

ISSN 1816-031X

VINNYTSIA NATIONAL PYROGOV MEMORIAL
MEDICAL UNIVERSITY

BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY

SCIENTIFIC JOURNAL
№24 2015

BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY

*Official Journal of the International Academy of Integrative Anthropology
Founded by the International Academy of Integrative Anthropology and Vinnytsia National Pyrogov
Memorial Medical University in 2003*

Періодичність виходу журналу 2 рази на рік
№ 24, 2015

Фахове наукове видання України у галузі медичних наук

Згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України № 1328 від 21.12.2015 р. (додаток 8)

Фахове наукове видання України у галузі біологічних наук

згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Наказом МОН України №747 від 13.07.2015 р. (додаток 17)

Editor-in-chief – *Moroz V.M. (Vinnytsia)*
First assistant editor – *Serheta I.V. (Vinnytsia)*
Secretary – *Datsenko G.V. (Vinnytsia)*

Editorial board:

Aleksina L.A. (Saint-Petersburg), Vasilenko D.A. (Kyiv), Volkov K.S. (Ternopil), Gunas I.V. (Vinnytsia), Guminskiy Yu.I. (Vinnytsia), Dgebuadze M.A. (Tbilisi), Karimov M.K. (Hudzhand), Kirilenko V.A. (Vinnytsia), Kornetov N.A. (Tomsk), Kostyuk G.Ya. (Vinnytsia), Krivko Yu.Ya. (Lviv), Maslovskiy S.Yu. (Kharkiv), Mostoviy Yu.M. (Vinnytsia), Nikolaev V.G. (Krasnoyarsk), Petrushenko V.V. (Vinnytsia), Pogoriliy V.V. (Vinnytsia), Sarafinyuk L.A. (Vinnytsia), Stechenko L.O. (Kyiv), Tegako L.I. (Minsk), Halberg F. (Minneapolis), Chaikovsky Yu.B. (Kyiv), Cherkasov V.G. (Kyiv), Shepitko V.I. (Poltava), Shutz Yu. (Munster), Yacenko V.P. (Kyiv)

Editorial council:

Kostinskiy G.B. (Kyiv), Nikityuk D.B. (Moscow), Masna Z.Z. (Lviv), Mnihovich M.V. (Moscow), Pishak V.P. (Chernivci), Puchlik B.M. (Vinnytsia), Sak N.M. (Kharkiv), Talko V.I. (Kyiv), Topka E.G. (Dnipropetrovsk), Piskun R. P. (Vinnytsia), Furman Yu.M. (Vinnytsia)

Адреса редакції та видавця:
вул. Пирогова, 56,
м.Вінниця-18, Україна, 21018
Тел.: +38 (0432) 439411
Факс.: +38 (0432) 465530
E-mail: datsenko@vnmv.vinnica.ua

Address editors and publisher:
Pyrogov Str. 56,
Vinnytsia, Ukraine - 21018
Tel.: +38 (0432) 439411
Fax: +38 (0432) 465530
E-mail: datsenko@vnmv.vinnica.ua

Технічний редактор Л.О. Клопотівська
Художній редактор Л.М. Слободянюк
Технічний редактор О.П. Віштак

Підписано до друку 25.12.2015 р.

Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №6 від 24.12.2015 р.
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 894. Тираж 600.

