінок 23,8%). Цікаво, що якщо всі одружені жінки проживають з чоловіком, то значна частина одружених чоловіків (17% від загальної кількості одружених) фактично не проживає з подружжям, тобто шлюб в цих випадках має формальний характер. З дітьми чоловіки, хворі на шизофренію, проживають вкрай рідко (1%), тоді як жінки - у 12,9% (в цілому 6,9%), з іншими родичами - відповідно 5,7% та 11,0% (в цілому 8,3%), з іншими особами - відповідно 1,4% та 1,9% (1,7%), в інтернатному закладі - відповідно 1,4% та 2,9%. На самоті проживають 11,9% хворих на шизофренію (14,3% чоловіків та 9,4% жінок). Виявлені розбіжності мають статистично значущий характер ($p < 0,01$).

Особливості сімейного стану та мікросоціального оточення хворих закономірно виявляють кореляції з віком початку захворювання: пізні дебюти позитивно корелюють з більшою мікросоціальною адаптованістю і більшою кількістю дітей (коефіцієнт рангової кореляції $r_s = 0,307$ в цілому, $r_s = 0,316$ у чоловіків, $r_s = 0,214$ у жінок).

Важливим індикатором соціального функціонування індивіда є спосіб життя. Хворим на шизофренію в силу глибоких особистісних змін, спричинених захворюванням, притаманні несприятливі варіанти способу життя (зниження уваги до власного здоров'я, нехтування правилами догляду за собою тощо), що також утруднює їх соціальну адаптацію. Враховуючи це, нами було досліджено такі важливі аспекти способу життя, як поширеність тютюнової та алкогольної залежності, а також особливості харчування хворих на шизофренію.

Високий рівень тютюнової залежності хворих на шизофренію був показаний в ряді досліджень. Автори деяких досліджень вважають, що тютюнопаління допомагає хворим зменшити напруженість, відволіктися від галюцинацій та розслабитися. У нашому дослід-

женні було не лише проаналізовано поширеність тютюнопаління серед чоловіків і жінок, хворих на шизофренію, а й простежено зв'язок тютюнопаління з соціальними та клінічними факторами. При цьому було встановлено високий рівень поширеності тютюнопаління серед хворих: в цілому 50,9% (до 10 сигарет на добу - 20,2%, від 10 до 20 сигарет на добу - 24,0%, понад 20 сигарет на добу - 6,7%), серед чоловіків - 73,8% (до 10 сигарет на добу - 31,0%, від 10 до 20 сигарет на добу - 32,4%, понад 20 сигарет на добу - 10,4%), серед жінок - 28,1% (до 10 сигарет на добу - 9,5%, від 10 до 20 сигарет на добу - 15,7%, понад 20 сигарет на добу - 2,9%).

Таким чином, рівень поширеності тютюнопаління серед хворих на шизофренію за нашими даними приблизно співпадає з даними більшості інших досліджень, проведених у попередні роки. Однак, при цьому слід зауважити, що протягом останніх років в Україні завдяки активним законодавчим та просвітницьким заходам спостерігається стрімке зниження споживання тютюну в популяції: поширеність тютюнопаління знизилася з 62,3% у 2005 році до 46,0% у 2011 році серед чоловіків та з 16,7% у 2005 році до 6,0% у 2011 році серед жінок (в цілому з 37,4% до 24,0% відповідно).

Враховуючи ці дані, можна стверджувати, що рівень тютюнопаління серед хворих на шизофренію незначно пов'язаний із рівнем споживання тютюну в популяції, і слабо реагує на законодавчі та просвітницькі заходи. Очевидно, що вирішальну роль у формуванні тютюнової залежності у хворих на шизофренію грають особливості проявів захворювання. Це підтверджується виявленими нами кореляційними зв'язками інтенсивності тютюнопаління з рядом факторів. Так, значущий кореляційний зв'язок ($p < 0,05$ і менше) виявлений для тютюнопаління і вживання алкоголю (коефіцієнт рангової кореляції $r_s = 0,324$ в цілому, $r_s = 0,268$ у чоловіків, $r_s = 0,435$ у жінок), при цьому більша інтенсивність паління і зловживання алкоголем корелює з проживанням у сільській місцевості ($r_s = 0,120$ та $r_s = 0,116$ відповідно). Тютюнопаління також виявляє кореляції з віком дебюту шизофренії (чим раніше починається захворювання, тим більшою є ураження тютюнопаління, $r_s = 0,156$) та поступовим початком захворювання ($r_s = 0,118$). Очевидно, це пов'язане із здатністю тютюнопаління певною мірою пом'якшувати психічну напругу і допомагати хворому адаптуватися до неприємних змін психіки.

Щодо ураження алкоголізацією хворих на шизофренію, то тут виявлено більш складні залежності. Алко-

голь може справляти різний вплив на стан хворих на шизофренію: як пом'якшувати рівень напруги та тривожності, так і провокувати загострення продуктивної симптоматики, погіршуючи психічний стан. Тому значна частина хворих, у яких він викликає неприємні відчуття, уникає вживання алкогольних напоїв: 87,4% обстежених пацієнтів не вживають алкоголь (81,4% чоловіків та 93,3% жінок), епізодично вживають спиртні напої 10,5% хворих (16,7% чоловіків та 4,3%). Серед тих, хто вживає алкоголь постійно (2,1% обстежених), виявилося дещо більше жінок (на 1 особу: 2,4% проти 1,9%), що може бути пов'язаним з більшою емоційною напруженістю та вищим рівнем тривожності у жінок, хворих на шизофренію.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хворим на шизофренію притаманні певні особливості та гендерні розбіжності у соціально-медичних характеристиках: переважання серед чоловіків мешканців міст, а серед жінок - сільського населення, вкрай низький рівень соціалізації та залучення до трудової діяльності, що тісно пов'язане з високим рівнем інвалідності, невисокий освітній рівень (особливо у жінок), складний характер зв'язків освітнього рівня з трудовою діяльністю (кращий трудовий анамнез і погіршення трудової реалізації жінок по мірі розвитку захворювання у порівнянні з чоловіками).

2. Соціальний та економічний стан хворих на шизофренію (за винятком освітнього рівня) не виявляє значущих залежностей від об'єктивних соціально-економічних умов і визначається рівнем шизофренічного дефекту.

3. Хворі на шизофренію погано адаптуються в суспільстві, серед них високою є питома вага неодружених та самотніх.

4. Мікросоціальна адаптація чоловіків є суттєво гіршою у порівнянні з жінками. 5. Хворим на шизофренію притаманний патологічний спосіб життя з надзвичайно високою ураженістю тютюнопалінням (особливо чоловіків), яке пов'язане з особливостями захворювання і практично не реагує на просвітницькі суспільні заходи, та алкоголізацією.

На основі отриманих даних буде розроблена інтегративна модель, направлена на реабілітацію хворих на шизофренію, та продовжено дослідження, направлене на вивчення ефективності даної системи.

Список літератури

Вишневская О. А. Социальное функционирование больных параноидной шизофренией в ремиссии / О. А. Вишневская, А. Н. Гвоздецкий, Н. Н. Петрова // Социальная и клиническая психиатрия. - 2012. - № 4 (20). - С. 30 - 36.
Гурович И. Я. Психосоциальное лечебно-реабилитационное направление

в психиатрии / И. Я. Гурович, Я. А. Сторожакова, А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. - 2004. - №1 (14). С. 81 - 86.
Данилов Д. С. Оптимизация лечебного процесса у больных шизофренией, резистентных к антипсихотической терапии / Д. С. Данилов, В. Д. Морозова // Российский психиатрический

журнал. - 2010. - № 4 - С. 75 - 83.
Лепилкина Т. А. Влияние фактора пола на выраженность когнитивных нарушений и связи когнитивного функционирования с психопатологическими проявлениями у больных параноидной шизофренией / Т. А. Лепилкина, М. А. Морозова // Психологические исследования. - 2012. -

- № 5. - С. 5.
Прощенко И. В. Комплексное исследование больных параноидной формой шизофрении (клинико-социальные, патохимические и терапевтические аспекты) : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.01.16 / И. В. Прощенко. - ФГУ "Московский НИИ психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", М., 2008. - 20 с.
Соколов Р. Е. Роль пола в формировании манифестных шизофренических психозов у подростков / Р. Е. Соколов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - № 5. - С. 9 - 15.
Carter R. Helping Someone with Mental Illness / R. Carter, S. K. Golant. - N.Y. : Times Books, 2000. - 338 p.
Kerwin R. W. Management of clozapineresistant schizophrenia / R. W. Kerwin and A. Bolonna // Advances in Psychiatric Treatment. - 2005. - Vol. 11. - P. 101 - 106.
Family intervention for schizophrenia / F. Pharoah, J. Mari, J. Rathbone [et al.] / Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2006. - № 4. - P. 88 - 102.

Буздыган Е.Г.

СОЦІАЛЬНО-МЕДИЦИНСЬКІ ОСОБЛИВОСТІ МУЖЧИН І ЖЕНЩИН, БОЛЬНИХ ШИЗОФРЕНІЕЙ

Резюме. С целью изучения социально-медицинских особенностей мужчин и женщин, больных шизофренией, был проведен опрос и исследование медицинской документации 210 мужчин и 210 женщин, больных шизофренией. В результате были выявлены гендерные различия в социально-медицинских характеристиках: преобладание среди мужчин горожан, а среди женщин - сельского населения, крайне низкий уровень социализации и вовлечения в трудовую деятельность, тесно связанные с высоким уровнем инвалидизации, невысокий образовательный уровень (особенно у женщин), лучший трудовой анамнез и ухудшение трудовой реализации женщин по мере развития заболевания по сравнению с мужчинами, существенно худшую микросоциальную адаптацию мужчин по сравнению с женщинами. Выявлено, что социоэкономический статус больных шизофренией (за исключением образовательного уровня) не выявляет значимых зависимостей от объективных социально-экономических условий и определяется уровнем шизофренического дефекта. Установлено, что больным шизофренией присущ патологический образ жизни с высокой распространенностью табакокурения (особенно у мужчин), которое связано с особенностями заболевания и практически не реагирует на рестриктивные и просветительские общественные мероприятия, и алкоголизацией.

Ключевые слова: шизофрения, социально-медицинские особенности, гендерный фактор.

Buzdygan O.G.

SOCIO-MEDICAL FEATURES OF MEN AND WOMEN, PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Summary. In order to study the social and medical characteristics of men and women with schizophrenia, conducted a survey and study of medical records of 210 men and 210 women with schizophrenia. As a result, gender differences were found in the social and health characteristics: prevalence among men inhabitants of the cities, and among women - rural, extremely poor socialization and involvement in work is closely associated with high disabling, low educational level (especially in women), better labor history and worsening labor realization of women to the extent of the disease compared with men significantly worse microsocial adaptation in men compared to women. We found that the socioeconomic status of patients with schizophrenia (except educational level) shows no significant dependence on the objective socio-economic conditions and is derived from the schizophrenic defect. It was established that patients with schizophrenia exposed to abnormal lifestyle extremely high prevalence of smoking (especially men), which is associated with features of the disease and almost no reaction to restrictive social and educational activities, and alcoholism.

Key words: schizophrenia, social and medical characteristics, the gender factor.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2014 р.

Буздыган Олена Григорівна - пошукач кафедри медичної психології та психіатрії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, лікар психіатр, ВОПНЛ ім. акад. О. І. Ющенка; +38 097 886-14-04; cherna4uk@yandex.ua

© Сікало Ю.К.

УДК: 616.89:616.72-002.77:616.892:616.891

Сікало Ю.К.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СОЦІАЛЬНО-МЕДИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Резюме. З метою вивчення особливостей анамнезу, соціально-медичних чинників та способу життя хворих на РА нами було обстежено та проанкетовано 146 пацієнтів та 71 здорова особа контрольної групи. Встановлено тенденцію до "помолодшання" захворюваності на РА з ураженням переважно осіб молодого працездатного віку. Показано наявність проблем із раннім виявленням хворих на РА та вчасним призначенням ефективної хворобомодифікуючої терапії. Дослідження дозволило виявити у хворих ознаки соціальної та психологічної дезадаптації, зокрема, нижчий рівень якості життя, знижену працездатність та соціальний статус, порушені міжособистісні відносини у микросоціальному середовищі та занижену самооцінку. З наведених вище даних очевидно, що РА суттєво погіршує якість життя індивіда та має серйозні соціальні наслідки, потребуючи розширення лікувальних заходів з первинної профілактики із залученням методів соціально-медичного обстеження. Тому захворювання на РА слід розглядати не лише як суто медичну, але й як важливу соціальну проблему.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, анамнез, соціально-медична характеристика, спосіб життя.

Вступ

За важкістю ураження суглобів РА не має собі рівних серед інших захворювань опорно-рухової системи. Порушення ходи і, відповідно, мобільності хворого на РА належать до основних факторів, що обмежують нормальну життєдіяльність. Внаслідок цього хворі втрачають не лише працездатність, але й можливість самообслуговування і, таким чином, стають тяжкими інвалідами [Gabriel et al., 2009; Verstappen, 2013].

Неухильно прогресуюче ураження суглобів (хронічні болі, деформація, порушення функції) призводить до ранньої інвалідизації переважно людей молодого працездатного віку, до зниження якості життя і передчасної смерті хворих [Fautrel et al., 2012]. Крім того, хвороба впливає на психіку та соціальний добробут пацієнтів, супроводжується великим фінансовим навантаженням [Nas et al., 2011; Schoels et al., 2010].

На сьогодні етіологія ревматоїдного артриту (РА) не може вважатися достеменно встановленою. Очевидно, що в основі системного поліфакторного захворювання, яким є РА, лежить ряд чинників ризику та антиризиків, природа яких може бути різноманітною. В цьому аспекті важливе місце надається складній взаємодії генетичних, середовищних, гормональних та імунологічних тригерів, в тому числі соціально-економічних, психологічних, сімейних факторам та способу життя [McInnes et al., 2011; Iwata et al., 2013; Miller et al., 2012]. Виявлення та ґрунтовний аналіз якомога більшої кількості таких чинників, встановлення їх ролі та місця у механізмі виникнення та розвитку РА є невід'ємною складовою розробки стратегії лікування та профілактики цього захворювання.

Важливим елементом розробки системи профілактичних заходів є дослідження анамнезу, соціально-медичних умов та способу життя, притаманних хворим, які страждають на дану патологію. Порівняння даних, одержаних при вивченні різноманітних соціально-медичних характеристик серед хворих на РА та серед здорових осіб, дозволяє виявити чинники ризику та антиризиків захворювання, розширити уявлення про можливі причини та фактори, що сприяють чи перешкоджають розвитку захворювання, та розробити комплекс заходів з первинної профілактики цього захворювання.

Мета дослідження - вивчення особливостей анамнезу, соціально-медичних чинників та способу життя хворих на РА у порівнянні зі здоровими особами.

Матеріали та методи

Нами обстежено 146 хворих на РА, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова. Групу порівняння склали 71 практично здорова особа, причому основна група і група порівняння були тотожними за віковим та статевим складом. Середній вік хворих становив $49,9 \pm 12,9$ років, жінок було 80,1%, тривалість захворювання склали $8,7 \pm 7,2$ років, дебюту-

вало захворювання у віці $41,2 \pm 13,5$ роки.

Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації і було схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова. Було отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта на участь в дослідженні.

Діагноз, РА встановлювали у відповідності до робочої класифікації Асоціації ревматологів України (2002), рекомендацій ACR (1987) та ACR/EULAR (2010).

Збір даних відбувався шляхом інтерв'ювання за спеціально розробленою анкетною. Проводили аналіз даних соматичного анамнезу: вікові, клінічні особливості дебюту РА, характеристика фармакотерапії (групи препаратів, вчасність призначення та регулярність прийому). Вивчали соціально-медичні показники обстежених пацієнтів: вікові особливості, освітній ценз, соціальний стан, характер та особливості праці, сімейний стан, склад сім'ї, матеріальне становище, житло, особливості мікросоціального середовища, стосунки з оточуючими, у тому числі внутрішньосімейні, ступінь інтегрованості у зовнішньосоціальні контакти, самооцінка стану здоров'я, наявність психологічних проблем, відомості про шкідливі звички, перенесені психоемоційні стреси. Класифікація психоемоційних стресів проводилась у відповідності до шкали кодування психосоціальних чинників, що викликають стрес та сприяють розвитку загострень існуючих захворювань. Шкала містить 6 пунктів, які визначають ступінь стресорного фактору, враховуючи при цьому тривалість його дії (гострий чи хронічний).

Статистико-математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісного пакету Microsoft Excel та програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При обробці даних дослідження використовували параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу, враховуючи вид та характер розподілу ознак. Достовірними вважали результати при рівні значущості $p < 0,05$, а при $p < 0,1$ говорили про тенденцію до переважання того чи іншого показника.

Результати. Обговорення

Серед обстежених хворих на РА серопозитивних за РФ було 65,7%, середній показник індексу DAS28 склав $5,6 \pm 0,8$, індексу CDAI $29,0 \pm 8,3$, що відповідає високій активності. Значення ВАШ болю становило $63,6 \pm 17,5$ мм, кількість болючих та набряклих суглобів $10,2 \pm 3,2$ та $7,0 \pm 2,8$ відповідно. Клінічна характеристика обстежених хворих представлена в табл.1.

Аналізуючи анамнез хвороби, було виявлено що більш ніж у половини обстежених (55,5%) захворювання почалось раптово, у 39,7% - повільно, і лише у 4,8% - непомітно (табл. 2). Частим фактором, що асоціювався з початком захворювання, був психологічний стрес: 26% обстежених пов'язують дебют ревматоїд-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів з ревматоїдним артритом, включених в дослідження.

Показник	Хворі на РА (n=146)
Середній вік, років, M±SD	49,9±12,9
Жінки, n (%)	117 (80,1%)
Чоловіки, n (%)	29 (19,9%)
Тривалість хвороби, років, M±SD	8,7±7,2
Серопозитивні за РФ, n (%)	96 (65,7%)
DAS28, M±SD	5,6±0,8
CDAI, M±SD	29,0±8,3
HAQ, M±SD	1,6±0,6
ВАШ болю, мм, M±SD	63,9±17,5
КБС, M±SD	10,2±3,2
КНС, M±SD	7,0±2,8

Таблиця 2. Особливості початку захворювання у хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Кількість хворих	
		n	%
Початок захворювання	Раптово	81	55,5
	Повільно	58	39,7
	Непомітно	7	4,8
	Всього	146	100,0
Обставини, що передували захворюванню	Фізична напруга	29	19,9
	Психічна травма	38	26
	Застудні явища	30	20,5
	Інше	49	33,6
	Всього	146	100,0
Вік початку захворювання	До 30 років	28	19,2
	30 - 39 років	33	22,6
	40 - 49 років	49	33,6
	50 - 59 років	19	13
	Понад 60 років	17	11,6
	Всього	146	100,0

ного артриту з психотравмою, майже однаково - 20,5% та 19,9% вважають, що захворювання пов'язане із застудою та фізичною напругою, а 33,6% хворих - з іншими причинами.

Середня тривалість захворювання по групі склала 8,7±7,2 роки (від 1 до 30 років). Дебютувало захворювання у віці 41,2±13,5 роки. Найбільшою є питома вага хворих, у яких захворювання почалося у віковому діапазоні від 40 до 49 років - 33,6% обстежених. Загалом у віці до 40 років РА дебютувало у 41,8%, а після 50 років - у 24,6% обстежених відповідно (див. табл. 2). Ці дані свідчать про тенденцію до "помолодшання" захворюваності, уражаючи переважно осіб працездатного віку.

Аналізуючи деякі часові характеристики анамнезу, виявлено, що постановка діагнозу РА відбувається в середньому через 3,2±4,1 роки від перших проявів хвороби, а перший хворобомодифікуючий базисний ЛЗ

призначають через 4,0±4,5 роки від початку хвороби.

У половини обстежених (50,7%) РА було діагностовано менше ніж за 2 роки від перших проявів хвороби, у 35,6% - у віковому діапазоні від 2-х до 5 років. У 9,6% та 3,4% обстежених РА встановили протягом 6-10 та 11-20 років відповідно. Лише у одного пацієнта діагностували РА через 20 років від початку хвороби (табл. 3).

Призначення першого хворобомодифікуючого базисного ЛЗ у 43,1% обстежених відбулося у перші 2 роки хвороби, у 34,9% - протягом 2-5 років, у 15,1% та 6,2% обстежених - у віковому діапазоні 6-10 та 11-20 років відповідно. Через 20 років від початку хвороби лише один пацієнт почав отримувати лікування базисними ЛЗ (див. табл. 3).

Анамнез лікування хворих на РА (табл. 4) містить відомості щодо застосування в якості першого хворобомодифікуючого базисного ЛЗ переважно метотрексату (у 62,3% хворих), також застосовувались лефлунамід (11,6%), амінохінолонові ЛЗ (19,2%) та сульфасалазин (6,8%). Більшість хворих (63,7%) не змінювали базисний препарат від початку його призначення. Один раз змінили базисний ЛЗ 29,4% обстежених, 6,2% хворих змінили два базисних препарати, і лише один хворий - три і більше.

Дослідження виявило, що хворі на РА мають обтяжений анамнез по різноманітним формам соматичної патології (табл. 5). Так, встановлено статистично достовірний зв'язок між захворюванням на РА та наявністю в анамнезі захворювань серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та алергії.

У нашому дослідженні підтвердилася наявність зв'язку між спадковою обтяженістю за РА та захворюванням на цю патологію, переважно по жіночій гілці (табл. 6). Загалом, 39% обстежених хворих мали обтяжений сімейний анамнез, тоді як серед здорових осіб з обтяженим анамнезом було лише 4,2%.