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Мороз В.М., Йолтухівський М.В., Тищенко І.В., Богомаз О.В., Московко Г.С. Організація просторово-часових параметрів ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання у жінок підліткового, юного та середнього віку	6
Литвинюк С.О. Морфометричні зміни нейронів СА3 поля гіпокампа при експериментальній термічній травмі	11
Дудник В.М., Хромих К.В. Порушення вазорегуляторної функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму	15
Пантьо В.В., Коваль Г.М., Пантьо В.І., Назарчук О. А. Вплив лазерного опромінення <i>Staphylococcus aureus</i> на мінімальну інгібуючу концентрацію деяких антибактеріальних препаратів	18
Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В., Насібуллін Б.А., Солодова Л.Б., Олешко О.Я., Бахолдіна О.І. Комплексна оцінка структурно-функціональних змін в організмі здорових щурів, що споживали в якості питної воду оз. Катлабух	22
Кривов'яз С.О. Особливості обхватних розмірів та ширини дистальних епіфізів кінцівок у хворих на міопію сільських хлопчиків і дівчаток Поділля	26
Гунас І.В., Черкасов В.Г., Ковальчук А.И., Дзевульская І.В., Черкасов Э.В., Маликов А.В., Титаренко В.Н., Лахтадыр Т.В., Матківська Р.М. Роль ендогенної інтоксикації в морфогенезі змінених во внутрішніх органах при інфузійній терапії ожогової хвороби	30
Монастирський В.М., Кулик А.Я., Півторак В.І., Козак І.О. Моделювання зміни положення єдиної нирки при гіпертрофії	36
Власенко В.В., Блащук М.В., Власенко І.Г. Вплив полісахаридів рослинного походження на ростові властивості живильного середовища АПМ-Вінтуб для прискореного виділення збудника туберкульозу	39
Небесна З.М. Ультраструктурні зміни компонентів аерогематичного бар'єру респіраторного відділу легень при експериментальних опіках за умов поєданого застосування субстрату ліофілізованої ксеноскіри та екзогенного препарату сурфактанту	41
Мельник А.В. Вплив різної насиченості організму самок щурів естрадіолом на утворення гідроген сульфідів в міокарді	45
Ткаченко М.М., Черкасова Л.А. Вікові відмінності ехометричних параметрів матки та яєчників у різні фази менструального циклу у осіб підліткового та юнацького віку із різними соматотипами	49
Евтушенко В.М. Аналіз морфофункціональних і імуноморфологічних характеристик предстатальної залози в юнацькому віці	53
Желіба М. Д., Чорнопищук Р. М., Бурковський М. І., Осолодченко Т.П. Антимікробна активність ліастену в комбінації з мазями на гідрофільній основі	58
Лукьянцева Г.В. Гістологічне строення проксимального епіфізарного хряща плечової кістки при нанесенні дефекта большеберцової кістки на фоні введення натрія бензоата	61
Нефедов А. А. Оцінка ефективності нейропротективної терапії експериментального алергічного енцефаломієліту в умовах базової терапії солю-медроломом	65
Motruk I.I., Kremenska L.V., Palamarchuk O.O., Rodinkova V.V. Pollen spectrum seasonal overview in relation to hay fever type prevalence in Vinnitsa, Ukraine	70
Семененко О.Н. Окислювальний стрес в гомогенатах почек при експериментальній ожоговій хворобі і його корекція поліфункціональними інфузійними розчинами	74
Юрченко П.О., Заїчко Н.В. Маркери нейродегенерації та поведінкової реакції у щурів з гіпергомоцистеїнемією за умов модуляції обміну гідрогенсульфідом	78
Рикало Н.А., Андрощук О.В. Морфометричні показники структурних компонентів нирок статевонезрілих щурів при медикаментозному ураженні та патогенетичній корекції	82
Пінчук С.В. Зв'язки комп'ютерно-томографічних розмірів поперекового відділу хребта на медіанно-сагітальних зрізах з антропо-соматотипологічними параметрами здорових юнаків мезоморфів та дівчат ендо-мезоморфів	85
Черешнюк І.Л., Загорій Г.В., Ходаківський О.А. Нейроретинопротекторні властивості мексидолу в умовах перехідної ішемії ока	90