Було встановлено, що серед хворих достовірно

Таблиця 3. Особливості деяких часових характеристик анамнезу хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Кількість хворих	
		n	%
Тривалість захворювання до встановлення діагнозу	До 2 років	74	50,7
	Від 2 до 5 років	52	35,6
	Від 6 до 10 років	14	9,6
	Від 11 до 20 років	5	3,4
	Понад 20 років	1	0,7
	Всього	146	100,0
Тривалість захворювання до призначення першого хворобомодифікуючого базисного ЛЗ	До 2 років	63	43,1
	Від 2 до 5 років	51	34,9
	Від 6 до 10 років	22	15,1
	Від 11 до 20 років	9	6,2
	Понад 20 років	1	0,7
	Всього	146	100,0

Таблиця 4. Анамнез лікування хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Кількість хворих	
		n	%
Перший хворобомодифікуючий базисний ЛЗ	Метотрексат	91	62,3
	Лефлуномід	17	11,6
	Амінохінолонові пр-ти	28	19,2
	Сульфасалазин	10	6,8
	Всього	146	100,0
Кількість змінених базисних ЛЗ	Не змінювалися	93	63,7
	Один	43	29,4
	Два	9	6,2
	Три і більше	1	0,7
	Всього	146	100,0

Таблиця 5. Соматичний анамнез у хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Здорові		Хворі на РА		p
		n	%	n	%	
Захворювання серцево-судинної системи	Немає	69	97,2	87	59,6	p<0,001
	Наявні	2	2,8	59	40,4	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Захворювання шлунково-кишкового тракту	Немає	68	95,8	90	61,6	p<0,001
	Наявні	3	4,2	56	38,4	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Алергічні стани	Немає	70	98,6	133	91,1	p<0,05
	Наявні	1	1,4	13	8,9	
	Всього	71	100,0	146	100,0	

Таблиця 6. Наявність спадкової обтяженості та шкідливих звичок у хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Здорові		Хворі на РА		p
		n	%	n	%	
Сімейний анамнез за РА	Немає	68	95,8	89	61,0	p<0,001
	Виявлено	3	4,2	57	39,0	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Зловживання алкоголем	Не зловживає	65	91,5	108	74	p<0,005
	Зловживає	6	8,5	38	26	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Тютюно-паління	Не палить	56	78,9	120	82,2	p<0,05
	Епізодично	13	18,3	11	7,5	
	Зловживає	2	2,8	15	10,3	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
	Всього	71	100,0	146	100,0	

більше осіб зловживають алкоголем (26%) та тютюно-палінням (10,3%).

При аналізі освітнього цензу, соціального та сімейного стану хворих на РА слід відзначити високий відсоток серед них осіб, які мають середню та середню спеціальну освіту (відповідно 21,9% та 44,5%), а також значну питому вагу безробітних (54,8%) (табл. 7).

Аналіз сімейного стану хворих на РА свідчить про суттєву питому вагу серед них розлучених осіб (19,9%) та таких, що ніколи не перебували в шлюбі (13,7%). Ми схильні пояснювати цей факт тим, що захворювання на РА знижує соціальну адаптацію людини, створює ряд побутових незручностей, а також суттєво впливає на рівень самооцінки людини, яка усвідомлює наявність у неї певних обмежень, зумовлених хворобою.

Аналіз соціальної адаптації хворих на РА також дозволив виявити ряд закономірностей. Так, серед хворих більша питома вага осіб, які не мають власної квартири (будинку) та мешкають у гуртожитках або наймають житло (табл. 8). За характером праці спостерігається тенденція до переважання розумової праці, що пов'язано із більшими обмеженнями стосовно виконання фізичної праці хворими, ніж розумової. Наявність професійних шкідливостей та особливих умов праці не корелює з захворюваністю на РА ($p > 0,05$). Характерно, що хворі оцінюють свій матеріальний стан в цілому гірше, ніж здорові: власну матеріальну забезпеченість оцінили як незадовільну 18,5% обстежених, тоді як серед здорових таких лише 9,9%. Натомість матеріальну забезпеченість оцінюють як добру лише 10,3% обстежених хворих. Така соціальна характеристика є результатом зниженої працездатності, і як наслідок - зменшення доходів, та потреба в інвестуванні значних коштів у лікування та реабілітацію.

При аналізі самооцінки психічних відносин та ступеню адаптації хворих на РА у мікросоціальному середо-

Таблиця 7. Особливості соціального та сімейного стану хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Здорові		Хворі на РА		p
		n	%	n	%	
Освіта	Середня	9	12,7	32	21,9	<0,001
	Середня спеціальна	30	42,3	65	44,5	
	Неповна вища	13	18,3	3	2,1	
	Вища	19	26,8	46	31,5	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Соціальний стан	Безробітний	21	29,6	80	54,8	<0,001
	Робітник	17	23,9	38	26,0	
	Службовець	17	23,9	23	15,8	
	Студент	3	4,2	3	2,1	
	Підприємець	13	18,3	2	1,4	
Всього	71	100,0	146	100,0		
Сімейний стан	В шлюбі	58	81,7	80	54,8	<0,001
	В розлученні	7	9,9	29	19,9	
	Вдова (вдівець)	1	1,4	17	11,6	
	Ніколи не було шлюбу	5	7	20	13,7	
	Всього	71	100,0	146	100,0	

Таблиця 8. Особливості житлових умов, характеру праці та матеріальної забезпеченості хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Здорові		Хворі на РА		p
		n	%	n	%	
Житлові умови	Окреме житло	69	97,2	127	87,0	<0,05
	Наймана квартира	1	1,4	15	10,3	
	Гуртожиток	1	1,4	4	2,7	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Характер праці	Не працює	21	14,4	82	56,1	<0,001
	Переважно розумова	23	32,4	49	33,6	
	Переважно фізична	27	38,0	15	10,3	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Наявність професійних шкідливостей та особливих умов праці	Немає	69	97,2	131	89,7	>0,05
	Наявні	2	2,8	15	10,3	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Матеріальна забезпеченість	Незадовільна	7	9,9	27	18,5	<0,001
	Задовільна	44	62,0	104	71,2	
	Добра	20	28,1	15	10,3	
	Всього	71	100,0	146	100,0	

вищі (табл. 9) було виявлено, що наявність постійних психічних проблем визнали 37,7% хворих на РА, тоді як серед здорових таких 21,1%. Хворі на РА також достовірно частіше переживають психічний стрес, причому ступінь важкості стресу за стандартною шкалою важкості стресорів у них вища, ніж у здорових. Показовим є самооцінка впливу відносин у мікросоціумі на настрій обстежених. Хворі на РА загалом більш песимістично оцінюють вплив мікросоціальних відносин на власне самопочуття. Так, негативну оцінку щодо цього параметра дали 41,8% обстежених. Такий розподіл є відображенням специфічного психологічного патерну хвороби, що накладає відбиток на інтенсивність і характер комунікацій індивіда та пов'язану з цим суб'єктивну оцінку відношень у мікросоціумі.

Закономірним підсумком вищеописаних змін є інтегральна самооцінка стану здоров'я (табл. 10). Так, серед хворих осіб позитивно оцінюють власний стан здоров'я лише 21,3% (2,1% - як добрий, 19,2% - як скоріше добрий). Натомість, негативну оцінку здоров'ю дали 78,8% обстежених: 50,0% як скоріше погане, і 28,8% - як погане. Така суб'єктивна самооцінка стану здоров'я хворих на РА свідчить про наявність виражених іпохондричних тенденцій.

Хвороба, яка супроводжується рядом виражених негативних суб'єктивних (біль) та об'єктивних проявів (обмеження рухів, зниження здатності до самообслуговування, зменшення працездатності та інвалідизація), спонукає хворого до перегляду власної соціальної ролі, значимості й потенційних можливостей у бік їх зни-

Таблиця 9. Особливості самооцінки психологічного стану та адаптації у мікросоціумі хворих на ревматоїдний артрит.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Здорові		Хворі на РА		p
		n	%	n	%	
Наявність постійних психічних проблем	Немає	56	78,9	91	62,3	<0,005
	Наявні	15	21,1	55	37,7	
	Всього	71	100,0	146	100,0	
Психічні стреси	Практично відсутні	28	39,4	62	42,5	<0,001
	Гострі слабкі	22	31,0	13	8,9	
	Хронічні слабкі	10	14,1	11	7,5	
	Гострі помірні	2	2,8	29	19,9	
	Хронічні помірні	7	9,9	27	16,4	
	Гострі важкі	1	1,4	3	2,1	
	Хронічні важкі	1	1,4	4	2,7	
Всього	71	100,0	146	100,0		
Вплив відносин у мікросоціальному оточенні на настрій	Погіршують	2	2,8	6	4,1	<0,001
	Частіше погіршують	7	9,9	55	37,7	
	Частіше покращують	49	69,0	60	41,1	
	Покращують	13	18,3	25	17,1	
	Всього	71	100,0	146	100,0	

Таблиця 10. Самооцінка стану здоров'я хворих на ревматоїдний артрит у порівнянні зі здоровими.

Назва ознаки	Варіації ознаки	Здорові		Хворі на РА		p
		n	%	n	%	
Самооцінка стану здоров'я	Добре	27	38,0	3	2,1	<0,001
	Скоріше добре	41	57,8	28	19,2	
	Скоріше погано	2	2,8	73	50,0	
	Погано	1	1,4	42	28,8	
	Всього	71	100,0	146	100,0	

ження. Специфічні зміни у психічній діяльності, що спричинює РА, змінюють як відношення індивіда до себе і до своєї соціальної ролі, так і його відношення до мікросоціального оточення, а також, безумовно, відношення оточуючих до хворого. Проявом цих тенденцій, на наш погляд, і є описані закономірності.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дебют РА характеризується раптовістю, та у чверті хворих асоціюється із впливом психотравмуючих факторів. Виявлено достовірний зв'язок між РА та коморбідністю за захворюваннями серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту (p<0,001) та алергії

($p < 0,05$).

2. Встановлено тенденцію до "помолодження" захворюваності на РА, уражаючи переважно осіб працездатного віку до 40 років (41,8%).

3. Раннє виявлення РА відбулося у кожного другого пацієнта (50,7%), а вчасна хворобомодифікуюча терапія була призначена лише у 43,1% осіб.

4. У хворих на РА було встановлено нижчий порівняно зі здоровими рівень якості життя, знижену працездатність та соціальний статус, занижену самооцінку та порушені міжособистісні відносини у мікросоціальному середовищі.

5. Виявлені нами особливості анамнезу, соціально-медичних чинників та способу життя хворих є підґрунтям для розширення лікувальних заходів з первинної профілактики РА. Впровадження методів соціально-медичного опитування в систему охорони здоров'я дозволить поглибити уявлення про можливі причини та фактори, що сприяють чи перешкоджають розвитку захворювання.

Список літератури

- Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [Text] / M. Schoels, J. Wong, D. L. Scott [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2010. - № 69 (6). - P. 995 - 1003.
- Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop [Text] / F. W. Miller, L. Alfredsson, K. H. Costenbader [et al.] // J. Autoimmun. - 2012. - № 39 (4). - P. 259 - 71.
- Fautrel, B. Medical and economic aspects of rheumatoid arthritis [Text] / B. Fautrel, C. Gaujoux-Viala // Bull Acad. Natl. Med. - 2012. - № 196 (7). - P. 1295 - 305.
- Gabriel S. E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases [Text] / S. E. Gabriel, K. Michaud // Arthritis Res. Ther. - 2009. - № 11 (3). - P. 229.
- Iwata M. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses [Text] / M. Iwata, K. T. Ota, R. S. Duman // Brain Behav. Immun. - 2013. - № 31. - P. 105 - 14.
- McInnes I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [Text] / I. B. McInnes, G. Schett // N. Engl. J. Med. - 2011. - № 365 (23). - P. 2205 - 19.
- Psychological status is associated with health related quality of life in patients with rheumatoid arthritis [Text] / K. Nas, A. J. Sarac, A. Gur [et al.] // J. Back Musculoskelet. Rehabil. - 2011. - № 24 (2). - P. 95 - 100.
- Verstappen S. M. Outcomes of early rheumatoid arthritis - The WHO ICF framework [Text] / S. M. Verstappen / Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. - 2013. - № 27 (4). - P. 555 - 70.

Сикало Ю.К.

СОЦИАЛЬНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Резюме. С целью изучения особенностей анамнеза, социально-медицинских факторов и способа жизни больных с РА нами было обследовано и проанкетировано 146 пациентов и 71 практически здоровый человек контрольной группы. Установили тенденцию к "омоложению" заболеваемости РА с поражением в основном лиц молодого трудоспособного возраста. Показали наличие проблем с ранним выявлением больных РА и своевременным назначением болезньюмодифицирующей терапии. Исследование также позволило выявить у больных признаки социальной и психологической дезадаптации, в частности, низкий уровень жизни, сниженную трудоспособность и социальный статус, нарушение межличностных отношений в микросоциуме и сниженную самооценку. Очевидно, что РА существенно нарушает качество жизни индивида и имеет серьезные социальные последствия, требуя расширения лечебных мероприятий по первичной профилактике с использованием методов социально-медицинского обследования. Поэтому, РА необходимо рассматривать не только как медицинскую, но и важную социальную проблему.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анамнез, социально-медицинская характеристика, способ жизни.

Sikalo Y.K.

SOCIO-MEDICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Summary. With the purpose of studying of features of anamnesis, socio-medical factors and the way of life of patients with rheumatoid arthritis (RA), we have examined and surveyed 146 patients and 71 healthy people of the control set. The tendency has been established for the sickness rate of RA "to become younger", with mainly young people of employable age being affected. It has been revealed that there is a problem of early diagnosing patients with RA and well-timed prescription of efficient disease-modifying therapy. The research allowed discovering that the patients have signs of social and psychological maladjustment, in particular, lower level of quality of life, lowered active capacity and social status, inadequate interpersonal relationships in micro-social environment and understated self-appraisal. From the findings given above, it is obvious that RA essentially impairs the quality of an individual's life and has serious social consequences, requiring expansion of therapeutic activities for primary prevention using the methods of socio-medical examination. For this reason, the RA disease has to be considered not only as solely medical, but also as important social problem.

Key words: rheumatoid arthritis, anamnesis, socio-medical characteristics, way of life.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2014 р.

Сикало Юлія Костянтинівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; julia.sikalo@gmail.com

© Дідик Н.В

УДК: 615.22

Дідик Н.В

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини медичного факультету № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СОТАЛОЛУ

Резюме. Існує багато проблем в сучасній кардіології. Багато з них потребують глибокого вивчення. Викладено сучасні підходи до використання антиаритмічних препаратів III класу. Показано важливість диференційованого підходу до призначення соталолу. Наведено оптимальні схеми комбінованої антиаритмічної терапії. Описано переваги застосування соталолу перед іншими антиаритмічними препаратами.

Ключові слова: аритмії, антиаритмічні препарати III класу, соталол.

Вступ

На сьогоднішній день, надзвичайно гостро стоїть питання профілактики порушень серцевого ритму. Адже порушення серцевого ритму являють собою проблему не лише медичну, але і соціальну, і економічну [Кушаковський, 2004; ACC/ANA /ESC, 2006]. Згідно з даними популяційних досліджень, у 2,5% людей працездатного віку реєструють різні форми миготливої аритмії, а у кожної третьої людини - порушення ЕКГ спокою. Фібриляція та тріпотіння передсердь є причиною більше ніж 20% мозкових інсультів. Частота виникнення раптової серцевої смерті в розвинених країнах світу становить 1 - 2 випадки на 1000 дорослих осіб у рік. У 80% випадків її причиною є шлуночкові порушення серцевого ритму. Слід мати на увазі, що аритмії можуть бути і основною причиною смерті, і можуть самі погіршувати перебіг будь-якої іншої соматичної нозології захворювання [Недоступ, 2006; ACC/ANA/ESC, 2006]. Хоча протягом останніх років частота реєстрації мозкового інсульту зменшилася на 14,5%, а мозкового інсульту поєданого із артеріальною гіпертензією - на 50,3%. Відзначається також зниження смертності від цереброваскулярних хвороб в цілому на 5,7%, а серед працездатного населення - на 14,5%. Середня тривалість життя хворих із цереброваскулярними захворюваннями збільшилася на 1,1 року. Однак боротьба із серцево-судинними захворюваннями залишається одним із найважливіших завдань у галузі охорони здоров'я і потребує продовження роботи в цьому напрямку і диктує необхідність розробки нових напрямків у профілактиці розвитку серцево-судинної патології.

Мета роботи - на підставі авторитетних літературних джерел та власного клінічного досвіду висвітлити оптимальні схеми комбінованої антиаритмічної терапії та диференційні підходи до призначення соталолу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та аритмією.

Матеріали та методи

Так, як порушення серцевого ритму потребують диференційованого підходу до лікування в кожному конкретному випадку, проведено огляд літературних джерел та наведені результати власних досліджень даної проблематики [Недоступ, 2006].

Результати. Обговорення

Причинами ж виникнення порушень серцевого ритму можуть бути і ішемічна хвороба серця (ІХС), і гіпертонічна хвороба (ГХ), і кардіоміопатії різного ґенезу, і супутня патологія, яка пов'язана із змінами електролітного балансу крові та іонних каналів [Кушаковський, 2004; Ревишвили, Антонченко, Ардашев и др., 2009]. На сьогоднішній день існує 2 основні класифікації антиаритмічних препаратів: Vaughan-Williams (1971) та Сицилійський гамбіт (1990). Соталол належить до III класу антиаритмічних препаратів за класифікацією Vaughan-Williams з поєднанням властивостей β -адреноблокаторів. Низкою експериментальних досліджень доведено, що, основою фармакологічної дії соталолу є блокада K^+ -каналів мембран міоцитів. З електрофізіологічної точки зору це призводить до подовження потенціалу дії, ефективного і абсолютного рефрактерного періодів кардіоміоцитів і волокон Пуркінє, сповільнення реполяризації міокарда передсердь і шлуночків. З клінічної точки зору, - це супроводжується подовженням інтервалу QT без розширення комплексу QRS. Крім блокади K^+ -каналів, соталол блокує β -адренорецептори і володіє властивостями неселективного β -адреноблокатора без внутрішньої симпатоміметичної активності. У зв'язку з цим, препарат, подібно до β -адреноблокаторів, зменшує ЧСС і скоротливу здатність міокарда, сповільнює синоатріальну і атріовентрикулярну провідність, пригнічує активність реніну плазми, підвищує тонус гладкої мускулатури бронхів та артерій. Певними роботами показана здатність соталолу зменшувати активність симпатичної та парасимпатичної ланок еферентної нервової системи: препарат проявляє свою кальцій блокуючу дію, так як Ca^{2+} - канали надчутливі до активності впливу вегетативної нервової системи на серцевий м'яз. Препарат пригнічує 4 фазу трансмембранного потенціалу дії, що веде до збільшення тривалості інтервалу R-R, вираженої позитивної дії на нейровегетативну регуляцію хронотропної функції серця, одночасно посилюючи активність парасимпатичного впливу на серце. Таким чином, пригнічуючи шлуночкові ектопічну активність, соталол впливає на потенціальний триггер шлуночкових тахіаритмій [Tatarchenko, Pozdniakova, Shevryev, 2003]. Слід сказати, що β -адре-

ноблокуючий ефект соталолу проявляється вже після одноразового прийому мінімальної дози (20 мг) препарату. Сила цього ефекту має чіткий зв'язок із дозою препарату. Антиаритмічний ефект соталолу проявляється через 1 годину, досягає свого максимуму через 2,5-4 години і максимально триває близько 24 годин після прийому препарату. При доведеному введенні препарату в дозі 40 мг ефект спостерігається вже через 5 і триває 90-120 хв. Більшість проведених досліджень доводять, що антиаритмічна (класова) активність соталолу проявляється при використанні препарату в дозі 160 чи 320 мг на добу з кратністю не менше ніж 2 прийоми на добу [Hohnloser, Zabel, Krauze T. et al., 1992]. Соталол швидко адсорбується із шлунково-кишкового тракту. Вживання їжі, особливо молокопродуктів, зменшує біодоступність препарату на 18-20%. Максимальна концентрація препарату в плазмі встановлюється через 2-4 години після прийому в середину. 80-90% соталолу метаболізується нирками, період напіввиведення препарату складає 7-18 годин (в середньому 15 годин), при нирковій недостатності - може сягати 48 годин і більше. Рівномірна концентрація соталолу в крові спостерігається після прийому препарату 2 рази на добу протягом 2-3 днів [Alt, Potthast, Moessinger, et al., 2004; Wegener, Gronefeld, Duray, et al., 2006]. Соталол не зв'язується з білками і є високо гідрофільним препаратом. Препарат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр: рівень в спинномозковій рідині складає 5-28% від рівня препарату в плазмі крові. Соталол проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко, тому протипоказаний для застосування вагітним та жінкам, які годують груддю. Таким чином, соталол володіє на 70% властивостями ААП III класу та на 30% властивостями β -адреноблокаторів. Однак, особливостями фармакологічної дії соталолу є ряд відмінностей, щодо гендерних особливостей фармакотерапевтичних ефектів застосування препарату. Так, згідно досліджень S. Joseph, D. Moore (2000, США), вища антиаритмічна ефективність соталолу була виявлена у самок кролів для профілактики аритмії [Spearg, Moore, 2000; Wolbrette, 2003]. Згідно висновків датських вчених, для осіб чоловічої статі існує більший ризик, щодо виникнення порушень ритму по типу мерехтіння передсердь, але абсолютне число хворіючих жінок даною патологією більше [Vlagsma et al., 2001]. Діляційна кардіоміопатія частіше розвивається у жінок, яка є предиктором розвитку порушень ритму серця по типу мерехтіння передсердь і погіршує прогноз на перебіг, курацію, лікування даного захворювання. Відоме для жінок подовження інтервалу QT, яке пов'язане з відсутністю андрогенних гормонів в достатній концентрації, механізм дії, яких пов'язаний з здатністю вкорочувати інтервал QT. Для осіб жіночої статі характерний високий ризик виникнення екстрасистолії та розвитку шлуночкової пірует-тахікардії. Антиаритмічні препарати 3 класу являються препаратами вибору для лікування аритмії поєднаної з діляційною міокардіо-

патією, так як вони не впливають на фракцію викиду серцевого м'язу. Не зважаючи на те, що аміодарон та азіомілід володіють меншими проаритмічними властивостями, щодо розвитку шлуночкової пірует-тахікардії та екстрасистолії, ніж соталол та дофатілід, частота виникнення проаритмічної дії аміодарону та азіоміліду проявляється для жінок у 2 рази частіше, порівняно з чоловіками, згідно літературних даних. Відповідно до експериментальних результатів внутрішньо-серцевих електрофізіологічних досліджень у хворих зі зловідним перебігом шлуночкових аритмій препарат 3 класу соталол має ефективність 34%, аміодарон - 23%, представник антиаритмічних препаратів (ААП) 1С класу флекаїнід - 26%, ААП 1А класу прокаїнамід - 22%, хінідін - 21%. Ефективністю від 10 до 20% володіють дізопірамід (19%) - ААП 1А класу, енкаїнід (17%) - пропafenон (16%) - ААП 1С класу, мексілетін (11%) - ААП1В класу. Антиаритмічна ефективність у межах 5-10% виявлялася у лідокаїну - 10%, токаїніду - 10% (представники ААП 1В класу), антиаритмічної ефективністю з показником у 8% володіє ААП 2 класу пропранолон і у 4% - верапаміл (ААП 4 класу). Таким чином, по відношенню до антиаритмічної ефективності, лідируючу позицію займає соталол (34%), на 2 місці - флекаїнід (26%) і на 3 - аміодарон (23%).