CLINICAL ARTICLES

Запорожченко М.Б. Алгоритм ведення пацієнок із лейоміомою матки	93
Дудік О.П. Віддалені результати лікування хворих на хронічний фіброзний періодонтит із використанням силеру на основі біоактивної кераміки "Синтекість"	97
Коноплицький В.С., Лукіянець О.О., Нестеренко І.Г. Обґрунтування методів діагностики дітей з хронічними колостазами	101
Суходоля А. І., Назарчук С. А. Дослідження впливу деепітелізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів на регенерацію зони кишкових анастомозів	106
Шкільняк Л.І. Можливості ультрасонографії в діагностиці захворювань скронево-нижньощелепного суглоба	111
Лисунець О.В. Адреногенітальний синдром у практиці сімейного лікаря	114
Корчинський В.С. Фізична реабілітація хворих на реактивні артрити	118
Лобко К.А. Сторонні тіла зовнішнього слухового проходу (випадок з практики)	122
Пікас О.Б. Особливості складу жирних кислот ліпідів у плазмі крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень, не постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС	124
Коробко О. А., Ільюк І. А., Степанюк Т. В. Досвід використання альтернативних схем лікування з метою досягнення контролю над бронхіальною астмою	127
Томашевський Я.В. Превентивно-метаболична корекція синдрому цитопатичної гіпоксії при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих із цукровим діабетом	130
Рикало Н.А. Прогностичне значення вмісту вільного та пептидозв'язаного сироваткового гідроксипроліну при хронічній патології печінки	136
Ночвіна О.А. Характеристика больового синдрому у жінок репродуктивного віку з хронічним тазовим болем	139
Сакович В.Н. К вопросу лечения эпидемического кератоконъюнктивита	142
Хомовський В. В. Вертебротерапевтичні методи при резистентній артеріальній гіпертензії	145
Токарчук Н.І., Пугач М.М. Оцінка зв'язку між рівнем сироваткового гідроксिवітаміну D (25(OH)D) та показниками ліпідного обміну у дітей першого року життя з рахітом на тлі ожиріння	149
Гумінський Ю.Й., Андрійчук В.М., Шпакова Н.А. Закономірності річних змін соматометричних та спірометричних показників юнаків (студентів та військовослужбовців)	152
Романова В.О., Майко О.В. Показники функції судинного ендотелію та їх зв'язок з параметрами гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця, ускладнену серцевою недостатністю	158
Салій З.В. Характеристика основних морфометричних індексів головного мозку у хворих з наслідками черепно-мозкової травми	161
Фурман В.Г. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз - клінічний приклад в педіатрії	165

METHODICAL ARTICLES

Ткачук О.О. Вивчення отруйних рослин під час проходження польової практики з ботаніки	169
--	-----

REVIEW ARTICLES

Гаджула Н.Г. Індивідуальний підхід до профілактики одонтопатології у вагітних із різним рівнем карієсрезистентності	173
Козловський Ю.К. Основи реології крові	176
Пилипонова В.В., Лях Ю.М. Сучасні погляди на механізм епігеномного канцерогенезу	179
Закалата Т.Р. Клініко-лабораторне обґрунтування сучасних методів лікування та профілактики трансверзальних аномалій зубощелепної системи у осіб різних вікових груп (огляд літератури)	183
Ткаченко Т.В., Мостовой Ю.М. Антибіотико-асоційована діарея: клініка, діагностика і лікування	191
Ільюк І. А. Легенева недостатність - сучасний погляд на проблему	196
Луцюк М.Б., Артемчук М.А., Тертишна О.В., Качула С.О., Баліцька О.П. Харчування та синдром гіпергомоцистеїнемії	201
Какар'їн О.Я., Ковальчук Б.А., Біктіміров О.В. Проблеми і перспективи покращення якості життя і реабілітації хворих на рак ободової і прямої кишки	206
Кириченко Л.М. Вплив гуморальних та клітинних факторів імунного захисту на розвиток плаценти при гестозах	210
Ониськова О.В. Забезпеченість вітаміном D та ризик розвитку порушень серцево-судинної системи	215

Очеретна О.Л. Основні аспекти викладання нормальної фізіології для студентів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова	222
Паламарчук В.Б., Плакида А. О., Даценко Г.В. Рак молочної залози, етіологічні чинники, клінічні ознаки, методи діагностики, лікування та профілактики	225
Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П. Способи моделювання дисбіотичних порушень на лабораторних тваринах	230
Холодкова О.Л., Бадьїн І.Ю., Цюрупа О.В. Перспективи використання клітинних технологій при експериментальному остеохондрозі	233

SOCIAL ARTICLES

Шевчук В.І., Забур'янова В.Ю., Вернигородська М.В., Вернигородський С.В. Медико-соціальна характеристика первинної інвалідності внаслідок хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми в осіб працездатного віку	238
Саволюк С.І. Принципи забезпечення ефективного періопераційного супроводу операцій з приводу непухлинної обтураційної жовтяниці та її ускладнень	242

© Мороз В.М., Йолтухівський М.В., Тищенко І.В., Богомаз О.В., Московко Г.С.