За даними Sica A. і співав. [2005] на фармакодинамічні показники метаболізму соталолу в організмі впливають шлункова кислотна секреція, гастроінтестинальний фактор, фактор згортання крові, співвідношення м'язевожирової клітковини в організмі, гормональний фон пацієнтів, фаза менструального циклу для жінок, активність цитохрому P-450, фармакодинамічний вплив від прийому анаболіків. Важливу роль відіграє сімейний анамнез по серцево-судинній патології, прийом оральних контрацептивів, наявність менопаузи та постменопаузи, гендерна диференціація у підборі добової дози прийому соталолу. Особливе місце посідає соталол у акушерстві та гінекології і педіатрії. Згідно огляду літератури, R.I.Vlagsma співав. [2001] довів, що з ембріональними аритміями проходить 1 - 2% всіх вагітностей, а 10% серед них закінчується ембріональною летальністю чи вродженою патологією серцево-судинної системи, нервової системи, захворюваннями плоду, які є несумісними з життям [Vlagsma et al., 2001]. Серед порушень серцевого ритму найчастіше, у 85% випадків, зустрічається суправентрикулярна тахікардія плоду. Із них 10% новонароджених мають ЧСС понад 180 уд./хв. Прогноз внутрішньоутробного розвитку плоду з патологічною тахікардією залежить від наявності супутньої патології плоду, від типу аритмії, від наявності чи відсутності ембріональної водянки, від анатомо-фізіологічного стану серцевого м'язу та тактики ведення вагітності. Для лікування вродженої тахіаритмії використовують серцеві глікозиди (дігосин), ААП 3 класу (соталол), ААП 1С класу (флекаїнід). Щодо пологів, післяпологового патронажу, то вони потребують перебуван-

ня матері і новонародженого в спеціалізованому центрі. Екстрасистолія найчастіший вид ембріональної аритмії. Так, у дослідженні J. Szymkiewicz-Dangel [2003] було проаналізовано стан серцево-судинної системи у 130 плодів віком 30 тижнів, вік матері склав в середньому 28 років. Ембріональна аритмія була присутня у 83 випадках. Серед них 19 плодів вміщували структурні аномалії розвитку серцево-судинної системи, що складало 7,2%. У 6 осіб була проведена трансплацентарна терапія дігосіном, флекаїнідом, соталолом і аміодароном. Внаслідок неї у 12 плодів розвинулась АВ блокада. Це свідчить про розвиток побічної дії ААП. Результати дослідження довели, що у плода за період його внутрішньоутробного розвитку може змінюватись вид аритмії. Суправентрикулярна тахікардія та мерехтлива аритмія плода успішно лікуються трансплацентарно. Щодо наявності у плода АВ блокад, які супроводжувались вадами серця, то всі випадки таких вагітностей закінчилися внутрішньоутробно чи ранньою неонатальною смертю плода. Отже, прогноз для життя у плода з АВ блокадою, безумовно, кращий при відсутності вади серця [Sica et al., 2005]. При вивченні токсичного впливу на ембріон, плід та невиношування вагітності у кролів, результати дослідження показали, що вживання соталолу у дозовій дозі понад 150 мг/кг протягом 2 тижнів достовірно збільшувало середню внутрішньоутробну масу плоду, збільшувало частку мертвонароджених плодів кроля на 55 - 90%, а живі новонароджені були з природженими вадами розвитку серцево-судинної системи, серед яких домінували аритмії [Alt et al., 2004; Sk?ld, Bengt, 2001]. Частоту поширеності та методах лікування екстрасистолії та тахікардії у вагітних вивчав Н.Д.Тарпе [2003]. Для проведення невідкладної терапії, після неефективності використання вагусних проб, використовується електрична кардіоверсія. Її ефективність складає 50 - 100% у випадках проведення хворим з лабільною нервовою системою. При її неефективності у випадку пароксизмальної форми надшлуночкової тахікардії - кардіоверсія, при постійній формі - доведено аденозин. Для подальшого лікування використовуються бета-адреноблокатори, як препарати вибору, та їх альтернатива - ААП 1С класу чи ААП 3 класу (соталол) [The ESVEM Investigators, 1993].

Для лікування шлуночкових форм порушення серцевого ритму у вагітних, особливо при наявності життєво небезпечних аритмій з гемодинамічно нестійкими порушеннями ритму, застосовується електрична кардіоверсія. З профілактичною метою - бета-адреноблокатори. При їх неефективності - ААП 1С класу чи ААП 3 класу (соталол). За умови наявності у вагітної

шлуночкової тахікардії, яка супроводжується синкопальними станами, порушення ритму серця по типу тріпотіння та мерехтіння шлуночків, раптової коронарної смерті, показано постановку кардіостимулятора. У вагітних з симптомним перебігом брадикардії кардіостимулятор є методом вибору антиаритмічної терапії.

Таким чином, лікування аритмії у вагітних потребує модифікації методів стандартної тактики ведення аритмій у хворих. Мета ж терапії полягає у збереженні вагітності та народженні здорової дитини і в подальшому у призначенні адекватної антиаритмічної терапії відповідно до типу порушення серцевого ритму.

Використання соталолу, як представника ААП 3 класу з поєднаними властивостями бета-адреноблокаторів, знайшли своє місце у дитячій кардіології. Так, згідно літературних даних була продемонстрована ефективність застосування та безпечність прийому соталолу дітьми віком 8,5+/-5,3 роки з метою лікування суправентрикулярної та шлуночкової тахіаритмії [Fuchs et al., 2008]. Результати дослідження підтвердили ефективність прийому соталолу для дітей з профілактичною та з лікувальною метою при обтяженому анамнезі з боку матері та дитини по серцево-судинній патології та дії проаритмічних факторів на дитину. Зі збільшенням прийому дози препарату збільшується проаритмічна дія препарату, підвищується ризик виникнення аритмій, в тому числі і фатальних [Fuchs et al., 2008].

Висновки і перспективи подальших розробок

1. Соталол є сучасним якісним ААП 3 класу з поєднаними властивостями бета-адреноблокатора.
2. Беручи до уваги результати проведених досліджень з їх суперечливими висновками, соталол потребує подальшого академічного і практичного вивчення.
3. Соталол є безпечним лікарським засобом у практичному використанні в кардіології, перинатології, педіатрії за умови чіткого дотримання показів до застосування медичного препарату.
4. При використанні соталолу слід пам'ятати про гендерні особливості впливу соталолу на організм.
5. З метою попередження проаритмогенного ефекту соталолу хворим рекомендовано проводити холтеровське моніторування ЕКГ як обов'язковий метод контролю виявлення фатальних аритмій.

Перспектива подальших досліджень на сьогоднішній день полягає у розширенні спектру використання соталолу щодо нозологій серцево-судинних захворювань, можливо, і неврології.

Список літератури

- | | | |
|---|--|--|
| Кушаковский М.С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский - СПб : Гиппократ, 2004. - 544 с. | агностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике / А. В. Недоступ, О. В. Благова. - М. : МЕДпресс-информ, | 2006. - 288 с. |
| Недоступ А. В. Как лечить аритмии. Ди- | | Ревихвили А. Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетер- |

- ной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / [Ревишвили А. Ш., Антонченко И. В., Ардашев А. В. и др.]. - М. : Новая редакция, 2009. - 304 с.
- ACC/ANA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *Europace*. - 2006. - Vol. 8. - P. 651 - 745.
- ACC/ANA/ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - Executive summary // *European Heart J*. - 2006. - Vol. 27. - P. 2099 - 2140.
- Anti-arrhythmic therapy: diagnostic possibilities of signal-averaged electrocardiography and heart rate variability / I. P. Tatarchenko, N. V. Pozdnyakova, V. A. Shevryev [et al.] // *Kardiologija*. - 2003. - Vol. 43 (2). - P. 65-68.
- Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug product / A. Alt, H. Potthast, J. Moessinger [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* - 2004. - Vol. 58 (1). - P. 145 - 150.
- Fuchs T. Use of a combination of class III and class IC antiarrhythmic agents in patients with electrical storm / T. Fuchs, R. Groyzman, I. Meilichov // *Pharmacotherapy*. - 2008. - Vol. 28 (1). - P. 14 - 9.
- Hohnloser S. H. Sotalol / S. H. Hohnloser, M. Zabel, T. Krauze [et al.] // *Am. Heart. J*. - 1992. - Vol. 123. - P. 1220.
- Sica D. A. Gender and ITS effect in cardiovascular pharmacotherapeutics: recent consideration / D. A. Sica, M. Wood, M. Hess // *Congest. Heart Fail*. - 2005. - Vol. 11 (3). - P. 163 - 166.
- Sköld Anna-Carin Danielsson. Developmental toxicity in the pregnant rabbit by the class III antiarrhythmic drug sotalol / Sköld Anna-Carin Danielsson, R. Bengt // *Pharmacology and Toxicology*. - 2001. - Vol. 88, Issue 1. - P. 34 - 39.
- Spear J. F. Gender and seasonally related differences in myocardial recovery and susceptibility to sotalol-induced arrhythmias in isolated rabbit hearts / J. F. Spear, E. Neil Moore // *J. of Cardiovasc. Electroph.* - 2000. - Vol. 11, Issue 8. - P. 880 - 887.
- Stall in treatment of pediatric cardiac arrhythmias / A. Celiker, C. Ayabakan, S. Özer [et al.] // *Pediatrics. International*. - 2001. - Vol. 43. - Issue 6. - P. 624 - 630.
- Szymkiewicz-Dangel J. Fetal arrhythmia-own experience // *Med. Wieku. Rozwoj*. - 2003. - Jul., Sep. 7 (3), Suppl. (1). - P. 241 - 254.
- The ESVEM Investigators. Determinants of predicted antiarrhythmic drug efficacy in the ESVEM trial // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - P. 323.
- Trappe H. J. Cardiac arrhythmias during pregnancy - what to do? / H.J. Trappe // *Herz*. - 2003. - May. 28 (3). - P. 216 - 226.
- Vlagsma R. Supraventricular tachycardia and premature atrial contractions in fetus / R. Vlagsma, E. Hallensleben, E. J. Meijboom // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 2001. - Feb. 17, Vol. 145 (7). - P. 295 - 299.
- Wegener F. T. Pharmacological therapy for ventricular arrhythmias: evidence for current treatment strategies and perspectives for the future / F. T. Wegener, G. Gronefeld, G. Duray [et al.] // *Internist*. - 2006. - P. 297 - 304, 306 - 307.
- Wolbrette D. L. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues / D. L. Wolbrette // *Am. J. Cardiol*. - 2003. - 2000. - Vol. 91 (6A). - P. 39D - 44D.

Дидик Н.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОТАЛОЛА

Резюме. На сегодняшний день существует много проблем в современной кардиологии, требующие глубокого изучения. Изложены современные подходы к использованию антиаритмических препаратов III класса. Показана возможность дифференцированного подхода к назначению соталолола. Приведены оптимальные схемы комбинированной антиаритмической терапии. Описаны преимущества использования соталолола перед другими антиаритмическими препаратами.

Ключевые слова: аритмии, антиаритмические препараты III класса, соталол.

Didyk N.V.

CLINICAL ASPECTS OF SOTALOL USE

Summary. There are a lot of very important problems in modern cardiology. Many of them need a profound and independent study. Modern approaches to the use of III Class antiarrhythmic drugs in cardiology have been described. The importance of differential mode of sotalol is emphasized. Optimal schemes of combined antiarrhythmic therapy are proposed. A vantages of sotalol versus other antiarrhythmic drugs have been demonstrated.

Key words: arrhythmia, III Class antiarrhythmics, sotalol.

Стаття надійшла до редакції 25.02.2014 р.

Дідик Наталя Василівна - к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 066 483-4147; lysunets@mail.ru

© Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.

УДК: 612.067:616.36:577.171.6

Рикало Н.А., Береговенко Ю.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патологічної фізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Резюме. У оглядовій статті наведені сучасні літературні дані, стосовно ролі ренин-ангіотензин-альдостеронової системи в патогенезі хвороб печінки. Обговорюються перспективи використання інгібіторів даної регуляторної системи, у якості патогенетичного лікування хронічних дифузних хвороб печінки, які супроводжуються портальною та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: хвороби печінки, патогенез, ренин-ангіотензинова система.

Ренін-ангіотензинова система (РАС), або ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) - це гормональна система людини і ссавців, яка регулює кров'яний тиск і об'єм крові в організмі.

У даний час відомо, що при захворюваннях печінки надлишково експресуються не лише класичні компоненти РАС, такі як ренін, ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), ангіотензин (АТ) II і АТ1-рецептори, але активуються також і компоненти альтернативної РАС - АПФ2, АТ1-7, мас-рецептори [Toblli et al., 2008]. Існує точка зору, що класичні компоненти РАС можуть сприяти розвитку фіброзу, тоді як альтернативні можуть активуватися для підтримки нормального гомеостазу.

При захворюваннях печінки зміна її цитоархітектоніки є результатом запалення й фіброзу. Ці зміни призводять до капіляризації синусоїдів гепатоцитів, підвищеного формування екстрацелюлярного матриксу і підвищеної резистентності гепатоцитів. Усе це утруднює печінковий кровотік і спричиняє портальну гіпертензію. Розширення ворітної вени, внаслідок підвищеної резистентності гепатоцитів, і оксидативний стрес призводять до вивільнення вазодилаторів, зокрема оксиду азоту, які запускають безліч компенсаторних механізмів, що мають значення для відновлення функціонуючого об'єму крові. Тригером є затримка в організмі натрію та води, а також стимуляція симпатичного відділу автономної нервової системи. Це призводить до виникнення асцити, периферичних набряків, гепаторенального синдрому, а також до підвищення гідродинамічного тиску у судинах, що є типовим для пацієнтів із хронічними дифузними хворобами печінки. Слід відзначити, що РАС безпосередньо залучена у цей процес [Lubel et al., 2008]. Отже, враховуючи дані беззаперечні факти, впливаючи на ланки РАС за допомогою інгібіторів АПФ або блокаторів ангіотензину II, можна досягти позитивного терапевтичного ефекту [Коваленко, 2007]. Проте необхідно підтримувати рівновагу між можливими сприятливими ефектами і потенційними побічними реакціями такої терапії, оскільки активуються компенсаторні механізми РАС, необхідні для підтримки адекватної гемоциркуляції. Зокрема відомо, що АТ має важливе значення у прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). На сьогоднішній день відомо, що зірчасті клітини печінки (міофібробласти або клітини Ito) відіграють ключову роль у фіброгенезі печінки. Існують дані про те, що АТ II запускає активацію і диференціювання цих клітин у міофібробласти. Більше того, АТ II сприяє скороченню міофібробластів, їх проліферації, запускає вивільнення прозапальних цитокінів, а також сприяє накопиченню екстрацелюлярного матриксу [Драпкина, Тутнов, 2008]. Незважаючи на те, що обидва типи рецепторів до АТ II (АТ1 і АТ2) експресуються у печінці, АТ1-рецепторів набагато більше і тому вважається, що саме вони відповідальні за всі ефекти, опосередковані АТ II. Проте інформації про дослідження дії АТ II при хворобах печінки у

доступній нам літературі виявилось небагато. На думку деяких авторів, це може бути пов'язано з необхідністю проведення множинних біопсій для гістологічного підтвердження регресу фіброзу. До того ж повільний прогрес фіброзу при багатьох хворобах, таких як хронічний вірусний гепатит С і НАСГ, досить утруднюють оцінку позитивного впливу антифібротичної терапії [Casillas-Ramirez, Amine, 2008]. Поодинокі клінічні дослідження присвячені вживанню блокаторів РАС при НАСГ. За даними одного із них, прийом лозартану у дозі 50 мг/добу протягом 48 тижнів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та НАСГ призводить до зниження рівня сироваткового феритину, ТФР-b1 і амінотрансфераз [Lubel et al., 2008]. У частини пацієнтів відмічено зменшення рівня некрозапалення гепатоцитів.

Важливими ланками патогенезу хронічних хвороб печінки є інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, які стимулюють продукцію факторів росту (тромбоцитарного, інсуліноподібного, фактору росту фібробластів), що призводить до проліферації гладеньких м'язів та міофібробластів, і, як наслідок, до вазоконстрикції [Cleland et al., 1998]. Інсулін також стимулює синтез ендотеліну, призводить до активації симпатoadреналової та РААС, підвищує реабсорбцію Na⁺ у проксимальних та дистальних каналцях нефрону, на різних рівнях впливаючи на патогенез артеріальної гіпертензії. Таким чином, інсулінорезистентність, яка розвивається при багатьох хронічних дифузних хворобах печінки, також лежить в основі розвитку метаболічного синдрому, є кофактором багатьох патологічних процесів, захоплюючи до "смертельного каскаду" ряд органів та систем.

Печінку можна розглядати і як орган-мішень вільно радикального окиснення ліпідів, і як безпосереднє джерело прозапальних цитокінів. Не потребує доказів той факт, що хронічні гепатити, не залежно від їх етіології (вірусні, алкогольні, токсичні, тощо), супроводжуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів 1 та 6, фактору некрозу пухлин-?, а також С-реактивного білку у сироватці крові. Вони, у свою чергу, запускають цілий каскад запальних реакцій, які в результаті призводять до ушкодження гладеньком'язових структур кровеносних судин, ендотеліальної дисфункції та ушкодження самих гепатоцитів, формуючи таким образом "замкнуте коло". Установлено, що рівень інтерлейкіну-6 та С-реактивного білку прямо корелює зі ступенем фіброзу та запальної активності у паренхімі печінки [Sutherland et al., 2004; Wieckowska et al., 2008].

На сьогоднішній день вважається, що найбільш перспективним та багатообіцяючим напрямком у лікуванні фіброзу печінки є зменшення активності РААС, яка, як було зазначено нами вище, відіграє одну із важливих ланок у патогенезі розвитку і прогресування фіброзу печінки. АТ II - основний ефектор РАС у регуляції гідродинамічного тиску крові і гомеостазі рідини в організмі. Його дія опосередковується двома типами рецепторів, які експресуються багатьма тканинами та органами, у тому

числі і у печінці. Експресія TGF- β 1 - ключового цитокіну у розвитку фіброзу печінки, відбувається під дією AT II. Експериментальними дослідженнями встановлено, що блокатори рецепторів AT II першого типу, а також інгібітори АПФ сповільнюють процес фіброзування у печінці [Roskey, 2005].

Також експериментальними дослідженнями доведено, що при накладанні лігатури на жовчні протоки, антагоністи рецепторів AT II першого типу (AT1) знижують накопичення колагенових волокон у печінці. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів AT 1 сповільнюють прогресування фіброзу печінки без індукції гіпотензивної відповіді, що було підтверджено морфологічно. Дана група препаратів блокує стимульовану AT II продукцію TGF- β 1 та експресію мРНК TGF. Незважаючи на відсутність зниження активності АЛТ і АСТ, гістологічна картина при їх застосуванні покращувалась. Наведені результати засвідчують про пряму антифібротичну дію блокаторів рецепторів AT II [Kurikawa et al., 2003].

Таким чином, фіброз печінки, відповідно до сучасних поглядів, являє собою одну з послідовних стадій хронічних дифузних хвороб печінки, що характеризується збільшенням у ній кількості колагену та інших матриксних білків, які порушують архітектоніку печінкової тканини та призводять до розвитку печінково-клітинної недостатності.

Фіброз печінки розглядається як репаративний процес у відповідь на ушкодження, який перебігає різноспрямовано і може бути потенційно зворотнім. Тому, раннє виявлення і уточнення стадії фіброзу дозволяє своєчасно призначити адекватну, патогенетично обґрунтовану терапію, спрямовану на зниження темпів прогресування та не допустити розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

Розуміння молекулярних механізмів фіброзу печінки, функції основних клітин, що беруть участь у процесах фіброзоутворення, репаративних процесів, дозволило протягом останніх десятиріч почати пошук ефективних протифібротичних препаратів. Визначення властивостей, які необхідні для ефективного протифібротичного засобу, дозволить у майбутньому розробити алгоритм цілеспрямованого лікування цих пацієнтів.

Подальші досягнення в розумінні суті, діагностики і лікування фіброзу печінки залежатимуть від досліджень фундаментальних механізмів фіброгенеза, що, безумовно, вплине на прогноз, тривалість і якість життя пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [Бабак, Колесникова, Кравченко, 2009].

Опубліковано результати проспективного рандомі-

зованого клінічного дослідження, у якому оцінювали ефективність і безпеку різних схем антигіпертензивної терапії в пацієнтів з АГ і НАСГ [Довженко та ін., 2011; Драпкина, Тутнов, 2008; Casillas-Ramirez et al., 2008; Lubel et al., 2008].

Проведені клінічні дослідження показали позитивний вплив препарату "Лізиноприл" на синдром ПГ при АЦП шляхом на основі покращення доплерографічних показників [Самогальська, Лобанець, 2010].

Враховуючи роль печінки в процесі метаболізму більшості лікарських засобів, у пацієнтів із хворобами даного органу більш доцільним є застосування інгібіторів АПФ, які не підлягають печінковому метаболізму (наприклад, лізиноприл).

У літературі з'являються нові дані про безпосередній позитивний вплив іАПФ на стан печінкової паренхіми. Одне з проведених наукових досліджень показало, що перебіг вірусного гепатиту С у пацієнтів з артеріальною гіпертензією є більш сприятливим, ніж у нормотоніків. Також встановлено, що у пацієнтів, які отримують іАПФ, при гістологічному дослідженні печінки виявлено менший ступінь фіброзу і нижчу активність трансаміназ у сироватці крові. Установлені відмінності можуть бути пов'язані з впливом іАПФ на РААС, а також ефекти AT II [Sutherland et al., 2007].

Отже, саме локальна РААС бере участь у регуляції фіброгенезу у печінці, а також у патогенезі портальної гіпертензії. Тому, саме лізиноприл, який не підлягає печінковому метаболізму, може бути препаратом вибору у хворих на патологію печінки, яка ускладнюється портальною гіпертензією, або на тлі супутньої артеріальної гіпертензії [Song, White, 2002], що було підтверджено експериментально [Yayama et al., 2007; Ramalho et al., 2002]. На тлі прийому лізиноприлу регенерація печінки виявилась максимальною, а також значно зменшувалась мононуклеарна інфільтрація печінки [Gokcimen, 2007].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. РААС бере участь у регуляції фіброгенезу у печінці, а також у патогенезі портальної гіпертензії.

Перспективним у лікуванні хронічних хвороб печінки та портальної гіпертензії є застосування інгібіторів АПФ, які не метаболізуються у печінці. Експериментальні дослідження по вивченню молекулярних механізмів печінкової регенерації при хронічних дифузних хворобах печінки на тлі введення іАПФ дозволить удосконалити патогенетичну терапію даної патології.

Список літератури

Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 2 (46). - С. 5 - 17.
Драпкина О. М. Особенности лечения

артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени / О. М. Драпкина, Д. А. Тутнов // Рос. мед. вестн. - 2008. - № 3 (XIII). - С. 43 - 48.

Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандар-

ти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко - Київ : Бізнес Поліграф, 2007. - 128с.

Констиляція ішемічної хвороби серця і неалкогольної жирової хвороби печінки: питання патогенезу / М. М.

- Довженко, А. Я. Базилевич, І. О. Волошенко [та ін.] // *Новости медицины и фармации. Кардиология.* - 2011. - № 368. - Электронный ресурс. Режим доступа до журналу : <http://www.mif-ua.com/archive/article/17732>
- Самогальська О. Є. Вплив лізиноприлу на прояви портальної гіпертензії при алкогольних цирозах печінки / О. Є. Самогальська, Н. В. Лобанець // *Світ медицини та біології.* - 2010. - № 2. - С. 151 - 154.
- ACE inhibition and AT1-receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats / J. E. Toblli, M. C. Munoz, G. Cao [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* - 2008. - № 16 (4). - P. 770 - 776.
- An angiotensin II type 1 receptor antagonist, olmesartan medoxomil, improves experimental liver fibrosis by suppression of proliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate Cells / N. Kurikawa, M. Suga, S. Kuroda [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* - 2003. - Vol. 139. - P. 1085 - 1094.
- Angiotensin-converting enzyme inhibitor enhances liver regeneration following partial hepatectomy: involvement of bradykinin B2 and angiotensin AT1 receptors / K. Yayama, K. Sugiyama, R. Miyagi [et al.] // *Biol Pharm Bull.* - 2007. - № 30 (3). - P. 591 - 594.
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on liver regeneration in rats / F. S. Ramalho, L. N. Ramalho, O. Castro-e-Silva [et al.] // *Hepatogastroenterology.* - 2002. - № 49 (47). - P. 1347 - 1351.
- Effect of lisinopril on rat liver tissues in L-NAME induced hypertension model / A. Gokcimen, A. Kocak, S. Kilbas [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* - 2007. - № 296 (1-2). - P. 159 - 164.
- Essential hypertension and chronic viral hepatitis / G. Parrilli, F. Manguso, L. Orsini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* - 2007. - № 39 (5). - P. 466 - 472
- Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B. G. Papouchado, Z. Li [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2008. - № 103. - P. 1372 - 1379.
- Inhibition of angiotensin II action protects rat steatotic livers against ischemia-reperfusion injury / A. Casillas-Ramirez, M. Amine-Zaouali, M. Massip-Salcedo [et al.] // *Crit. Care Med.* - 2008. - № 36 (4). - P. 1256 - 1266.
- Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S. J. Cleland, J. R. Petrie, S. Ueda [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 1998. - № 25 (3-4). - P. 175 - 184.
- Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men / S. H. Park, B. I. Kim, J. W. Yun [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* - 2004. - № 19 (6). - P. 694 - 698.
- Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications / J. S. Lubel, C. B. Herath, L. M. Burrell [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2008. - № 23 (9). - P. 1327 - 1338.
- Rockey D. C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol. 3. - P. 95 - 107.
- Song J. C. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update / J. C. Song, C. M. White // *Clin. Pharmacokinet.* - 2002. - № 41 (3). - P. 207 - 224.
- Sowers J. R. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis / J. R. Sowers, P. S. Sowers, J. D. Peuler // *J. Lab. Clin. Med.* - 1993. - № 123. - P. 647 - 652.
- Sutherland J. P. The metabolic syndrome and inflammation / J. P. Sutherland, B. McKinley, R. H. Eckel // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* - 2004. - № 2. - P. 82 - 104.

Рыкало Н.А., Береговенко Ю.М.

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Резюме. В обзорной статье приведены современные литературные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе болезней печени. Обсуждаются перспективы использования ингибиторов данной системы, в качестве патогенетического лечения хронических диффузных болезней печени, которые сопровождаются портальной и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: болезни печени, патогенез, ренин-ангиотензиновая система.

Rykalo N.A., Berehovenko Y.M.

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN LIVER DISEASE

Summary. In the review of the article the current literature data on the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of liver diseases are presented. The perspective inhibitors of this system, as a pathogenetic treatment of chronic diffuse liver diseases that are accompanied by portal and arterial hypertension are discussed.

Key words: liver disease, pathogenesis, renin-angiotensin system.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова rikalo77@mail.ru

Береговенко Юлія Михайлівна - старший лаборант кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова julia.bereg@mail.ru

© Маєвський О.Є.

УДК: 618.19-006.6-07:615.37

Маєвський О.Є.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ З ВИКОРИСТАННЯМ ОНКОМАРКЕРІВ, СПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ

Резюме. Статистичні дані останніх років свідчать про невідповідне зростання захворюваності і смертності від раку молочної залози в різних країнах. У теперішній час ця патологія займає перше місце в структурі захворюваності жінок, а частота

виникнення невпинно росте в різних вікових групах. Значні зусилля онкологів, спрямовані на боротьбу з цією недугою все ще не призвели до очікуваного результату, оскільки понад 50% хворих на злоякісні новоутворення звертаються до медичних установ на пізніх стадіях захворювання. У статті проаналізовані сучасні літературні дані щодо раку молочної залози, етіологічних чинників захворювання, сучасних методів діагностики та лікування а також профілактичних заходів, спрямованих на раннє виявлення цієї патології і надання вчасної медичної допомоги.

Ключові слова: рак молочної залози, моноклональні антитіла, алгоритм методів лікування, активна та пасивна специфічна імунотерапія.

Мета дослідження на основі літературних даних виявити основні етіологічні фактори, сучасні методи діагностики та лікування раку молочної залози.

У структурі смертності населення України онкологічні захворювання продовжують займати друге місце після серцево-судинних. Серед них рак молочної залози займає перше місце серед усіх локалізацій. Це обумовлює актуальність розробки нових і вдосконалення існуючих методів діагностики даної патології. Надзвичайна складність канцерогенезу і труднощі раннього виявлення захворювання ставлять завдання першорядної важливості - вибір оптимального варіанта лікування [Иванова, 2008].

Рак молочної залози є системним захворюванням, вже на ранніх стадіях пов'язаним з порушеннями стану імунної системи. Прогресуючий ріст пухлини обумовлений наростанням порушень клітинно-опосередкованого і гуморального імунітету, з превалюванням імунодепресуючих механізмів: з активацією клітин-супресорів, підвищенням рівня блокуючих чинників в сироватці крові, пригніченням ендокринної функції тимуса, посиленням глюкокортикоїдної функції коркової речовини надниркових залоз [Осинський, 2010].

За останні 15 років досягнуті успіхи в дослідженні імунології та імунотерапії раку молочної залози. Ця пухлина розвивається на основі виражених порушень імунної системи, наявності передпухлинних процесів. Тому виникає необхідність подальшого вивчення стану імунної системи та розробці на цій основі більш ефективних схем лікування хворих на рак молочної залози з включенням імунотерапії. Найбільш критичним фактором, що визначає успіх лікування раку молочної залози, є ступінь поширеності пухлинного процесу в період постановки діагнозу. Однак не менш ніж у 50% хворих на рак молочної залози при першому зверненні до лікаря виявляється інвазивний локальний ріст пухлини або метастази у віддалені органи. У зв'язку з цим актуальну проблему представляє розробка методів раннього виявлення злоякісних пухлин молочної залози, що дозволить своєчасно проводити радикальне лікування і підвищувати його ефективність. Однак визначення поширеності раку молочної залози має багато труднощів. Мікрометастази в регіонарних лімфатичних вузлах і віддалених органах виявити звичайними клінічними методами практично неможливо. Виявлення пухлинних маркерів дозволяє діагностувати рак молочної залози в початкових стадіях, а також оцінити ефективність терапії та прогнозувати результати [Золотарева, 2004].

Одним із найсучасніших методів діагностики раку

молочної залози є використання онкомаркерів. В практичній онкології вони повинні відповідати кільком вимогам: бути селективно пов'язаними з пухлинним ростом; їх концентрація у сироватці крові або сечі повинна корелювати з розміром пухлини; вони повинні виявлятися до клінічного прояву рецидивів. В даний час не існує пухлинних маркерів, що повністю відповідають перерахованим вимогам. Діагностична значимість багатьох пухлинних маркерів, що визначається специфічною чутливістю, різна. Тому тільки деякі з них представляють практичний інтерес. Треба зауважити, що саме динаміка рівня маркера є більш важливою, ніж одиничне значення рівня, взяте саме по собі. Швидкість зростання пухлинного маркера зазвичай дозволяє зробити висновок про природу прогресування захворювання, зокрема, про метастазування. Рецидивування або метастазування може бути виявлене за допомогою пухлинних маркерів більш ніж за 6 місяців до клінічної маніфестації [Крохина, 2003].

Маркери пухлинного росту поєднують у наступні класи: імунологічні - асоційовані з пухлиною; ектопічні гормони (адренкортикотропний гормон); ферменти - фосфатази, лактатдегідрогенази та ін.; продукти обміну - креатин, гідроксипролін, поліамінів, вільна ДНК; білки плазми - феритин, церулоплазмін, мікроглобулін; білкові продукти розпаду пухлин.

До найбільш перспективних слід віднести пухлиноспецифічні антигени, виявлення моноклональних антитіл з метою вчасної діагностики та лікування.

Численні дослідження [Довгалюк, 2001] були спрямовані на виявлення антигенів, асоційованих з раком молочної залози, на поверхневій мембрані та в цитоплазмі пухлинних клітин. Для оцінки ступеня диференціювання пухлинних клітин молочної залози і встановлення прогнозу, існують серії моноклональних антитіл. Маркером диференціювання епітеліальних клітин молочної залози є антиген, що виявляється моноклональними антитілами ДФ3. Антитіла ДФ3 були вперше отримані при імунізації миші фракцією, збагаченою мембранами клітин раку молочної залози. Епітеліальний антиген клітин молочної залози - високомолекулярний глікопротеїд. Підвищений рівень цього антигену визначається в плазмі крові хворих на рак молочної залози. Радіоімунологічним методом встановлено, що у 76% хворих вміст цього антигену у плазмі крові становить вище 150 од/мл, а у 33 з 36 здорових жінок - нижче 150 од/мл. [Храмцов, 2011].

У клітинах первинного раку молочної залози і метастазів цієї пухлини міститься антиген епітеліальних

мембран. Антисироватки проти цього антигену отримували шляхом імунізації кролів знежиреними мембранами лактуючих епітеліальних клітин [Вторушин, 2006]. У нормальних тканинах молочної залози антиген епітеліальних мембран локалізується на мембранах епітеліальних клітин, які вистилають протоки. У клітинах раку молочної залози цей антиген виявляють не тільки на мембранах, але і в цитоплазмі епітеліальних клітин, а нерідко і на мембранах прилеглих клітин. Аналогічні дані отримані при дослідженні метастазів раку молочної залози [Аникеева, 2006]. Імуногістохімічні методи дослідження аспіратів кісткового мозку дозволяють виявляти мікрочастинки раку молочної залози, що є неможливим при гістологічному дослідженні [Копнин, 2000].

У зрізах тканини раку молочної залози за допомогою моноспецифічного IgG непрямим імунопероксидазним методом був ідентифікований антиген, імунологічно ідентичний глюкопротеїду gp 52 вірусу раку молочної залози миші з молекулярною масою 52. Встановлено, що антиген раку молочної залози людини перехресно реагує з поліпептидною частиною gp 52. Позитивну реакцію з антисироваткою проти антигену gp 52 спостерігали тільки в зрізах тканини раку молочної залози (приблизно в 50% випадків). У тканинах доброякісних пухлин цей антиген не виявлявся. Вміст антигену, що перехресно реагує з gp 52 вірусу в пухлинній тканині, істотно вищий при більш агресивних гістологічних типах раку молочної залози. Імуногістохімічний метод для виявлення цього антигену успішно застосовували для діагностики раку молочної залози, особливо при внутрішньопротоковій локалізації. Але не завжди в малігнізованих клітинах молочної залози виявляли цей антиген, в різних блоках з однієї й тієї ж пухлини можна отримати негативну та позитивну реакцію. З огляду на клітинну гетерогенність раку молочної залози, необхідно досліджувати не менш ніж 3 тканинних блоки [Кушлинський, 2001].

До групи онкофетальних антигенів відносять білки, які зазвичай виявляються в нормі в тканинах і рідинах плоду, плаценті і в багатьох злоякісних новоутвореннях (раковомембранальний антиген, тканинний поліпептидний антиген, феритин, мікроглобулін). Ці антигени не є специфічними до пухлинних клітин, але можуть утримуватися в них в значній кількості.

Раковомембранальний антиген визначають у сироватці крові, сечі, плевральному ексудаті, асцитичній рідині при злоякісних новоутвореннях. Серед хворих на рак молочної залози високий рівень PEA відзначається у 20-53% осіб.

У міру розповсюдження пухлинного процесу в молочної залозі рівень PEA в крові підвищується, але це залежить не стільки від розмірів пухлини, скільки від масивності ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів. Отже, підвищена концентрація PEA в крові до операції дає підставу запідозрити їх ураження. Час-

тота збільшення вмісту PEA у хворих на рак молочної залози з метастазами залежить від їх локалізації. При локалізації метастазів у м'яких тканинах рівень PEA підвищений у 66% хворих, у вісцеральних органах - у 59%, в різних органах одночасно - у 82%.

У деяких хворих збільшення вмісту PEA в крові на 2 - 10 місяців передувало появі клінічних ознак рецидивування пухлини. Таким чином, визначення PEA в сироватці крові не може бути з успіхом застосовано для діагностики I-II стадій раку молочної залози в зв'язку з його низькою специфічністю, але може надати велику користь для виявлення рецидивів і метастазів у віддалений період після операції, оцінки ефективності лікування. При тривалому спостереженні у 70 - 90% хворих на рак молочної залози з підвищеним рівнем PEA в крові була виявлена кореляція між цим показником і клінічним перебігом захворювання [Кушлинський, 2009].

За даними [Стенина, 2010] тканинний поліпептидний антиген (ТПА) наявний в ембріональних тканинах і в різних типах злоякісних новоутворень. При I-II стадіях раку молочної залози середні показники концентрації ТПА в сироватці крові не відрізняються від норми, але частота підвищених рівнів зростає в міру поширеності процесу. У хворих на рак молочної залози з метастазами частота випадків (60 - 64%) підвищеного його рівня в крові більше, ніж у хворих без метастазів.

Визначення вмісту ТПА можна використовувати для оцінки прогнозу та ранньої діагностики віддалених метастазів.

При паралельному визначенні рівня PEA і ТПА в крові хворих на рак молочної залози відзначено, що вони слабо корелюють. Бувають випадки, коли вміст ТПА в крові підвищений, а концентрація PEA - в нормі. Підвищення рівня ТПА в крові частіше спостерігається при прогресуванні пухлинного процесу, а збільшення вмісту PEA - при регресії новоутворення. Тому одночасне визначення концентрацій PEA і ТПА збільшує точність діагностики раку, оцінки ефективності лікування та прогнозу [Кадагидзе, 2002].

Рівень феритину в крові істотно підвищений при наявності метастазів раку молочної залози, особливо в печінці. Концентрація феритину в сироватці крові особливо велика (більш ніж у 10 разів перевищує норму) при вкрай несприятливому за прогнозом набряково-інфільтративному раку молочної залози. У хворих злоякісними пухлинами з'являються ізоферитини, які не зустрічаються в організмі здорових людей. Вони являють собою кислі ізоформи, які містяться також в ембріональних тканинах. Таким чином, визначення рівня феритину в сироватці крові при раку молочної залози можна використовувати лише для діагностики метастазів, особливо в печінці. Точніше розмежувати хворих на рак молочної залози з метастазами і без метастазів можна при одночасному визначенні вмісту в крові феритину і PEA.

Лікування. Імуноterapia (активна та пасивна) з ча-

сом може виявитися найбільш перспективним методом лікування пухлин, так як є фізіологічно адекватним методом, що відновлює природні сили організму для боротьби з неопластичним процесом.

Активна специфічна імунотерапія. Метою її є індукція в організмі онкологічної хворої імунних реакцій проти асоційованих з пухлиною антигенів. Вакцини готують з нативних або, частіше, вбитих опроміненням або хімічними препаратами пухлинних клітин. Для посилення імуногенності клітини неоплазм обробляють речовинами, які діють на їх мембрану (нейрамінідазою, блокаторами сульфгідрильних груп, вірусами і ін.), а також застосовують методи гібридизації пухлинних і нормальних клітин.

Застосування неспецифічної активної імунотерапії засновано на припущенні, що протипухлинна резистентність є частиною загальної імунної реактивності організму. Цей вид імунотерапії спрямований на активацію імунологічних реакцій, опосередкованих Т- і В-лімфоцитами, природними кілерами і макрофагами. В якості неспецифічних стимуляторів застосовують бактеріальні вакцини, полісахаридні препарати (зімозан, манозін, проперміл, глюкан, продігіозан, пірогенал), інтерферон і біологічно-активні фактори тимуса, індуктори ендogenousного інтерфероноутворення та тимічної сироваткової активності [Макаренко, 2004].

Бактеріальні вакцини та препарати. Вакцина БЦЖ – одна з найбільш поширених імуномодуляторів. Препарат має різнобічний вплив на імунну систему хворого. Реакція організму на вакцину БЦЖ багатоступенева. На першому етапі (специфічному) БЦЖ розпізнається захисними системами організму. Другий етап – це мобілізація і активація макрофагів під впливом гуморальних факторів, що продукуються сенсibiliзованими Т-лімфоцитами. Під впливом вакцини БЦЖ збільшується вироблення Т-лімфоцитами мітогенних субстанцій, що може мати значення в посиленні їх цитотоксичною активності. У той же час вакцина БЦЖ може підвищувати активність клітин-супресорів, що призводить до пригнічення імунітету. Великого поширення в онкологічній клініці отримали препарати полісахаридимікробного і дріжджового походження: проперміл, зімозан, глюкан, маннозін, лентінон, продігіозан, хрестин. Препарати, виготовлені з дріжджових полісахаридів, перспективні. Вони мало токсичні, мало пірогенні, не дратують тканин і мають значну біологічну активність [Гершанович, 2004].

Багато полісахаридів дріжджового походження мають седативний вплив, а також збільшують продукцію гормонів надниркових залоз і обумовлюють гіперглікемію, підвищують неспецифічну резистентність організму, стимулюють антитілоутворення. Серед дріжджових полісахаридів найбільш повно вивчений зімозан. Цей препарат не чинить прямої цитотоксичної дії на пухлинні клітини, але пригнічує ріст пухлин, знижує метастазування. Одночасне застосування імуностимуляторів та хіміотерапії показало, що глюкан підвищує

протипухлинну дію циклофосфану, при цьому збільшується ефективність хіміотерапії і зменшується її токсичність.

З групи похідних імідазолу найбільшого поширення набув левамизол. Досліджено також імуномодулюючі властивості дибазолу, камізолу, кобальт-вмісних похідних імідазолу. Левамизол здатний стимулювати інтерфероноутворення та активувати функцію лімфоцитів. Він майже вибірково стимулює клітинний імунітет, і в цьому відношенні імітує дію гормону тимуса. Левамизол відновлює ефекторні функції периферичних Т-лімфоцитів і фагоцитів, стимулює дозрівання Т-лімфоцитів аналогічно дії гормонів тимуса.

Таким чином, левамизол відновлює порушення клітинного імунітету і взаємодії Т і В-лімфоцитів.

Спленін – біологічно активний препарат, екстракт селезінки великої рогатої худоби. Спленін широко апробовано в клініці, але при лікуванні раку молочної залози його ефективність вивчена недостатньо. Відзначено, що цей препарат поліпшує загальний стан іноперабельних хворих (зменшує біль, поліпшує клітинний склад крові, підвищує апетит), послаблює важкість перебігу променевих реакцій, активує антитоксичну функцію печінки. Спленін має протизапальну і протиалергічну дію, опосередковану гормонами коркової речовини надниркових залоз. Багатогранність дії препарату пов'язують із стабілізуючим впливом його на плазматичні мембрани клітин, лізосом і внутрішньоклітинних утворень [Журавлева, 2004].