УДК: 612.766

Мороз В.М., Йолтухівський М.В., Тищенко І.В., Богомаз О.В., Московко Г.С.*

Кафедра нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); *кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОСТОРОВО-ЧАСОВИХ ПАРАМЕТРІВ ХОДЬБИ З ОДНОЧАСНИМ ВИКОНАННЯМ ДОДАТКОВОГО КОГНІТИВНОГО ЗАВДАННЯ У ЖІНОК ПІДЛІТКОВОГО, ЮНОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ

Резюме. Метою дослідження було встановити просторові та часові параметри ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання у жінок підліткового, юнацького та середнього віку, проаналізувати напрямки змін паттерну ходьби в порівнянні зі звичайною ходьбою. Дослідження проводили за допомогою автоматизованої системи GAITRite® [Bilney et al., 2003; Webster et al., 2005]. Показано однаковий напрямок перебудови часової організації циклу ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання в жінок підліткового, юного і середнього віку; визначено, що просторові параметри ходьби є стабільнішими за часові.

Ключові слова: просторово-часові параметри ходьби, ходьба з одночасним когнітивним завданням, різні вікові групи.

Вступ

Ходьба є фундаментальною формою локомоції людини. Безпечна й незалежна ходьба в оточуючому середовищі є необхідною умовою для можливості незалежного виконання різноманітних щоденних завдань, збереження повноцінних соціальних стосунків і забезпечення якості життя.

Оскільки ходьба визначається як автоматизований руховий акт, що здійснюється в результаті складної координованої діяльності скелетних м'язів і кінцівок, вона залежить від усіх рівнів нервової та опорно-рухової систем. Програмування просторово-часових моделей м'язової активації, що забезпечують автоматизовану ходьбу, відбувається за участі спинного мозку завдяки функціонуванню центральних генераторів ритму. Останні ініціюються та координуються структурами стовбуру мозку й кірковими моторними центрами.

Хоча ходьба вважається автоматизованим актом, на складний механізм його реалізації впливають і чисельні фактори зовнішнього середовища і функціонування мозку в даний момент часу. Зростаючий об'єм літератури з цього приводу показує, що підтримання або відновлення стабільності ходьби потребує ресурсів уваги, які використовуються на підтримку положення, отже - ходьба є не тільки автоматизованим актом [Woollacott, Shumway-Cook, 2002; Beauchet et al., 2005; Dubost et al., 2006; Yogev et al., 2008].

Метою нашого дослідження було встановити просторові та часові параметри ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання в практично здорових жінок підліткового, юнацького та середнього віку; проаналізувати напрямки змін паттерну ходьби в порівнянні зі звичайною ходьбою з довільною індивідуально зручною швидкістю.

Матеріали та методи

Дослідження ходьби проводилося за допомогою автоматизованої системи GAITRite, виробництва США (CIR Systems Inc., Clifton, NJ). Система GAITRite є електрон-

ною доріжкою, яка автоматично реєструє просторові та часові параметри ходьби С.П. Московко, 2007. Доріжка містить 22 тисячі сенсорів, є портативною, може бути розташована на будь-якій підлозі й не потребує розміщення на досліджуваному ніяких додаткових приладів. Поки досліджуваний ходить доріжкою, система реєструє геометрію та тиск кожного відбитку стопи як функцію часу. Програмне забезпечення контролює функціональність доріжки, обробляє отримані дані та підраховує часові й просторові параметри. Програма зберігає кожний прохід обстежуваного [Рарумникова, 2001; Макаренко, Лизогуб, 2007].

Розподіл досліджуваних за віковими групами здійснювався згідно з віковою періодизацією, прийнятою Всесоюзним симпозиумом з вікової морфології, фізіології і біохімії АПН СРСР, 1965.

У дослідженні на добровільній основі прийняли участь студенти Вінницького медичного коледжу. Нами було обстежено 127 практично здорових жінок 15-43 років (середній вік склав $19,7 \pm 6,55$ роки). Обстежувані були поділені на три вікові групи:

Група підліткового віку - 36 жінок 15 річного віку.