Особливий інтерес представляють дослідження впливу спленіна на імунну систему. В експерименті показано, що введення препарату після ін'єкції антигену (чужорідних еритроцитів) пригнічує розвиток аутоімунної клітинної реакції, але стимулює специфічну імунну клітинну відповідь: Ін'єкції препарату в період імунізації тварин підсилюють антитілоутворення. За допомогою спленіна можна нормалізувати кількісні та функціональні показники Т-системи імунітету, активність фагоцитуючих клітин. В онкологічній клініці інтерферон стали застосовувати відразу після успішних експериментальних досліджень. Позитивний терапевтичний ефект, отриманий при включенні лікування інтерфероном в комбіновану терапію хворих різними злоякісними новоутвореннями, у тому числі на рак молочної залози. У 29% хворих на рак молочної залози, які отримували лікування з застосуванням інтерферону, відзначена повна або часткова ремісія [Бурдина, 2004]. У механізмі протипухлинної дії інтерферону виділяють його імуномодулюючі властивості і безпосередній вплив на пухлинні клітини. Отримані дані про те, що інтерферон стимулює кілерну активність Т-лімфоцитів і макрофагів, продукцію антитіл. Інтерферон також активує неспецифічні фактори протипухлинного захисту. Пряма дія його на клітини неоплазм пов'язана зі здатністю гальмувати проліферацію, посилювати експресію пухлинно-асоційованих антигенів. Крім того, практичне зна-

чення можуть мати дані про те, що комбіноване застосування інтерферонів у багато разів підвищує їх протипухлинну дію.

Таким чином, застосування інтерферону в клініці було ефективно у деяких хворих, але слід пам'ятати, що необґрунтована дозування препарату може призвести до стимуляції пухлинного росту. Необхідні подальші дослідження з метою оцінки протипухлинної дії інтерферону, розробки оптимальних доз і схем введення препарату, раціонального поєднання його з променевою терапією і хіміотерапією. Подальший прогрес у цьому виді імунотерапії буде пов'язаний з отриманням високоочищених препаратів інтерферону на основі біотехнології [Генне, 2002].

Пасивна імунотерапія - вид терапії, при якому в організм вводять ззовні готові ефектори протипухлинних реакцій (протипухлинні антитіла, сенсibiliзовані до антигенів клітини, що асоціюються з пухлиною).

Імуноглобулінотерапія розроблена раніше інших методів, але займає в онкологічній клініці невелике місце, якщо не враховувати поширену гемотрансфузійну терапію, яку певною мірою можна розглядати як пасивну неспецифічну імунотерапію з огляду на те, що хворий отримує з перелитою кров'ю готові антитіла до безлічі антигенів. Специфічна пасивна імунотерапія розробляється поки тільки в експерименті та її успіхи залежать від виділення специфічного пухлинного антигену і, отже, від отримання можливості вироблення специфічних (у тому числі моноклональних) антитіл. За допомогою протипухлинних антисироваток вдавалося досягти гальмування або запобігання розвитку експериментальних пухлин, частіше вірус-індукованих. Експериментальні дослідження з цієї проблеми з використанням негетерогенних антисироваток були досить непередбачуваними. Крім того, проведення імуноглобулінотерапії іноді викликало посилення пухлинного росту у тварин. Це перешкоджало широкому впровадженню специфічної пасивної імунотерапії в клініку [Козлов, 2002].

Адаптивна імунотерапія. Розрізняють неспецифічну і специфічну адаптивну імунотерапію. Перша розрахована на збільшення можливостей імунокомпетентних клітин за рахунок переливання донорської крові, друга - на руйнування пухлини в організмі реципієнта лімфоцитами, що володіють специфічними протипухлинними детермінантами.

Комбінована імунотерапія. Розвиток недостатності імунної системи при зростанні злоякісних новоутворень обумовлює доцільність двохетапної імунотерапії; I етап - імунореабілітації, II - активація клітинно-опосередкованих протипухлинних імунних реакцій. Правомірність такого підходу до планування імунотерапії підтверджують дані про те, що методи специфічної або неспецифічної імунотерапії не дають позитивного ефекту у хворих на онкологічні захворювання на тлі значного ослаблення імунокомпетентності організму. Порушення

імунної системи при раку молочної залози негативно впливають на функції клітин-ефекторів.

Розроблено різні варіанти комбінованої імунотерапії, включають введення левамізолу, вакцини БЦЖ, пухлинних вакцин та інших імуномодуляторів. Клінічні дослідження свідчать про те, що комбінація різних видів імунотерапії більш ефективна, ніж кожний з них окремо [Пак, 2013]. Однак комбінована імунотерапія проводиться ще емпірично. Визначення оптимальних доз препаратів, послідовності різних впливів на імунну систему, їх тривалості вимагають багато зусиль дослідників.

Імуномодуюча терапія розрахована на підвищення активності ефекторних клітин імунної системи. Однак, при цьому може розвинути блокування функцій імунокомпетентних клітин. Підвищувати ефективність поліхіміотерапії, променевого лікування, знижувати явища інтоксикації і короткочасно зменшувати утримання ЦВК можна проведенням гемосорбції вугільними сорбентами [Венедиктова, 2001].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Пошук нових інформативних маркерів раку молочної залози поки що не завершується розробкою методу ранньої специфічної діагностики захворювання. Однак визначення деяких з них в уражених тканинах гістохімічними методами дозволяє виявити навіть одиничну пухлинну клітину, що неможливо при застосуванні звичайних досліджень. Для кожної хворої можна підібрати індивідуально комплекс маркерів, що дозволив би об'єктивізувати оцінку ефективності лікування, своєчасно сигналізувати про розвиток рецидивів і метастазів.

2. Наведені дані свідчать про те, що діагностика раку молочної залози, його рецидивів і метастазів за допомогою відомих маркерів недостатньо ефективна. Це можна пояснити гетерогенністю морфологічної і гістохімічної структури пухлин молочної залози, в тому числі гетерогенністю наявності та концентрації маркерів.

Тому, підхід до застосування визначення вмісту маркерів з метою діагностики, оцінки ефективності лікування і прогнозу має полягати в індивідуальному підборі для хворої комплексу продукованих пухлиною маркерів.

3. Застосування неспецифічної активної імунотерапії у хворих на рак молочної залози дозволяє не тільки поліпшити безпосередні результати лікування, але й збільшити тривалість безрецидивного періоду і виживання хворих, які піддавалися радикальному лікуванню. Це є підставою для більш широкого використання та раціонального комбінування засобів, що підвищують функціональну активність імунної системи.

Використання вже апробованих та розробка нових методів ранньої діагностики та імунотерапії пухлин в подальшому повинні бути націлені на корекцію імунної системи при проведенні специфічної терапії і на зменшення ускладнень лікування.

Список літератури

- Аникеева Н. В. Роль рецепторов эстрогенов, прогестерона, андрогенов, онкобелка HER-2, антигена Ki-67 в прогнозе рака молочной железы : дис. канд. биол. наук / Аникеева Н. В. - СПб., 2006. - С. 138.
- Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы / М. Стенина, М. Фролова, М. Скрыпникова, С. Тюляндин // Вестн. Рос. АМН. - 2002. - № 1. - С. 4 - 8.
- Биологические маркеры опухолей в клинике достижения, проблемы, перспективы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн, Л. К. Овчинникова [и др.] // Росс. биотерапевтический журнал. - 2009. - Т. 8, № 3. - С. 95 - 102.
- Венедиктова М. Г. Применение ликопида для коррекции иммунного статуса больных аденокарциномой эндометрия / М. Г. Венедиктова, М. А. Демидова, Н. В. Галимская // Тезисы докладов VIII Росс. нац. конгресса "Человек и лекарство", 2 - 6 апреля 2001 г. - Москва, 2001. - С. 294.
- Вторушин В. Особенности экспрессии рецепторов половых гормонов при инфилтрирующем протоковом раке молочной железы : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / В. Вторушин. - Томск, 2006. - С. 23.
- Гене Г. П. Применение иммуностимулятора галавит на фоне химиотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы / Гене Г. П. - 2002. - 213
- Гершанович М. Л. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей / М. Л. Гершанович, В. А. Филлов, А. А. Акимов // Росс. биотерапевтический журнал. - 2004. - № 3. - С. 9 - 15.
- Довгалюк А. З. Рак молочной железы. Этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации / Довгалюк А. З. - С-Пб., 2001. - С. 99 - 104.
- Золотарева Т. Г. Комплексная диагностика и коррекция иммунологических нарушений у больных раком молочной железы / Золотарева Т. Г. - 2004. - С. 215.
- Иванова О. С. Клинико-морфологические особенности наследственного рака молочной железы / Иванова О. С. - 2008. - С. 317.
- Козлов С.В., Жестков А.В. Иммуномодулирующая терапия при онкологических заболеваниях. // Элементы клин. онкологии. - 2002. - С. 18 - 22.
- Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. - 2000. - Т. 65, № 1. - С. 5 - 33.
- Крохина О. В. Микрометастазы рака молочной железы в костный мозг. Иммуноморфологическая диагностика / Крохина О. В. - 2003. - С. 183.
- Кушлинский Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического "поведения" рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестник РАМН. - 2001. - № 9. - С. 65 - 70.
- Макаренко Н. П. Новые акценты в эндокринной терапии рака молочной железы // Современная онкология. - 2004. - № 2. - С. 54 - 55.
- Осинский С. П. Метаболічне мікрооточення пухлинних клітин // Онкологія: Вибрані лекції для студентів і лікарів; за ред. В.Ф. Чехуна. - К. : Здоров'я України, 2010. - С. 197 - 218.
- Оценка синдрома эндогенной интоксикации по содержанию и распределению ВНиСММ / Т. Д. Журавлева, В. А. Платицын, А. Н. Юмачиков [и др.] // Актуальные проблемы биологии, медицины, экологии. - 2004. - Т. 4, № 1. - С. 35 - 36.
- Современные подходы к лечению больных с карциномой in situ молочной железы / Д. Д. Пак, Ф. Н. Усов, Е. Ю. [Фетисова и др.] // Онкология. - 2013. - № 4. - С. 34 - 39.
- Сравнительный анализ результатов обследования больных раком молочной железы по данным рентгеномаммографического и радиотермометрического обследований / Л. М. Бурдина, Е. Г. Пинхосевич, В. А. Хайленко [и др.] // Современная онкология. - 2004. - № 1. - С. 17 - 18.
- Храмцов А. И. Определение базовых прогностических маркеров рака молочной железы с использованием технологий тканевых матриц / Храмцов А. И. - 2011. - С. 256.

Маевский А.Е.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОНКОМАРКЕРОВ, СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Резюме. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы в различных странах. В настоящее время эта патология занимает первое место в структуре заболеваемости женщин, а частота возникновения неуклонно растет в разных возрастных группах. Значительные усилия онкологов, направленные на борьбу с этим недугом все еще не привели к ожидаемому результату, поскольку более 50% больных злокачественными новообразованиями обращаются в медицинские учреждения на поздних стадиях заболевания. В статье проанализированы современные литературные данные о раке молочной железы, этиологических факторов заболевания, современных методов диагностики и лечения а также профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление этой патологии и оказание своевременной медицинской помощи.

Ключевые слова: рак молочной железы, моноклональные антитела, алгоритм методов лечения, активная и пассивная специфическая иммунотерапия.

Mayevskiy O.Y.

BREAST CANCER. MODERN METHODS OF DIAGNOSIS USING ONCOMARKERS, SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Summary. Statistical data of recent years show a steady increase in the incidence and mortality from the breast cancer in different countries. Currently this pathology takes first place in the structure of morbidity for women's, and the frequency of occurrence is steadily growing in the different aged groups. Considerable efforts oncologists to combat this disease is still not led to the expected result, since over 50% of cancer patients addressed to the hospitals in the later stages of the disease. The article analyzes the modern literary data about the breast cancer, etiologic factors of disease, modern methods of diagnosis and treatment as well as preventive measures aimed at early detection of this disease and the provision of timely medical care.

Key words: breast cancer, monoclonal antibodies, treatment algorithm, active and passive specific immunotherapy.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2014 р.

Маевський Олександр Євгенійович - д. мед. н., доцент кафедри гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 35-35-50

© Рикало Н.А., Романенко І.В.

УДК: 616.36-002-08

Рикало Н.А., Романенко І.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ І МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ЛІКУВАННЯ

Резюме. В огляді представлені дані щодо патогенезу гострого алкогольного гепатиту, зокрема ролі цитокінів (фактору некрозу пухлин, інтерлейкінів, системи інтерферонів) у патогенезі захворювань печінки. Наводяться результати досліджень вітчизняних та іноземних вчених щодо використання різноманітних медикаментозних препаратів у структурі лікування гострого алкогольного гепатиту.

Ключові слова: Гострий алкогольний гепатит, метаболізм етанолу, цитокіни, патогенетична терапія.

Вступ

Відповідно до загальноприйнятих міжнародних норм, вимираючою вважається нація, яка вживає понад 8 л чистого спирту на одиницю населення в рік.

За даними МОЗ України, рівень споживання алкоголю в країні є одним з найвищих у світі і становить близько 20 літрів абсолютного спирту на людину за рік (офіційна статистика повідомляє про 12 - 13 літрів). Як показують останні дослідження ВООЗ, Україна займає перше місце по вживанню алкоголю серед дітей та молоді [<http://tvereza.info>].

Щороку через алкоголізм в Україні помирає понад 40 тисяч людей, за даними Національної ради з питань охорони здоров'я. Щодня через хвороби, пов'язані із вживанням алкоголю, гине 40 українців [<http://rus.newsru.ua>].

Метою даної роботи є висвітлити патогенез гострого алкогольного гепатиту, зокрема, розкрити роль цитокінів у розвитку даної патології та показати напрямки для терапевтичного впливу.

Гострий алкогольний гепатит (ГАГ) - гостре дегенеративне і запальне ураження печінки, обумовлене алкогольною інтоксикацією, морфологічно характеризується переважно центродольковими некрозами, запальною реакцією з інфільтрацією портальних полів переважно полінуклеарними лейкоцитами і появою в гепатоцитах алкогольного гіаліну (тілець Мелорі) [Maddrey et al., 1978; Kamath et al., 2001].

У 1961 році Beckett, Livingstone і Hill вперше використали термін "гострий алкогольний гепатит" для опису синдрому, виявленого у 7 пацієнтів, що зловживають алкоголем, у яких з'явилася жовтяниця після тривалого прийому алкоголю [Beckett et al., 1961]. Якщо ГАГ розвивається на фоні сформованого цирозу печінки, у переважній більшості випадків він супроводжувався жовтяницею та асцитом. І, навпаки, швидкий розвиток жовтяниці та асциту після прийому алкоголю у 95% випадків свідчить про те, що ГАГ перебігає на фоні цирозу.

ГАГ є найбільш тяжкою формою алкогольної хвороби печінки, оскільки розгорнута клінічна картина ГАГ становить загрозу для життя хворого і характеризується високою летальністю [Maddrey et al., 1978].

Деяка обмеженість методів лікування ймовірно пов'язана з недостатньо вивченим патогенезом ГАГ. Саме

тому моделювання алкогольного гепатиту з метою досконалого вивчення його патогенезу є одним з найважливіших напрямків в експериментальній медицині.

Метаболізм етанолу. В організмі людини метаболізм алкоголю проходить у три етапи за участю алкогольдегідрогенази (АлкДГ), мікросомальної етанолокислювальної системи (МЕОС) і піроксисом [Zima et al., 2006; Stickl et al., 2006; Івашкин, 2007]. Формування ГАГ багато в чому зумовлене наявністю генів, що кодують синтез ферментів, які беруть участь у метаболізмі етанолу - АлкДГ і альдегіддегідрогенази (АлдДГ) [Bataller et al., 2003; Івашкин, 2007]. Ці ферменти суворо специфічні і локалізуються переважно у печінці. При потраплянні в шлунок 12 - 25% алкоголю окислюється під дією шлункової АлкДГ, конвертуючої етанол в ацетальдегід, тим самим редукуючи кількість алкоголю, що надходить у систему портального кровотоку і, відповідно, у печінку. Тому слід враховувати зниження рівня АлкДГ шлунку при прийомі блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів, що може призвести до значного збільшення концентрації алкоголю у крові.

Етанол, надходячи по системі портального кровотоку до печінки, піддається впливу печінкової фракції АлкДГ, коферментом якої є нікотинаміддинуклеотид (NAD⁺), в результаті чого відбувається утворення ацетальдегіду, який відіграє важливу роль у розвитку ГАГ, і відновлення коферменту до NADH. АлкДГ, будучи цитоплазматичним ферментом, бере участь в окисненні етанолу за умови тканинної концентрації алкоголю не більше 10 ммоль/л.

У людини існує три основні гени, що кодують АлкДГ: АлкДГ1, АлкДГ2, АлкДГ3. На наступному етапі ацетальдегід під впливом цитозольного АлдДГ1 і мітохондріального АлдДГ2 ферментів у NAD-залежних реакціях метаболізується до оцтової кислоти. Близько 10 - 15% етанолу метаболізується у мікросомах гладкого ендоплазматичного ретикулуму за допомогою МЕОС, що включає цитохром P-450 2E1. У цьому ж місці відбувається метаболізм багатьох лікарських препаратів. Збільшення алкогольного навантаження призводить до підвищення чутливості до лікарських речовин, утворення токсичних метаболітів і токсичного ураження печінки при використанні навіть терапевтичних доз препа-

ратів. Нарешті, каталази, що містяться в піроксисомах, також можуть брати участь у метаболізмі етанолу.

Як згадувалось вище, на сьогоднішній день патогенез ГАГ залишається не до кінця розкритим. У його розвитку відіграють роль різні фактори, включаючи генетичні, нутріційні, метаболічні, імунологічні, фактори навколишнього середовища та ін. Однак два основних патогенетичних механізми - окислювальний стрес і цитокін/ендотоксин опосередковане ушкодження - є провідними у розвитку ГАГ [де Мура, 2001]. Останньому механізму сьогодні приділяють все більшу увагу.

Існує гіпотеза "подвійного удару" у розвитку алкогольного ураження печінки [Панченко и др., 2012]. На ранніх стадіях алкогольного ушкодження спостерігається інтенсивний вплив цитокінів на гепатоцити, що ініціює різні клітинні сигнали, які підвищують проникність мітохондріальної мембрани, наслідком чого є вивільнення активних форм кисню та апоптоз гепатоцитів - "перший удар".

Цитокіни являють собою регуляторні білки з різноманітними біологічними функціями, які можуть продукуватися будь-якою клітиною людського організму, включаючи більшість клітин печінки. Цитокіни - збірне поняття, що включає різні групи біологічно активних речовин: інтерлейкіни, сімейство фактора некрозу пухлини- α (tumor necrosis factor α - TNF- α), інтерферони, хемокіни, ростові фактори, наприклад трансформуючий фактор росту- β (transforming growth factor β - TGF- β), колонієстимулюючі фактори і т. д. У клітинах більшості тканин, включаючи печінку, фонові продукти цитокінів мінімальні або відсутні взагалі. У той же час постійне надходження ендотоксину - ліпополісахариду грамнегативних бактерій кишкового походження - підтримує "у тонусі" купферовські клітини печінки, постійно секретуючі невеликі кількості TNF- α . Різні, як фізіологічні, так і патологічні стимули можуть активувати клітини, що продукують цитокіни, які, у свою чергу, визначають реакцію тканини на стимул [Naveau et al., 2004].

На ранніх стадіях хронічного захворювання печінки вироблення цитокінів стимулює сам пошкоджуючий агент (алкоголь, вірус тощо), на більш пізніх стадіях цю роль в основному беруть на себе ендотоксини.

Розглянемо детальніше роль TNF- α в патогенезі ГАГ. У 1989 році McClain описав підвищення продукції TNF- α культивованими моноцитами пацієнтів з алкогольним гепатитом.

TNF- α є ключовим прозапальним медіатором різноманітних біологічних процесів, включаючи гарячку, септичний шок, пошкодження тканин, некроз пухлини і апоптоз [Sougoultzis et al., 2005], і відіграє важливу роль у патогенезі ревматоїдного артриту, септичного шоку, цукрового діабету, деяких інфекційних та неінфекційних захворювань, включаючи гепатити [Кевра, 2002]. TNF- α чинить свою дію за допомогою зв'язування з двома типами рецепторів: TNF- α - R1, розташованих у різних типах клітин, TNF- α R2, що знаходяться пере-

важно в імунних і ендотеліальних клітинах [Aggarwal, 2003]. Крім того, TNF- α , який є спільним медіатором Т-лімфоцитарної і ендотоксичної цитотоксичності, може індукувати апоптоз різних клітин, включаючи клітини печінки [Gaur, Aggarwal, 2003]. Цей процес залежить від антиоксидантного потенціалу клітини [Шульпекова, 2000]. У нормі гепатоцити резистентні до проапоптотичної дії TNF- α [Tilg et al., 2000]. Більш того, доведено, що у тварин TNF- α сприяє регенерації печінки після часткової гепатектомії [Yamada et al., 1997]. Однак в умовах "окислювального стресу", що супроводжується утворенням вільних радикалів, активації реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і гіперпродукцією прозапальних цитокінів, TNF- α сприяє апоптозу клітин печінки, розвитку некрозу і запальної клітинної інфільтрації.

Дослідження на мишах і щурах свідчать про те, що активовані купферовські клітини і гепатоцити є джерелом вільних радикалів (особливо реактивних кисневих проміжних форм), які виробляються у відповідь на короткі і тривалі вживання алкоголю [Pessayre et al., 2002]. Окислювальний стрес стимулює алкогольне ушкодження печінки, зокрема, через зміну активності цитохрому P-450 2E1, ушкодження мітохондрій, активацію ендоплазматичного ретикулу, активованого апоптозу і посилення синтезу ліпідів.

Пероксидазна ємність TNF- α у гепатоцитах обмежується у мітохондріях і збільшується у результаті алкогольіндукованого зниження мітохондріального глутатіону. Тривале вживання алкоголю змінює внутрішньоклітинний баланс між рівнем S-adenosylmethionin і S-adenosylhomocystein, призводячи до зменшення відношення S-adenosylmethionin до S-adenosylhomocystein. Зменшення цього відношення може сприяти алкогольіндукованому пошкодженню печінки, так як S-аденозилгомоцистеїн посилює гепатотоксичність TNF-alpha, тоді як S-аденозилметіонін її зменшує. У ряді досліджень показано, що TNF- α сприяє розвитку системної вазодилатації, яка ускладнює цироз печінки, та/або портальної гіпертензії. У хворих з важким ГАГ TNF- α та інтерлейкін-8 (ІЛ-8), стимулюють продукцію активних форм кисню та оксиду азоту, які пошкоджують клітини-мішені в різних органах, і таким чином беруть участь у формуванні поліорганної недостатності [Буеверов и др., 2001].

При алкогольній хворобі печінки TNF- α та інші прозапальні цитокіни призводять не лише до пошкодження гепатоцитів, але і до розвитку інсулінорезистентності [Aggarwal, 2003].

Інтактні, в результаті пошкоджуючої дії TNF- α , гепатоцити використовують "потенційно летальні" сигнали для активації множинних адаптивних різноспрямованих відповідей, що дозволяє клітинам вижити. "Другий удар" гіпотези "подвійного удару" пригнічує цю адаптаційну здатність і теж призводить до апоптозу. Проте навіть у тому разі, коли адаптація до "першого удару" успішна і гепатоцитам вдається вижити, вони стають дуже чутливими до різних патогенних впливів.

Це призводить до часткової деполаризації внутрішньої мітохондріальної мембрани, і, в разі порушення трансмембранних іонних градієнтів, клітина гине шляхом некрозу.

У хворих, які тривало приймають алкоголь, підвищується проникність кишкової стінки, що супроводжується транслокацією бактеріальних продуктів у мезентеріальний кровообіг, та стимулює регіональну і системну продукцію TNF- α та інших прозапальних цитокінів. Продемонстровано, що сироватковий рівень TNF- α , інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-8 підвищений у пацієнтів з алкогольним стеатогепатитом в момент госпіталізації і поступово знижується в міру покращення стану. Сироваткова концентрація TNF- α і розчинних TNF-рецепторів корелює зі ступенем ендотоксемії, стадією алкогольної хвороби печінки та госпітальною летальністю [Naveau et al., 2004].

Нещодавні досягнення в розумінні патогенезу ГАГ і розвитку нових підходів до його лікування, отримані при вивченні тварин після безлічі безпосередніх інфузій алкоголю і жирів у шлунок щурів і мишей, свідчать про ураження печінки, що нагадує легкий алкогольний гепатит у людини, але з невеликим фіброзом. Ендотоксин, біологічна активність якого пов'язана з ліпополісахаридами (LPS), компонент зовнішньої стінки грамнегативних бактерій - ключовий момент запального процесу в цій експериментальній моделі. Проникність стінки кишки, як обумовлене декількома факторами, такими як посилення, або обмеження переміщення, та транспортом LPS-ендотоксину з просвіту кишок в кров портальної вени, виявилось, змінюється при тривалій експозиції алкоголю. Попереднє лікування антибіотиками з метою очищення ШКТ від мікрофлори, або лактобактеріями для репопуляції тонкої та товстої кишок може анулювати зростання LPS-ендотоксину, який має місце при інфузії алкоголю і жирів, і може звести нанівець ураження печінки. Так само у людини проникність стінки кишки і рівень циркулюючого LPS-ендотоксину підвищується у пацієнтів з алкогольним ураженням печінки [Маевская и др., 2007].

Внаслідок трансформування ліпоцитів у фіброblastи і міофіброblastи розвивається фіброз. При цьому основними чинниками фібротизації вважаються некроз клітин, підвищення внутрішньоклітинного тиску, викликане збільшенням розмірів гепатоцитів, гіпоксія. Особлива роль у прогресуванні фіброзу належить продуктам ПОЛ. Накопичення ТБК-активних продуктів (продуктів, активованих тіобарбітуровою кислотою) стимулює функціональну активність ретикулоендотеліоцитів (клітин Купфера), ліпоцитів і підвищення ними продукції колагену III типу, утворення гідроксипроліну, ініціює посилення імунного запалення у паренхімі печінки, що в цілому викликає прогресування ГАГ, з наступною трансформацією його у цироз.

Для стимуляції проліферації зірчастих клітин при алкогольному ураженні важливе значення мають також

такі фактори, як: епідермальний фактор росту, фактор росту фіброblastів, інсуліноподібний фактор росту, тромбін, моноцитарний хемотаксичний фактор, ІЛ-6, фактор росту сполучної тканини (СТGF), ендотелін-1, ангіотензин II та інші. Хоча більшість із цих речовин володіють ізольованою проліферуючою дією (наприклад, тромбоцитарний фактор росту), деякі з них (зокрема, ендотелін-1, ангіотензин II, СТGF) стимулюють як проліферацію, так і фіброгенез. Вазоактивні пептиди ендотелін-1 та ангіотензин II, кожен з яких володіє плейотропною клітинною біологічною і молекулярною дією, дуже важливі не лише тому, що вони посилюють фіброгенез печінки, але і тому, що ці сполуки володіють вазоактивними властивостями і, таким чином, можуть брати участь у формуванні портальної гіпертензії [Ткач, 2013]. На незворотних стадіях алкогольної хвороби печінки, а саме при алкогольному цирозі печінки, до механізмів подальшого прогресування захворювання можуть втягуватись імунні ураження органу. У ролі антигенів можуть виступати алкогольний галін, ацетальдегід.

Ацетальдегідні білкові комплекси мають властивості неоантигенів, ініціюючи продукцію антитіл. Зловживання алкоголем індукує цитохром P450CYP2E1, зумовлюючи гіперпродукцію вільних радикалів, надлишок яких асоційований з морфологічними змінами печінки [Зейтц, 2001].

Дані про патогенетичну роль цитокінів у розвитку алкогольних і неалкогольних уражень печінки та їх ускладнень послужили стимулом для вивчення ефективності у цієї категорії хворих препаратів з антицитокіновою дією. З 1960 року, коли вперше було запропоновано застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) у терапії цирозу, ця група препаратів залишається найбільш досліджуваною терапією алкогольного гепатиту [Maddrey et al., 1978].

Так, відомо, що терапія ГКС пригнічує запальний процес, внаслідок інгібування дії транскрипційних факторів, таких як активуючий протеїн 1 (AP-1) і NF- κ B. [Pessayre et al., 2002]. При алкогольному гепатиті ці ефекти проявляються у вигляді зменшення рівня циркулюючих прозапальних цитокінів ІЛ-8 та TNF- α , розчинних молекул адгезії (soluble intercellular adhesion molecules - SICAM-1) у венозній крові печінки, і експресії розчинних молекул адгезії (SICAM-1) на мембранах гепатоцитів.

На жаль, алкогольний гепатит, нечутливий до терапії ГКС, зустрічається в 40% випадків. Але в таких випадках свою ефективність показали інші препарати, зокрема, пентоксифілін [Acriviadise, et al., 2000].

У двох невеликих пілотних дослідженнях було показано сприятливий ефект у хворих з алкогольним гепатитом моноклонального антитіла проти TNF- α інфліксимабу. Однак результати пілотних досліджень не вдалося підтвердити в рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні препарату [Naveau et al., 2004]. Більше того, воно було завершено достро-

ково через високу частоту інфекцій і смертності в групі хворих, які отримували даний препарат.

Навпаки, у клінічних дослідженнях іншого препарату з антицитокіновою дією, пентоксифіліну, отримані обнадійливі результати.

Пентоксифілін, який вийшов на європейський фармацевтичний ринок в 1972 р. під торговою назвою "Трентал" в якості засобу для лікування порушень периферичного кровообігу, до теперішнього часу продовжує залишатися предметом пильного інтересу дослідників. У даний час пентоксифілін розглядається багатьма дослідниками в якості альтернативи ГКС у хворих на тяжкий ГАГ [Mathurin et al., 2002]. Підставою для цього стали результати експериментальних, а також клінічних досліджень.

Пентоксифілін гальмує продукцію ряду прозапальних цитокінів (TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та інтерферонів α , β), що беруть участь у розвитку запалення та імунної відповіді організму. Установлено, що препарат пригнічує продукцію TNF- α за рахунок інгібуючої дії на транскрипцію гену, що відповідає за його синтез. Антицитокіновий ефект пентоксифіліну, згідно з даними експериментальних та клінічних досліджень, обумовлює його сприятливі ефекти при різних захворюваннях, наприклад сепсисі та ревматоїдному артриті [Кевра, 2002]. Це слугувало підставою і для вивчення препарату при алкогольних і неалкогольних гепатитах.

Ефективність пентоксифіліну, показана в експериментальних і пілотних клінічних дослідженнях, була переконливо підтверджена результатами великого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, у якому брали участь 101 пацієнт із важким алкогольним гепатитом (прогностичний показник Maddrey > 32) і жовтяницею, а також наявністю принаймні одного з наступних симптомів: пальповано збільшена болюча печінка, гарячка, лейкоцитоз, печінкова енцефалопатія. Дані, отримані у цьому дослідженні, підтверджують і патогенетичну роль TNF- α при алкогольному гепатиті. Проте дослідники вважають, що дія пентоксифіліну при алкогольному гепатиті може бути пов'язана не тільки з пригніченням продукції TNF- α , але й з іншими фармакологічними ефектами препарату [де Мура, 2001]. Зокрема, у механізмі протективної дії пентоксифіліну щодо гепаторенального синдрому може мати значення його

сприятливий вплив на мікроциркуляцію та оксигенацію тканин.

Інші позитивні ефекти пентоксифіліну у хворих з алкогольними ураженнями печінки включають пригнічення базових реакцій печінкового фіброгенезу, що передбачає його ефективність на стадії фіброзу та цирозу, а також зниження портальної гіпертензії при цирозі печінки, продемонстрована в експериментальному та в клінічному дослідженнях. З урахуванням ролі окисного стресу в патогенезі уражень печінки корисними можуть виявитися й антиоксидантні властивості препарату. На відміну від інфліксимабу, пентоксифілін не підвищує частоти інфекційних ускладнень, а, навпаки, має захисну дію. Він особливо корисний хворим на пізніх стадіях ураження печінки, у яких ефект прозапальних цитокінів посилюється під впливом ендотоксинів грамнегативних бактерій, що надходять у системний кровотік внаслідок підвищення проникності кишкової стінки [Буєверов и др., 2001].

У даний час обговорюється питання про те, чи повинен пентоксифілін стати стандартним препаратом для лікування алкогольного гепатиту. Аналіз опублікованої літератури дозволяє припустити, що пентоксифілін може бути корисним для профілактики і корекції медикаментозно-індукованої гепатотоксичності [Prandota, 2005]. Зокрема, в експериментальному дослідженні він захищав печінку від ушкоджень, спричинених парацетамолом, як у випадку попереднього призначення, так і при одночасному застосуванні з ним.

Таким чином, пентоксифілін представляється перспективним препаратом для профілактики і лікування уражень печінки алкогольного генезу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Алкогольна інтоксикація і ГАГ донині залишаються серйозною проблемою не тільки медичної, але і соціальної сфери, набуваючи все більшої глобалізації.

Численні дослідження вказують на перспективи та ефективність патогенетичного лікування ГАГ. Тому подальше вивчення особливостей патогенезу ГАГ може спрямувати дослідників на пошук нових препаратів з метою ліквідації основних ланок патогенезу та попередження розвитку небезпечних для життя ускладнень.

Список літератури

- Буєверов А. О. Алкогольная болезнь печени / А. О. Буєверов, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // РМЖ. - 2001. - Т. 3. - № 2. - С. 61 - 65.
- Де Мура М. К. Неалкогольный стеатогепатит / де Мура М. К // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. - 2001. - № 3. - С. 12 - 15.
- Ивашкин В. Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская. - М. : Литтерра, 2007. - 160 с.
- Зейтц Г. Алкогольная болезнь печени / Г. Зейтц // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2001. - Т. 11, № 4. - С. 62 - 63.
- Кевра М. К. Исчерпаны ли потенциальные возможности клинического применения пентоксифиллина? / М. К. Кевра // Белорусский медицинский журнал. - 2002. - № 1. - 124 с.
- Нарушения механизмов, контролирующей реакцию иммунных и печеночных клеток на эндотоксин, в патогенезе алкоголь-индуцированных заболеваний печени. Гипотеза "двойного удара" / Панченко Л. Ф., Пирожков С. В.,Теребилина Н. Н., [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2012. - № 4. - С. 117 - 127.
- Ткач С. М. Современные взгляды на патогенез фиброза печени и возможности его терапии / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенько // Сучасна гастроентерологія. - 2013 - № 5.- С.

- 131 - 140.
- Шульпекова Ю. О. Применение тиктоновой кислоты в гастроэнтерологии / Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // ПМЖ. - 2000. - Т. 8. - С. 15 - 16.
- A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis / S. Naveau, S. Chollet-Martin, S. Dharancy [et al.] // Hepatology. - 2004. - Vol. 39 (5). - P. 4 - 9.
- A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P. S. Kamath, R. H. Wiesner, M. Malinchoc [et al.] // Hepatology. - 2001 - Vol. 33. - P. 464 - 470.
- Aggarwal B. B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword / B. B. Aggarwal // Nat. Rev. Immunol. - 2003. - Vol. 3 (9). - P. 45 - 56.
- Bataller R. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal / R. Bataller, K. North, D. Brenner // Hepatol. - 2003. - Vol. 37 (3). - P. 493 - 503.
- Beckett A. G. Acute alcoholic hepatitis / A. G. Beckett, A. V. Livingstone, K. R. Hill // Br. Med. J. - 1961. - P. 1113 - 1119.
- Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis / W. C. Maddrey, J. K. Boitnott, M. S. Bedine [et al.] // Gastroenterology. - 1978. - Vol. 75. - P. 193 - 199.
- Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe/ P. Mathurin, C. L. Mendenhall, R. L. Carithers [et al.] // AHJ Hepatol. - 2002. - Vol. 36 (4). - P. 80 - 87.
- Gaur U. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily / U. Gaur, B. B. Aggarwal // Biochem. Pharmacol. - 2003. - Vol. 66(8). - P. 03 - 08.
- Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor / Y. Yamada, I. Kirillova, J. J. Peschon [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1997. - Vol. 94 (4). - P. 41 - 46.
- Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo- controlled trial / A. Acrivadiase, R. Bolta, W. Briggs [et al.] // Gastroenterol. - 2000. - Vol. 119. - P. 1637 - 1648.
- Pessayre D. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis / D. Pessayre, A. M. Mansouri, B. Fromenty // Am. J. Physiol. - 2002. - Vol. 282. - P. 93 - 99.
- Plevris Alcoholic Hepatitis: From Pathogenesis to Treatment / S. Sougioultzis, E. Dalakas, P. C. Hayes [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. - 2005. - Vol. 21 (9). - P. 37 - 46.
- Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity: depression of drug metabolism during infections/inflammation states, and genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes/cytokines may markedly contribute to this pathology / J. Prandota // Am. J. Ther. - 2005. - Vol. 12 (3). - P. 54 - 61.
- Stickl F. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease / F. Stickl, C. Osterreicher // Alcohol and Alcoholism. - 2006. - Vol. 41(3). - P. 209 - 222.
- Tilg H. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis / H. Tilg // Diehl AM. New Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343 (20). - P. 67 - 76.
- Zima T. Metabolism and toxic effects of ethanol / T. Zima // Ceska a slovenska gastroenterol a hepatol. - 2006. - Vol. 60(1). - P. 61 - 62.

Рыкало Н.А., Романенко И.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. В обзоре представлены данные относительно патогенеза острого алкогольного гепатита, в частности роли цитокинов (фактора некроза опухолей, интерлейкинов, системы интерферонов) в патогенезе заболеваний печени. Приводятся результаты исследований отечественных и иностранных ученых относительно использования различных медикаментозных препаратов в структуре лечения острого алкогольного гепатита.

Ключевые слова: острый алкогольный гепатит, метаболизм этанола, цитокины, патогенетическая терапия.

Rikalo N.A., Romanenko I.V.

MODERN VIEWS UPON PATHOGENESIS OF ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS AND POSSIBILITY OF ITS TREATMENT

Summary. The review presents data on the pathogenesis of acute alcoholic hepatitis, in particular the role of cytokines (tumor necrosis factor, interleukins, interferons) in the pathogenesis of liver diseases. The results of researches of domestic and foreign scientists on the use of various drugs in the structure of the treatment of acute alcoholic hepatitis.

Key words: acute alcoholic hepatitis, the metabolism of ethanol, cytokines, pathogenetical treatment.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; rikalo77@mail.ru

Романенко Ірина Володимирівна - асистент кафедри патофізіології ВНМУ імені М.І. Пирогова; romanenkoirina2106@gmail.com

С.А. Бондар, С.К. Псюк

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ДО 80-РІЧЧЯ КАФЕДРИ ШКІРНИХ ТА ВЕНЕРИЧНИХ ХВОРОБ ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА

17 вересня 1934 року в житті Вінниччини сталася важлива подія - наказом Народного Комісара охорони здоров'я України на базі фармацевтичного інституту створений стаціонарний медичний інститут, який був покликаний відігравати вирішальну роль в забезпеченні області кваліфікованими лікарськими кадрами.

Кафедра шкірних та венеричних хвороб була організована в 1934 році на базі Вінницького обласного шкірно-венерологічного диспансеру (100 ліжок), який почав працювати в 1925 році по вулиці Першотравневій в пристосованому під лікарню приміщенні, вона була однією з 15 новостворених при відкритті вузу кафедр.

Першим завідувачем кафедри був професор С.А. Глауберзон (1934-1937). У цей період колектив кафедри багато уваги приділяв налагодженню навчального процесу, матеріальному забезпеченню, організації науково-дослідної роботи. Почалося вивчення етіології червоного плоского лишая, оперізуючого герпесу, зв'язків патологічних змін шкіри з порушенням функцій нервової системи та внутрішніх органів, удосконалювалася фізіотерапія дерматозів.

У 1937 році кафедру очолив професор М.З. Юхневич (1937 - 1941), вихованець Одеської дерматовенерологічної школи. Він широко впроваджував в клініку біохімічні методи обстеження пацієнтів на різні дерматози та венеричні захворювання, вивчав імунітет при вродженому сифілісі, залучав студентів-гуртківців до наукових досліджень.

У період окупації німецько-фашистськими загарбниками морфологічний корпус та деякі клініки були зруйновані, до 1944 року вуз не працював.

Після звільнення Вінниці від німецько-фашистських загарбників у 1944 році, інститут відновив свою роботу і завідувачем кафедри був призначений професор Л.О. Христин (1944 - 1945), який влітку у 1945 році від'їхав із Вінниці.

З липня 1945 року по 1961 рік кафедру очолював професор Ю.М. Левін. Під керівництвом Ю.М. Левіна відроджувалася науково-дослідна робота, підвищувався рівень навчально-методичної, лікувально-консультативної роботи викладачів і працівників охорони здоров'я, був створений муляжний музей для удосконалення навчання студентів. Протягом багатьох років Юхим Миронович був головою Вінницького обласного товариства дерматовенерологів. Науковий і практичний досвід Ю.М. Левіна відображений у 90 наукових працях (монографії, статті, методичні листи, брошури), 38 з яких опубліковані в зарубіжних наукових журналах німецькою та французькою мовами.

Основними напрямками наукових досліджень кафедри у післявоєнний період було поглиблене дослідження захворюваності на дерматози працівників цукрових заводів Вінницької області, вісцеральний сифіліс, вплив препаратів миш'яку та вісмуту на функцію печінки, виконано дві кандидатські дисертації.

Професор Ю.М. Левін - вчений з надзвичайно широким колом інтересів. Він віртуозно грав на скрипці, досконало володів англійською, французькою та німецькою мовами. Протягом багатьох років був членом художньої ради медінституту та Вінницького драматичного театру ім. М. Садовського. Ю.М. Левін писав: "До врачебной деятельности, моей профессией являлось музыкальное искусство, главным образом оперное пение".

У своїх спогадах учні та співробітники клініки охарактеризували професора Ю.М. Левіна як висококваліфікованого лікаря, неординарного лектора, інтелігентну та делікатну людину.

З 1962 по 1972 рік кафедру очолювала к. мед. н. доцент, а згодом професор Н.І. Тумашова. У цей період повністю оновився викладацький склад кафедри, інтенсивно активізувалась науково-дослідна робота з молодими кадрами. Вивчались обмін мікроелементів, електролітів та аутоімунна реактивність у хворих на хронічні та важкі дерматози за допомогою освоєних і впроваджених інформативних сучасних методик. Було налагоджено тісне конструктивне співробітництво із кафедрою медичної хімії Івано-Франківського медичного інституту. За результатами наукових досліджень були захищені докторська дисертація Н.І. Тумашовою в 1967 році на тему: "Аутоиммунологические реакции и



Фото 1. Вінницький обласний шкірно-венерологічний диспансер.

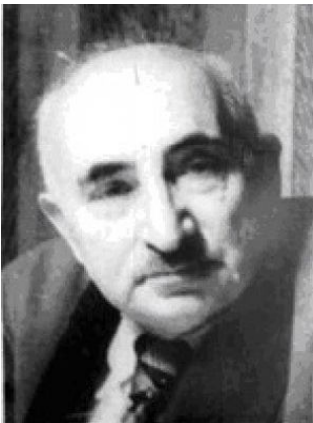


Фото 2. Перший завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб професор С.А. Глаберзон (1934 - 1937).



Фото 3. Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб професор М.З. Юхневич (1937 - 1941).



Фото 4. Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб професор Л.О. Христін (1944 - 1945).



Фото 5. Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб професор Ю.М. Левін (1945 - 1961).

некоторые микроэлементы при кожных и венерических болезнях", 6 кандидатських дисертацій (А.М. Борисенко, С.К. Псюком, С.Г. Мазорчук, Б.О. Борисенко, Г.К. Гарматюком, Л.М. Ковальовою тощо).