Група юнацького віку - 54 жінки 16-20 років (середній вік склав $17,37 \pm 0,99$ роки).

Група середнього віку - 37 жінок 21-43 років (середній вік склав $27,7 \pm 7,27$ роки).

Обстежувані на момент дослідження не мали травм та заперечували наявність в анамнезі захворювань, що могли вплинути на формування акту нормальної ходьби. Обстежувані здійснювали два проходи доріжкою з довільно обраною (нормальною, звичайно комфортною) швидкістю. Визначалися наступні параметри: довжина кроку, довжина подвійного кроку, співвідношення довжини крок/кінцівка, кут розвертання стопи, ширина бази опори, врахована пройдена відстань, швидкість, час кроку, час крокового циклу, темп ходи, швидкість, час опори на одну та обидві стопи, час переносу стопи.

Встановлювались значення просторово-часових по-

казників згідно обраних вікових груп під час звичайної ходьби в довільно обраному темпі та під час виконання когнітивного завдання. Когнітивне завдання полягало в проговоренні вголос назв будь-яких відомих піддослідному тварин, намагаючись не повторюватися.

Порівняння вибірових середніх проводили за допомогою методів непараметричної статистики: дисперсійного аналізу та критерію Ньюмана-Кеулса для незалежних вибірок. Статистичну обробку отриманих результатів проводили в пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХР910А374605FA).

Результати. Обговорення

У таблицях 1а, 1б, 1в, наведені значення основних просторово-часових параметрів ходьби, що отримані в групах жінок різного віку - підлітків (1а), юнаків (1б), середнього віку (1в).

При порівнянні просторово-часових параметрів звичайної ходьби й ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання визначено, що переважаюча більшість просторових показників не має статистично значущої відмінності в усіх вікових групах. В той же час всі часові показники статистично відрізняються.

В підлітковій віковій групі часові параметри ходьби з одночасним когнітивним завданням виявились статистично значуще більшими, ніж за умов звичайної ходьби ($p < 0,001$) у показниках: час кроку, час крокового циклу, темп ходьби, час одиночної опори та час переносу обох ніг. Статистично значущі зміни (z $p < 0,05$) були виявлені в усіх інших часових показниках підліткової групи - час проходу, швидкість, нормалізована швидкість, час подвійної опори (таблиця 1а).

В групі жінок юнацького віку часові параметри ходьби з одночасним когнітивним завданням виявились статистично значуще більшими, ніж за умов звичайної ходьби ($p < 0,001$) у показниках: час кроку, час крокового циклу, темп ходьби, швидкість, нормалізована швидкість, час одиночної опори та час переносу обох ніг. Статистично значущі зміни (z $p < 0,05$) були виявлені в усіх інших часових показниках підліткової групи - час проходу, час подвійної опори (таблиця 1б).

В групі жінок середнього віку часові параметри ходьби з одночасним когнітивним завданням виявились статистично значуще більшими, ніж за умов звичайної ходьби ($p < 0,001$) у показниках: час кроку, час крокового циклу, темп ходьби, час одиночної опори та час переносу обох ніг. Статистично значущі зміни (z $p < 0,05$) були виявлені в усіх інших часових показниках підліткової групи - час проходу, швидкість, нормалізована швидкість, час подвійної опори (таблиця 1в).

Напрямок змін просторово-часових параметрів ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання в нашому дослідженні в більшості

випадків співпадав з тими, що наведені у літературних джерелах [Райгородский, 2002; Йолтухівський, Богомаз, 2011].

При ходьбі з додатковим когнітивним завданням швидкість руху зменшувалась з 118,65 см/с (підлітки); 117,91 см/с (юнаки); 112,26 (жінки середнього віку) при звичайній ходьбі до 103,25 см/с; 98,97 см/с; 101,31 см/с відповідно. Такий же ефект додаткового когнітивного завдання на швидкість ходьби спостерігався й у інших дослідженнях [Lajoie et al., 1996; Beauchet et al., 2005; Yogeve et al., 2005; Dubost et al., 2006; Hausdorff et al.,

Таблиця 1а. Просторово-часові параметри звичайної ходьби та ходьби з додатковим когнітивним завданням у жінок підліткового віку (Середнє \pm Ст.помил.).