Після глибокого і ретельного аналізу результати досліджень були оформлені в кандидатські дисертації асистентів А.М. Борисенко - "Динамика количественного содержания некоторых микроэлементов (медь, цинк) и активность церулоплазмينا в крови и спинномозговой жидкости больных сифилисом" (1967), С.К. Псюка - "Изменение количественного содержания меди и цинка в крови и выведение их с мочой больных псориазом" (1968), Б.О. Борисенко - "Медь, цинк и активность церулоплазмينا в крови при гонорее и бесплодии мужчин" (1968), С.Г. Мазорчук - "Динамика содержания микроэлементов (железа, меди, цинка и металопротидов) при различных клинических проявлениях красной волчанки" (1970), Л.М. Ковальової - "Антикоагулянтты крови больных дерматозами и сифилисом" (1971).

Н.І. Тумашова приділяла особливу увагу матеріальному забезпеченню досліджень, розширенню кафедральних приміщень (учбових кімнат, лабораторії), що сприяло більш якісному проведенню практичних занять, а також конструктивній роботі студентського наукового гуртка. Вона залишила позитивний слід в інституті і на Вінниччині як ерудований фахівець, пристрастний вчений, збуджуючий лектор, доброзичливий колега, творчий педагог. Наприкінці 1971 року професор Н.І. Тумашова виїхала в Тернопіль, де очолила кафедру дерматовенерології.

У 1972 році кафедрою завідував доцент С.К. Псюк, який турбувався не тільки про належне викладання дерматовенерології, а й про оснащення кафедральної лабораторії реактивами, посудом, апаратурою. Він цікаво і творчо прочитав впродовж року студентам 4 курсу лікувального та педагогічного факультетів курс лекцій по спеціальності.

З 1973 по 1994 рік кафедрою завідував вихованець

Київської дерматовенерологічної школи професор І.Н. Ляшенко, учень І.І. Потоцького. Колектив кафедри зосередив зусилля на подальшому удосконаленні навчання студентів: розроблена та запроваджена ланкова методика практичних занять з мікрокурацією хворих, складена і видана схема навчальної історії хвороби, складено більше 200 ситуаційних задач та карток для тестового контролю студентів, лекції читалися з демонстрацією хворих, активніше став працювати гурток, де студентом-гуртківцем була зараз працююча доцент Л.Л. Гармаш, внаслідок чого була виділена секція дерматовенерології на підсумковій щорічній інститутській конференції. Кафедральний студентський гурток неодноразово нагороджувався грамотами, відзначалися ними також і гуртківці.

Наукові дослідження спрямовувались на вивчення окисно-відновлювальних процесів при хронічних розповсюджених дерматозах, впливу місцевих курортних бальнеологічних факторів Житомира, Хмільника і теренкура на псориаз, екзему, нейродерміт у комплексі з ультрафіолетовим опроміненням. Вивчалися близькі та віддалені результати курортно-фізіотерапії демодекоза, оперізуючого герпеса, склеродермії тощо. Розроблені та запровадженні в практику методи лікування мікозів, акаріазиса первомуром, псориазу - лікарськими рослинами, екземи, алергічного дерматиту, вугрової хвороби, хронічної вегетуючої виразкової піодермії - полісорбом, дерматитів - поліакриламідом. Виконані фрагменти республіканської планової роботи по вивченню розповсюдженості і епідеміологічних особливостей захворювань, які передаються статевим шляхом. Вивчалися питання патогенезу, діагностики, клініки, профілактики і комплексного лікування із застосуванням ентеросорбентів, композицій лікувальних рослин і фізичних засобів розповсюджених та тяжких захворювань шкіри.

У кафедральній лабораторії були освоєні методи по вивченню імунологічної реактивності, ферментативних



Фото 6. Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб професор Н.І. Тумашова (1962 - 1972).



Фото 7. Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб професор І.Н. Ляшенко (1973 - 1994).



Фото 8. Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб доцент С.К. Псюк (1994 - 2009).



Фото 9. Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб доктор мед. наук, доцент С.А. Бондар (з 2009 р.).

процесів, перекисного окислення ліпідів, ендотоксикозу, функцій шкіри в процесі перебігу та комплексної реабілітації і корекції хронічних дерматозів та інфекцій, що передаються статевим шляхом. Кафедра виконувала частину республіканської планової роботи по з'ясуванню впливу підвищеної радіації після Чорнобильської аварії на здоров'я населення та на перебіг дерматозів у Вінницькій та Житомирській областях. Після поглибленого та ретельного аналізу результати дослідження були оформлені в 1 докторську та 7 кандидатських дисертацій, які були захищені на кафедрі з 1980 по 2007 роки. В 2007 році була захищена докторська дисертація С.А. Бондарем на тему: "Сорбційна терапія тяжких та хронічних розповсюджених дерматозів".

На кафедрі під керівництвом професора І.Н. Ляшенка виконали кандидатські дисертації Скляров В.І. (головний лікар Житомирського обласного шкір-вен диспансеру), Кілікеев О.О. (військовий лікар), Бондар С.А. (завідувач кафедри ВНМУ), Гезь Б.М. (райдерматолог смт Черняхів Житомирської області), Труніна Т.І. (доцент кафедри НМУ), Скляров С.В. лікар-дерматовенеролог Житомирського обласного шкір-вен диспансеру), Анфілова М.Р. (доцент кафедри ВНМУ).

З 1994 по 2009 рік кафедрі шкірних та венеричних хвороб очолював вихованець Вінницької дерматовенерологічної школи доцент С.К. Псюк. В цей період значно розширилась матеріально-технічна база, створено комп'ютерний клас кафедри, широко використовується Інтернет. Впроваджено в наукову роботу і навчальний процес нові інформаційні технології для контролю, самоконтролю та екзаменування студентів, інтернів, магістрів, аспірантів, клінічних ординаторів та лікарів дерматовенерологів практичної ланки охорони здоров'я. За 15 років на кафедрі пройшли спеціальну підготовку понад 80 інтернів-дерматовенерологів для Вінницької, Хмельницької та Житомирської областей. Підготовлено та захищено 5 магістерських робіт (В.О. Головка, Ю.Р. Боднар, Б.В. Вітенко, М.Р. Анфілова, Мо-

хамед Місбах). Щорічно молоді спеціалісти навчаються в очній клінічній ординатурі за фахом дерматовенерологія. Доцент С.К. Псюк очолює Вінницький осередок Української асоціації лікарів дерматовенерологів та косметологів (УАЛДВК), є членом Президії УАЛДВК. З 2002 по 2005 роки за наказом Міністерства освіти і науки щорічно на базі кафедри проводилась Всеукраїнська студентська олімпіада та наукова конференція з дерматовенерології. За активну участь, добросовісну організацію і проведення студентської олімпіади та наукової конференції Міністерство освіти і науки відзначило роботу викладачів кафедри Знаком "Відмінник вищої школи" та почесними грамотами (доц. Псюка С.К., доц. Мазорчук С.Г., доц. Гармаш Л.Л., ст. лаборанта Пічура О.М.).

З 2001 по 2002 рік завідувачем кафедри був вихованець Донецької дерматовенерологічної школи професор В.А. Бочаров. У цей час активно функціонував студентський науковий гурток та була проведена Перша Всеукраїнська студентська олімпіада з дерматовенерології, удосконалювався учбовий процес.

З грудня 2009 року завідувачем кафедри шкірних та венеричних хвороб обраний за конкурсом на Вченій



Фото 10. Всеукраїнська студентська олімпіада та наукова конференція з дерматовенерології (2002 р.).

Раді ВНМУ ім. М.І. Пирогова доктор медичних наук, доцент Сергій Анатолійович Бондар. В 1988 році закінчив з відзнакою лікувальний факультет Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова. З 1988 по 1989 рік навчався в інтернатурі зі спеціальності дерматовенерології. З 1989 по 1999 рік працював старшим лаборантом кафедри шкірних та венеричних хвороб ВНМУ. З 1999 по 2008 рік С.А. Бондар працював асистентом кафедри шкірних та венеричних хвороб. В 1992 році захистив кандидатську дисертацію на тему: "Роль ендогенної інтоксикації в патогенезі екзема і корекція її ентеросорбційної терапією" (м. Київ). У травні 2007 року захистив докторську дисертацію на тему: "Сорбційна терапія тяжких та хронічних розповсюджених дерматозів" (м. Київ).

Бондар С.А. є автором 190 друкованих робіт в наукових виданнях України та СНД, 12 рацпропозицій, 4 нововведень, 1 інформаційного листа, 1 пам'ятки, отримав свідоцтво на 5 патентів України на винахід. Протягом роботи на кафедрі був відповідальним виконавцем та керівником 3 науково-дослідних робіт, з 2013 є керівником наступної науково-дослідної роботи кафедри.

Під його керівництвом захищені 2 кандидатські дисертації та на даний момент виконуються 2 кандидатські дисертації. Бондар С.А. є членом редакційної колегії фахових видань "Українського журналу дерматології венерології косметології" (м. Київ), "Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О. Торсуєва" (м. Донецьк), "Дерматовенерология Косметология Сексopatология" (м. Дніпропетровськ). Він є заступником голови Вінницького осередку Української асоціації лікарів дерматовенерологів та косметологів.

На теперішній час на кафедрі працюють та проводять педагогічну, лікувально-профілактичну та наукову роботу 10 викладачів: зав. кафедри, доцент д.мед.н. Бондар Сергій Анатолійович (з 1989 р.), доцент, к.мед.н. Псюк Степан Кіндратович (з 1962 р.), доцент, к.мед.н. Мазорчук Світлана Генріхівна (з 1962 р.), завуч кафедри доцент, к.мед.н. Гармаш Лариса Леонідівна (з 1981 р.), доцент, к.мед.н. Дмитренко Світлана Володимирівна (з 2005 р.), доцент, к.мед.н. Анфілова Марина Родіонівна (з 2002 р.), доцент, к.мед.н. Пархоменко Інна Леонідівна (з 1973 р.), асистент, к.мед.н. Білозьоров Олександр Володимирович (з 1985 р.), асистент, к.мед.н. Трет'яков Максим Сергійович (з 2009 р.), який поєднує працю на кафедрі з роботою лікарем дерматовенерологом ВОКШВД, асистент Наліжитий Андрій Андрійович (з 2013 р.), асистент Пічкур Олег Миколайович (з 2013р.).

Співробітниками кафедри є ст. лаборанти Краснощоків Євген Сергійович, Пічкур Олег Миколайович, Ситнік Ганна Анатоліївна, лаборанти - Богачук Оксана Олександрівна, Підгурська Галина Ільківна. Доценти Анфілова М.Р. та Дмитренко С.В. запланували та виконують докторські дисертації. В складі кафедри працюють 4 аспіранти, 5 клінічних ординаторів, 3 магістранти.



Фото. 11. Колектив кафедри шкірних та венеричних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова (2014р.).

На фото зліва на право в 1-му ряду сидять: доц. Мазорчук С.Г., доц. Псюк С.К., зав. кафедри, доц. Бондар С.А., завуч кафедри, доц. Гармаш Л.Л., доц. Анфілова М.Р.; в 2-му ряду стоять: ас. Пічкур О.М., ст. лаборант Краснощоків Є.С., ас. Білозьоров О.В., доц. Дмитренко С.В., ас. Наліжитий А.А., ас. Пархоменко І.Л., ас. Трет'яков М.С., лаборант Богачук О.О.

З 1934 року на кафедрі виконані 2 докторських, 17 кандидатських дисертацій, захищено 11 магістерських робіт, видано 5 монографій, 6 інформаційних листів, затверджено 8 патентів на винахід, розроблена і впроваджена 71 раціоналізаторська пропозиція, опубліковано понад 900 наукових робіт.

В 2012 та 2013 роках доцент д.мед.н. Бондар С. А. та доцент, к.мед.н. Дмитренко С.В. стали співавторами національного підручника "Дерматологія Венерологія" (українською, російською та англійською мовами). Співробітники кафедри беруть активну участь у роботі Всеукраїнських з'їздів дерматовенерологів, науково-практичних конференцій, засідань обласних товариств дерматовенерологів.

Одним із головних розділів діяльності співробітників кафедри вважається лікувально-профілактична та організаційно-методична робота. Кожний викладач курирує стаціонарних хворих, проводить консультації на базі ВОКШВД та інших лікувальних закладів міста і області, обслуговує виклики по санавіації. Разом з керівництвом практичної служби охорони здоров'я кафедра організовує і проводить науково-практичні конференції лікарів-дерматовенерологів, на яких розглядаються питання нових методів в діагностиці, лікуванні та профілактиці венеричних, шкірних, інфекційних та хронічних розповсюджених захворювань. Особлива увага приділяється аналізу діагностичних помилок. Важливе місце в роботі колективу кафедри посідає розробка і впровадження нових методів діагностики та лікування хворих. Викладачі кафедри підвищують кваліфікацію суміжних спеціалістів. Щорічно на базі кафедри отримують консультативно-діагностичну та лікувально-профілактичну допомогу понад 6 тисяч хворих дерматовенерологічного профілю.

На кафедрі проходять навчання студенти 4 факультетів та іноземні громадяни, проводиться підготовка інтернів за фахом дерматовенерологія, інтернів та курсантів зі спеціальності дерматовенерологія за фахом "Загальна практика - сімейна медицина".

Головний напрямок сучасних наукових досліджень кафедри - вивчення ланок патогенезу, розробка та удосконалення методів профілактики, діагностики і комплексного лікування хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом. Науковці кафедри плідно співпрацюють з колегами інших кафедр Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Підтримують тісні зв'язки з кафедрами

дерматовенерології інших ВУЗів, ДУ "Інститут дерматології та венерології НАМН України".

Ювілей з нагоди 80-річчя колектив кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова зустрічає у розквіті творчих сил і пройнятий готовністю множити зусилля для успішного виконання великих завдань, поставлених перед вищою медичною школою України в справі підготовки і виховання висококваліфікованих спеціалістів.

Колектив кафедри шкірних та венеричних хвороб зберігає та продовжує традиції своїх прославлених вчителів.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

Бондар Сергій Анатолійович - д.мед.н., доцент, завідувач кафедри шкірно-венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 67-12-86
Псюк Степан Кіндратович - доцент, завідувач кафедри шкірно-венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 67-12-86

СЛОВО ПРО ВЧИТЕЛЯ



Дуже тяжко писати про людину, яку нещодавно втратили, яку знали більше двох десятиків років, яку любили, поважали і дружили. Вінницька наукова еліта, медична спільнота зазнали великої втрати - 4 січня 2013 року перестало битися серце Василя Павловича Маленького - доктора медичних наук, професора, відомого вченого, висококваліфікованого спеціаліста,

гідного продовжувача справи корифеїв терапії та пульмонології. Життя професора обірвалося в повному розквіті сил і творчих планів. Тяжкої, непоправної втрати зазнали університет, сім'я, друзі, колеги, учні. 14 жовтня 2014 р. йому б виповнилося 80 років, майже 50 з яких віддано науці.

Народився майбутній лікар і вчений в с. Голубівка Ружинського району Житомирської області. Життєвий шлях Василя Павловича, як і всіх дітей воєнного та повоєнного часу, був нелегким та непростим. Про це промовисто говорять віхи його біографії - напівсирота, він навчається в Одеському державному медичному інституті ім. М.І. Пирогова, після закінчення якого працює в лікувально-профілактичних закладах Житомирської

області: з 1963 по 1965 - головним лікарем Несолонської дільничної лікарні Новоград-Волинського району, а з 1965 по 1971 - замісником, першим замісником головного лікаря, головним лікарем Новоград-Волинської центральної районної лікарні.

Прагнення до самовдосконалення та жадоба до знань змусили поєднувати практичну діяльність з навчанням в аспірантурі. В 1971 році захистив дисертацію, присвячену вивченню хронічних захворювань органів дихання у працівників льонопереробних пунктів.

Отримавши безцінний досвід практичної роботи, у 1972 році перейшов на педагогічну роботу на посаду асистента кафедри факультетської терапії Вінницького медичного інституту ім. М.І. Пирогова. З 1973 року працював на кафедрі госпітальної терапії №1 на посадах асистента, доцента. Багатогранна особистість В. П. Маленького особливо широко розкрилася під час науково-викладацької роботи: він щедро передає учням свій лікарський досвід, виховуючи не тільки професійну майстерність, але й високі морально-етичні якості. Життєвий та творчий шлях Василя Павловича, щедро обдарованого рідкісною добротою та гуманністю, світлим талантом і мудрістю, є прикладом самовідданого служіння науці і людям.

У 1984 році Міністерством охорони здоров'я СРСР був відряджений до Республіки Афганістан на посаду викладача-консультанта Кабульського державного медичного інституту, де працював до 1987 року на чотирьох терапевтичних базах навчального закладу. Вперше організував відділ виробничої практики студентів, кафедру поліклінічної і невідкладної допомоги, підготував 5 афганських викладачів на здобуття наукового ступеня, виконував обов'язки голови методичної ради те-

рапевтичного профілю та позаштатного радника про-ректора з лікувальної роботи.

У 1989 році захистив докторську дисертацію, в якій були узагальнені багаторічні дослідження по епідеміології, клініці, діагностиці, лікуванню та профілактиці хронічного бронхіту у механізаторів сільського господарства. З 1990 року - професор кафедри госпітальної терапії №1 Вінницького державного медичного інституту ім. М.І. Пирогова; у 1991 році за конкурсом був обраний завідувачем кафедрою. За час роботи на посаді завідувача кафедри Маленьким В.П. була реорганізована клінічна база кафедри, лабораторія функціональної діагностики, був підготовлений повний набір методичних матеріалів та наочних посібників для читання лекцій та проведення практичних занять, запропоновано і впроваджено трьохетапний іспит з внутрішньої медицини, здача практичних навичок біля ліжка хворого.

Високоінтелектуальна наукова та доброзичлива атмосфера на кафедрі, очолюваній професором В.П. Маленьким, сприяла подальшому розвитку та самовдосконаленню таланту кожної особистості колективу. Під його керівництвом було виконано 4 науково-дослідницькі роботи, підготовлено 6 кандидатів наук, 5 магістрів. Василь Павлович ставився до своїх учнів як до власних дітей - з батьківською турботою і високою відповідальністю щодо виконання різних розділів роботи, до учнів відносився так само вимогливо, як і до себе.

Василь Павлович завжди мав дар тонко відчувати потреби сьогодення практичної медицини і наукових перспектив. Завдяки йому на кафедрі було започатковано новий напрямок в комплексному лікуванні неспецифічних захворювань легень - гіпокситерапія, спелотерапія, лазеротерапія, вібраційний масаж легень, який успішно розвивається і має великі перспективи для подальшого удосконалення методів лікування легеневої патології. Головним напрямком науково-практичної діяльності В.П. Маленького було підвищення ефективності медикаментозних методів лікування пульмонологічних хворих на основі нових технологій лікування з використанням методів еферентної терапії (ентеросорбція, озонотерапія). Василь Павлович - автор 183 наукових праць, в тому числі 4 навчально-методичних посібників, 12 патентів на винаходи, численних інформаційних листків, 7 нововведень в охорону здоров'я та ін. Ентузіазм і невичерпна енергія В.П. Маленького зробили значний крок у збереженні традицій Вінницької терапевтичної школи, у примноженні й збагаченні наукової та клінічної спадщини в різних галузях клінічної медицини, зокрема пульмонології й професійної медицини.

Василь Павлович прожив складне цікаве життя. Йому не завжди було легко. Постулатами його були порядність, постійна праця над собою і удосконалення. Так, Маленький В.П. не відносився до людей, з якими легко й просто. І хоча з такими людьми спілкуватися не завжди приємно, саме спілкування, в якому б настрої він не був - а бував він в різних, - завжди було цікавим, адже

це завжди було спілкування з людиною розумною, на рідкість не односкладною, дуже ранимою і завжди незадоволеною, самим собою у тому числі, хоча ціну собі знав. Він ніколи не намагався здаватися розумнішим, ніж він є, але чомусь майже завжди відчувався заряд позитивної енергії, який йшов від цієї людини. Переможеним, як і більшість людей, визнавати себе не любив, але якщо вже доводилося, то робив завжди це по-рицарськи. Так, в нім було рицарство, в цьому зеленоокому синові поліських лісів, уміння відстоювати свою правоту, дивлячись прямо в очі, не зрікатися сказаного і не зраджувати самому собі. Саме це і приваблювало до нього. Маленький В.П. - цікавий співрозмовник, інтелігентна чутлива людина, ерудований лектор, талановитий лікар, мудрий керівник та генератор оригінальних ідей і практичних рішень. Висока принциповість як громадянина і вченого, широта наукових інтересів і оригінальність мислення, непохитна воля і добросовісність, наполегливість у роботі і високій гуманізм Василя Павловича були найкращим прикладом для молоді, яка вирішила присвятити себе науці. Будучи молодим душею, активно із молодечею завзятістю працював і щоденно проводив заняття з найвибагливішою аудиторією - студентством.

Він був дуже різним. Не дуже любив фамільярність, не з кожним був запанібрата і не вважав потрібним обнімати всякого, хто кидався до нього через увесь зал. Багато хто чув від нього суворі слова. Але це в очі. Поза очі ж він умів, як ніхто, дуже добре говорити про людей. І радіти чужому успіху теж умів. Широ, непідробно.

Професору В.П. Маленькому були властиві риси, які дозволили йому успішно працювати на науковій ниві. Завжди був готовий допомогти тим, хто хотів і вмів працювати. В особі Василя Павловича поєднувалися блискучий талант клініциста та науковця. Через його руки та серце пройшло багато пацієнтів, які зобов'язані йому не тільки здоров'ям, але й життям. Співпраця з ним - це завжди школа високої лікарської майстерності та великої людяності, порядності, людської тактовності. Природа щедро обдарувала цю людину і внутрішньою, і зовнішньою красою. Кохаючи, і не соромлячись цього, він любив і розумів усе українське й неукраїнське. Мені подобалося, як він слухав українську пісню. Для цього він навіть приніс в робочий кабінет магнітофон і у вільний час запрошував колег для прослуховування того чи іншого твору. А як палко він розповідав про рибалку, про свій сад. Вирощений власними руками сад цвів, дихав, приносив плоди. Гуляючи в саду, він розмовляв з кожним деревцем, як з живою істотою. Бо любив усе красиве. І розумівся в цьому. Гарну пісню, вірші, красивих людей. І розумних. Він говорив: "Ти знаєш, чому я багато що прощаю розумним людям - окрім підлості, звичайно, - це тому, що вони багато чого не знають і ніколи не соромляться в цьому признатися". Він просто не любив посередності і дорогу їй не давав. Його вирізняли надзвичайна відповідальність, високе почут-

тя обов'язку.

Різним його бачили. І в різний час. І в різному настрої. І лікарем. І громадянином. І другом. І завжди - Людиною. Ось тому так боляче, тому відчуваєш себе такою осиротілою, коли такі люди йдуть. Можливо, з ним не завжди було легко дружити, але від одного тільки усвідомлення, що він є, завжди легшало.

Від нас відійшов вчений повний творчих сил і замислів. Людина-оптиміст, який завжди мав бажання творити і множити добро. Людина з широким світоглядом, яка об'єднувала навколо себе однодумців. У ньому органічно поєднувались інтереси до наукових досліджень, викладацької та клінічної роботи. З ним завжди було цікаво, він добре розбирався не лише в медицині, але й в культурі, історії, політиці, рибальстві, виноградарстві та садівництві. Був мудрою і глибоко порядною людиною, тонко відчував біль іншого, зав-

жди був готовим допомогти і словом, і ділом. Колеги вдячні йому за плідну спільну працю, за дружню підтримку.

4 січня 2013 р. професор Маленький В. П. відійшов у небуття, але не забутий. Вся діяльність Василя Павловича - це служіння людям, служіння медицині. То не перебільшення - медицина для нього не тільки головний зміст життя, а й головна його радість (так вважають його учні). Він залишив у спадок сторінки наукових праць, цікавий напрям досліджень, учнів-співробітників, яких навчив працювати за будь-яких обставин, отримуючи задоволення від наукової роботи, постійно шукати і знаходити нові вирішення поставлених завдань. Завдяки своїй ерудиції, доброзичливості, сердечності професор Маленький В.П. назавжди залишив про себе добру пам'ять у серцях тих, хто його знав.

**Його перша учениця
к.м.н., доцент кафедри внутрішньої
медицини №2 Масік Н.П.**

Стаття надійшла до редакції 21.04.2014 р.

РЕЗОЛЮЦІЯ

VI ПЛЕНУМУ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ПАТОФІЗІОЛОГІВ УКРАЇНИ (23-25 ВЕРЕСНЯ 2014 Р., М. ВІННИЦЯ)

Делегати Пленуму від 14 областей України (всього 57 делегатів), що заслухали та прийняли участь у обговоренні 24 усних оповідей, 5 стендових доповідей, а також у нараді завідувачів кафедр з проблем викладання патологічної фізіології у вищих медичних навчальних закладах України, наголошують:

1. Відзначити розвиток в Україні пріоритетних напрямків нових медичних технологій, які були представлені академіком Мойбенком О.О., членом-кореспондентом НАНУ та академіком НАМНУ Резніковим О.Г., членом-кореспондентом НАНУ Сагачем В.Ф., проф. Досенко В.Є., проф. Клименко М.О., проф. Дегтяренко Т.В. та висловити вдячність за змістовні та фундаментальні доповіді.

2. Винести щирю подяку ректору Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова академіку НАМНУ Морозу В.М., завідувачу кафедри патологічної фізіології д.м.н., доц. Рикало Н.А. та співробітникам кафедри патологічної фізіології за організацію та створені прекрасні умови щодо проведення VI Пленуму Наукового товариства патологіологів України та науково-практичної конференції «Актуальні питання експериментальної та клінічної патологіології».

3. Продовжити наукові дослідження по обґрунтуванню патогенезу типових патологічних процесів.

4. Відзначити наукову та організаційну роботу патологіологічних товариств м. Донецька, м. Луганська, м. Дніпропетровська, м. Вінниці, м. Тернополя та м. Хар-

кова.

5. Відзначити велику організаційну роботу завідувача опорної кафедри патологіології Запорізького державного медичного університету професора Ю.М. Колесника.

6. Продовжити написання досвідченими патологіологами України і видання українською, російською і англійською мовами підручників і посібників з патологічної фізіології.

7. Відзначити кращі стендові та усні доповіді:

01. Рикало Н.А., Гумінська О.Ю., Полінкевич С.Г., Яровенко Л.О. «Патологічні зміни печінки статевонезрілих щурів при хронічних токсичних гепатитах різної етіології»;

02. Рикало Н.А., Яровенко Л.О., Шемет В.С., Шиманський А.О. «Вікові особливості біохімічних та морфологічних змін при хронічній алкогольній інтоксикації у щурів»;

03. Секрет Т.В. «Визначення рівня лептину у хворих з первинним ожирінням та компонентами метаболічного синдрому»;

04. Нагібін В.С., Пашевін Д.О., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Мойбенко О.О. «Вплив інгібування протеолізу на виділення ДНК з ізольованих нейтрофілів щура під час формування нейтрофільних позаклітинних пасток».

05. Янчій Р.І., Литвиненко А.П., Шепель О.А., Вознесенська Т.Ю., Грушка Н.Г., Макогон Н.В., Бризгіна Т.М.,

Павлович С.І., Мартинова Т.В., Блашків Т.В. «Порушення репродуктивної функції самок мишей за умов експериментального системного імунотоксичного ушкодження».

8. На наступному VII Конгресі НТПУ стендові доповіді презентувати відповідно до міжнародних стандартів.

9. Доручити проведення Всеукраїнської олімпіади з патофізіології для студентів медичних університетів завідувачу кафедри патофізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова д.м.н., доц. Рикало Н.А.

10. Висновок роботи круглого столу з питань педагогіки: необхідно поліпшити рівень наукових досліджень на кафедрах патофізіології України, оприлюднювати результати цих досліджень у наукових виданнях, що індексуються базами SCOPUS і Web of Science, покращити підготовку дисертаційних робіт.

11. Науковому товариству патофізіологів України стати одним із засновників електронного наукового видання «Загальна та клінічна патофізіологія». Відповідальним за реалізацію проекту призначити проф. Гоженко А.І.

12. Членам НТПУ взяти участь в обговоренні проєктів нормативних документів, щодо порядку присудження наукових ступенів.

13. Провести наступний Конгрес Наукового товариства патофізіологів України у 2016 році у м. Харків на

базі кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету за участю кафедри патологічної фізіології Харківського медичного державного університету та кафедри патологічної фізіології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

14. Звернути увагу голів обласних наукових товариств патофізіологів на своєчасне подання звітів про роботу товариств (не пізніше як за два місяці до початку Конгресу) та збір щорічних внесків, які становлять 3 % від місячної заробітної платні, з яких 80% направляється до НТПУ, а 20% лишається на організаційні витрати в обласних товариствах. Внески здаються за поточний рік не пізніше 31 березня (кінця I кварталу).

15. У зв'язку з теперішньою ситуацією в Україні перерахувати частину членських внесків для лікування постраждалих в зоні АТО.

16. Надати посильну допомогу товариствам м. Донецька та м. Луганська.

17. Висвітлити роботу VI Пленуму НТПУ на сторінках наукових журналів. Призначити відповідальними академіка Мойбенко О.О., доц. Рикало Н.А., ст.н.с Павлович С.І.

18. Довести резолюцію до відома всіх наукових патофізіологічних товариств областей України.

**Президент Наукового товариства патофізіологів України академік НАНУ
Мойбенко О.О.
Вчений секретар НТПУ
Павлович С.І.**

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

РЕЦЕНЗІЯ НА КНИГУ ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА ДЕНИСЮКА В. І. ТА ДОЦЕНТА, ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ ДЕНИСЮК О.В. "ЕТАПИ ЖИТТЯ ЛЮДИНИ В МЕДИЧНОМУ, ФІЛОСОФСЬКОМУ ТА РЕЛІГІЙНОМУ РОЗУМІННІ". - ВІННИЦЯ: ТОВ "КОНСОЛЬ", 2013. - 752 С.

Українське Поділля славно своєю природою, корисними копалинами, видатними людьми, які прославили цей чарівний регіон нашої держави. До неповного переліку видатних людей Вінниччини минулого слід віднести Устима Кармелюка, Михайла Коцюбинського, Михайла Стельмаха. Серед відомих людей сьогодення особливе місце належить всесвітньо відомому вченому, фізіологу, академіку Національної академії медичних наук, Герою України Максиму Морозу, який збагатив фізіологію новими науковими відкриттями. Після аналізу книги завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова, професора Денисюка В. І. та доцента кафедри пропедевтики внутрішньої медицини цього вузу, доктора

філософії Денисюк О.В. "Етапи життя людини в медичному, філософському та релігійному розумінні" до видатних людей Вінниччини необхідно віднести авторів цього манускрипту.

Слід спочатку охарактеризувати особливості поліграфічного видання та структури книги. Книга видана у добротному перепльоті, на меловому папері, ілюстрована кольоровими репродукціями картин видатних художників світу від стародавніх часів до сьогодення. Текст на українській, російській та англійській мовах. Дійсно оригінальне видання.

У передмові на основі аналізу даних літератури та з урахуванням власних досліджень автори узагальнюють проблеми й положення, які описані у манускрипті.

Книга складається з 2-х частин:

1. Основні етапи життя людини.
2. Вплив релігії, природи та інших факторів на формування світогляду людини.

У першу частину включено 6 розділів. Розділ 1.1. "Материнство та народження" автори описують соціальні, біологічні та медичні аспекти материнства, значення медико-генетичних консультацій в плануванні вагітності, надають рекомендації щодо харчування жінки у цей період.

Зацікавленість у читача викличе у цьому розділі інформація про фактори, які впливають плід, зокрема: лікарські засоби, важкі метали, іонізуючі промені, алкогіль, інфекції. Автори аналізують властивості деяких препаратів, які корегують матково-плацентарний кровообіг. Автори аргументовано наголошують про небезпеку для майбутньої дитини вживання алкоголю, який викликає виражений тератогенний ефект. Слід зауважити, що застосовувати препарати доцільно в залежності від періоду вагітності. Викличе дискусію у акушер-гінекологів рекомендації авторів про застосування кокарбоксилази, трен талу, фолієвої кислоти при вагітності.

Цей розділ, як і інші, закінчується розміщенням репродукції картин видатних художників. Без сумніву, читач з захопленням буде дивитися на картину Леоардо Да Вінчі "Мадонна Літа" (близько 1483 - 1485 рр.), а також "Сімейний портрет" К.Є. Маковського (1882 р.).

Розділ 1.2. "Дитинство" розпочинається цікавими узагальненнями: "Дитинство - це етап щасливого і безтурботного життя. Дітям нічого не потрібно, щоб бути досконалими, оскільки вони - сама досконалість". Краще сказати важко. Автори описують періоди фізіологічного й психологічного розвитку дитини, вплив на них факторів зовнішнього середовища, а також батьків, акцентуючи увагу читача, що: "Маленькі діти дуже прислухаються до поведінки батьків і часто наслідують їх. Якщо батько чи мати дозволяють собі розмовляти різним роздратованим тоном, дуже важко змусити синочка чи доньку поводитися інакше".

Хвилюючий, дивовижний, чудовий і незабутній період людського життя - дитинство - відображено у полотнах відомих художників світу. Серед 15 репродукцій картин цього розділу 2 картини: "Повернення блудного сина" (Рембрандт, 1668-1669 рр.) та "Жебрачка з дітьми" (Жак Дюмон, 1737 р.) найбільш зворушать читача. Дійсно, діти живуть не тільки щасливими, але й страждають. Цього не повинно бути. Автори цієї рецензії особливо жаліють таких дітей, тому що самі страждали у дитинстві.

Розділ 1.3. "Юність, молодість, зрілість і кохання" починається афоризмом Г. Гейне (1797 - 1856) "Юність безкорислива в думках і почуттях, тому вона найбільш глибоко розуміє та відчуває правду". Цей вислів німецького поета, публіциста й критика перекликається з сьогоденням в Україні. Молоді люди

першими зрозуміли фальшивість тодішніх керівників і виступили проти них. У цьому розділі автори досить допитливо характеризують таке почуття як кохання. Дійсно, що таке кохання: це фізіологічний стан, це перебігаюча хвороба, це своєрідний період життя людини? Відповісти важко?!

Автори вдало аналізують особливості періоду життя людини - молодості, в тому числі такому стану як кохання, характеризують етапи життєвого циклу людини. Читач зупиниться і довго буде розглядати картину Едуарда Мане "Аржентей" (1874 р.) та В.О. Серова "Зустріч" (1951 р.).

У розділі 1.4. "Старість і старіння" автори досить детально характеризують старість у біологічному, медичному, соціальному та філософському аспектах. Детально описано механізми розвитку старості, фактори ризику розвитку старіння, які приводять до швидкого старіння. Зацікавлять читача аналіз факторів, які сповільнюють старіння та сприяють збільшенню життя людини. До таких факторів належать: здатність творити і радіти життю, задоволення роботою, щасливе сімейне життя, здоровий спосіб життя, уникання стресовим ситуаціям, задоволення статевим життям, відсутність згубних звичок (куріння, алкоголізм), фізична активність, наявність хобі, яке приносить задоволення, здатність легко заводити друзів й легко виражати свої почуття, відчуття фінансової впевненості та інші. Читачів зацікавлять також рекомендації американських вчених Н. Беллок і Л. Бреслоу, додержання простих звичок сприятиме збільшенню тривалості життя, підвищенню його якості. Це такі рекомендації: спати вночі 7-8 годин, щодня снідати, не вживати їжу у проміжках між сніданком, обідом та вечерею, мати нормальну вагу, мати регулярні фізичні навантаження (активні види спорту, праця в огороді, ходьба тощо), не палити, не зловживати спиртними напоями. Дійсно, автори правильно наголошують: "Це не надто велика плата за те, щоб додатково прожити 10-14 років". Серед репродукцій 15-ти картин, читач зверне увагу на картину Джорджоне (1505 р.) "Стара", на якій художник намалював стару жінку. З полотна на читача загадковим і проникливим поглядом дивиться жінка, яка прожила складне і нещасливе життя.

Розділ 1.5. "Смерть". Важко рецензувати цей розділ. Читач чудово розуміє, що життя і смерть є основними характеристиками існування людини, яка уже з народження має у собі зародок смерті. Дійсно філософія й біологія життя, яка протягом багатоміліардної історії людства хвилювала багатьох мислителів і філософів. Вчені різних напрямків діяльності досліджували сутність смерті, а також методи, засоби її попередження й можливість відновлення життя, людини, що померла.

У 1980 році громадськість світу відзначила тисячоліття від дня народження Авіценни. До цієї дати його твори були видані російською мовою у п'яти книгах під загальною назвою "Канон лікарської науки". У спец-

іальних працях з лікознавства ("Книга про ліки при серцевих хворобах", "Про властивості цикорію", "Про властивості оцту") він ґрунтовно охарактеризував не тільки ті чи інші ліки, а й способи їх застосування за різних недуг. У передмові до видання описано такий факт: "Почувствовав приближение смерти, Авиценна решил дать ей бой. Пригласил любимого ученика, вручил 40 сосудов с целительными жидкостями и посоветовал применить их в строгой последовательности после его смерти. После смерти учителя ученик приступил к выполнению его воли. Применение целительных жидкостей оказывало магическое действие, старческое тело Авиценны молодедело, появилось дыхание, сердцебиение, проступил румянец на щеках. Авиценна должен был вот-вот проснуться и встать. Это так повлияло на ученика, что он не совладал со своим волнением, сороковой сосуд выпал из его рук и разбился". Мабуть, Авіценна володів таємницею воскресіння його організму. Яку тайну знав Авіцена! Сучасні досягнення молекулярної біології, генетики дають підстави повірити Авіцені.

Із 36 репродукцій картин, найбільше враження викликають картини зі стратою Ісуса Христа.

Розділ 1.6. "Життя після смерті". Чи є життя після смерті усього живого на землі? Таке запитання задавали люди з появою їх на нашій планеті. Автори книги аналізують це питання з фізичної, медичної, філософської та релігійної проблем, обґрунтовуючи механізми розвитку передсмертного стану й життя після смерті. У книзі досить детально описуються результати експериментальних досліджень феномену "виходу із фізичного тіла" американця Роберта Монро. Не усі отримані факти Р. Монро можна пояснити досягненнями сучасної науки.

Тема життя після смерті цікавила художників у різні епохи цивілізації. У їх картинах переважали релігійні уявлення про важливі події духовного життя людей, зокрема, коронування Богоматері (Дієго Веласкес (1645 р.), Святий Ієронім у покаянні (Л. Лотто, 1544 р.), вигнання Агарі (П.Ф. Мола, 1670 р.).

У частині 2. "Вплив релігії, природи та інших факторів на формування світогляду людини" розділі 2.1. "Релігія у живописі та її роль у житті людини" автори манускрипту акцентують увагу читачів на ролі релігії у вихованні людини, а також Біблії. Існує два джерела пізнання - наука і релігія, які доповнюють одна одну, визначають і формують сучасну цивілізацію. Відомо, що багато видатних мислителів людства вірили у Бога, визнавали існування й безсмертя душі. Віруючими були математик І. Ньютон, астроном Г. Галілей, поет Т.Г. Шевченко, поет Л. Українка, біолог Л. Пастер, фізик А. Ейнштейн, фізіолог І.П. Павлов, офтальмолог В.П. Філатов, хірург В.Ф. Войно-Ясинецький. Таких прикладів можна навести багато.

Один із авторів рецензії (І.С. Чекман) у 1974 році

обговорював наукове питання з завідувачем кафедри біохімії Київського медичного університету імені О.О. Богомольця, всесвітньо відомим вченим Є.Ф. Шамраєм. Під час розмови Євген Федорович говорить: "Іван Сергійович, чим більше задумуюсь над тими біохімічними процесами, які здійснюються в організмі, все більше я переконуюсь, що Бог є".

Відомі складні і трагічні взаємовідносини між наукою і релігією, в тому числі біологією і медициною. Добре, що автори наводять вислів з Біблії: "... Шануй лікаря честю за потребу в ньому, тому що Господь створив його... Господь створив із землі лікарські засоби, а розсудлива людина не буде нехтувати ними...".

У мистецтві існує багато прекрасних, чудових, оригінальних картин, присвячених релігії. Чистота й непорочність відображені у цих художніх творах, у яких художники показують віру людей у Бога, Ісуса Христа, а також вади, гріхи, спокуси жителів Землі.

До розділу 2.2. "Природа лікує людину" автори вважають доцільним вислів римського державного діяча, філософа і письменника Цицерона (106 - 43 р. до н.е.): "Творіння природи досконаліші за творіння мистецтва".

Коли вивчаєш флору України та інших держав, то не перестаєш дивуватися щедрості і розмаїтості лікарських рослин з надзвичайно різноманітним складом біологічно активних речовин і високою фітотерапевтичною активністю. Виникає запитання: навіщо еволюція створила так багато рослин з такими різними ботанічними, біологічними, фармакологічними та фітотерапевтичними властивостями? На це запитання однозначно відповісти важко. Але без сумніву для гармонії людини і тварини з рослинним світом. Зародження, народження і розвиток тварини, а також людини охороняє і супроводжує на протязі усього життя та чи інша рослина. Якби люди з належною їм доброзичливістю і наполегливістю розгадали таємницю лікувальної дії рослин, то це стало би одним із самих видатних досягнень науки за всі часи її існування. Без сумніву, це перебільшення, але не таке вже і значне. Люди не завжди цінять цей дар природи. Без сумніву, рослини надзвичайно ображені на людей, які так необачливо відносяться до цього живого творіння природи. Наука розгадає доцільність такого оточення тварин і людей рослинами. На сьогоднішній день ми знаємо вже багато (хоч в той же час і мало) про цілющі властивості рослин.

Автори манускрипту правильно акцентують увагу читачів, що рослини найдавніша сировина для виготовлення ліків. Упродовж всієї історії людства рослинний світ був джерелом не тільки харчових продуктів, а й цінних лікарських засобів. До середини 50-х років ХХ століття ліки виготовлені з рослин, становили 70 - 80 % усіх медикаментів. Навіть сьогодні третину лікувальних препаратів добувають з рослинної сировини. За останні десятиріччя значного розвитку набула

фітотерапія - наука про профілактику і лікування хвороб за допомогою лікарських рослин.

Лікарі всіх спеціальностей широко користуються багатьма рослинами або ж фітопрепаратами, виготовленими на їх основі, зокрема наперстянкою (глікозидами: дигітоксеном, дигоксеном, лантозидом), беладонною (алкалоїдами атропіном, скополаміном), жостером, полином, ромашкою, звіробоем тощо.

Цікавим є узагальнення авторів книги, про вплив на людину різних кольорів рослин. Так, червоний колір стимулює функцію центральної нервової системи, жовтий та лимонний - активують рухомі центри, стимулюють функцію печінки, кишечника, шкіри, володіють проносною й жовчогінною дією, викликають радісний настрій. Зелений колір усуває спазм судин, понижує артеріальний тиск, стимулює функцію гіпофіза. Синій колір - сприяє спазму судин, підвищує артеріальний тиск. Фіолетовий колір та індиго стимулюють функцію парашитоподібної залози, функцію селезінки. Лікування кольором людство використовує давно, цей метод терапії поширений у медицині Китаю, Кореї, Індії.

Олександр Довженко писав: "Якщо людина до свого повноліття не посадила хоча б одне дерево, вона повинна платити за те, що дихає киснем".

Максим Рильський так характеризує значення рослин для людини:

*Той, хто любить паростки кленові,
Хто діброви молоді ростить,
Сам достоїн людської любові,
Бо живе й працює для століть.*

Любити і оберігати природу закликає нас і Ліна Костенко:

Чекман Іван Сергійович - член-кор. НАН та НАМН України, доктор медичних наук, професор, зав. кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Шаторна Віра Федорівна - доктор біологічних наук, професор, зав. кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДЗ "Дніпропетровська медична академія"

Стаття надійшла до редакції 21.05.2014 р.