Параметр ходьби	Звичайна ходьба	Ходьба з когн. завд.	p
Довжина кроку лівою ногою, см	63,37 \pm 5,28	64,08 \pm 7,85	0,6911
Довжина кроку правою ногою, см	63,08 \pm 5,35	64,00 \pm 8,17	0,6042
Довжина подвійного кроку лівою ногою, см	126,74 \pm 10,62	128,15 \pm 15,97	0,6843
Довжина подвійного кроку правою ногою, см	126,78 \pm 10,40	128,34 \pm 15,77	0,6472
Довжина кроку/Довжина ноги (для лівої ноги)	0,75 \pm 0,06	0,76 \pm 0,09	0,7244
Довжина кроку/Довжина ноги (для правої ноги)	0,75 \pm 0,06	0,76 \pm 0,09	0,6034
Кут розвороту лівої стопи, °	-0,04 \pm 4,64	-0,40 \pm 5,07	0,7624
Кут розвороту правої стопи, °	2,34 \pm 4,82	2,51 \pm 5,36	0,9859
Ширина бази опори для лівої ноги, см	7,70 \pm 3,01	7,03 \pm 3,55	0,6516
Ширина бази опори для правої ноги, см	7,71 \pm 3,10	7,10 \pm 3,52	0,6842
Пройдена відстань, см	685,30 \pm 57,02	691,34 \pm 44,63	0,6869
Час кроку лівою ногою, с	0,54 \pm 0,06	0,65 \pm 0,13	0,0002
Час кроку правою ногою, с	0,54 \pm 0,06	0,65 \pm 0,13	0,0008
Час крокового циклу для лівої ноги, с	1,08 \pm 0,11	1,30 \pm 0,26	0,0001
Час крокового циклу для правої ноги, с	1,08 \pm 0,11	1,30 \pm 0,26	0,0004
Час проходу, с	5,94 \pm 1,25	7,28 \pm 1,45	0,0447
Темп ходьби, кроків/хв	112,08 \pm 10,88	95,54 \pm 16,34	0,0000
Швидкість, см/сек	118,65 \pm 18,75	103,25 \pm 27,00	0,0141
Час одиночної опори лівою ногою, с	0,44 \pm 0,04	0,54 \pm 0,12	0,0000
Час одиночної опори правою ногою, с	0,44 \pm 0,05	0,53 \pm 0,10	0,0000
Час подвійної опори для лівої ноги, с	0,21 \pm 0,04	0,25 \pm 0,08	0,0289
Час подвійної опори для правої ноги, с	0,20 \pm 0,04	0,25 \pm 0,08	0,0458
Час опори для лівої ноги, с	0,64 \pm 0,07	0,77 \pm 0,17	0,0024
Час опори для правої ноги, с	0,64 \pm 0,07	0,76 \pm 0,15	0,0049
Час переносу лівої ноги, с	0,44 \pm 0,05	0,53 \pm 0,10	0,0000
Час переносу правої ноги, с	0,44 \pm 0,04	0,53 \pm 0,12	0,0000
Показник "нормальності" ходьби (FAP), %	97,06 \pm 3,87	91,75 \pm 1,76	0,0243

Таблиця 16. Просторово-часові параметри звичайної ходьби та ходьби з додатковим когнітивним завданням у жінок юного віку (Середнє±Ст.помил.).

Параметр ходьби	Звичайна ходьба	Ходьба з когн. завд.	p
Довжина кроку лівою ногою, см	62,74±5,24	62,97±6,75	0,8725
Довжина кроку правою ногою, см	62,12±4,55	62,51±6,30	0,7790
Довжина подвійного кроку лівою ногою, см	125,03±9,32	125,60±12,86	0,8368
Довжина подвійного кроку правою ногою, см	125,13±9,53	125,67±12,92	0,8457
Довжина кроку/Довжина ноги (для лівої ноги)	0,74±0,07	0,74±0,09	0,8430
Довжина кроку/Довжина ноги (для правої ноги)	0,73±0,07	0,73±0,09	0,8169
Кут розвороту лівої стопи, °	-1,02±5,30	0,50±5,06	0,8516
Кут розвороту правої стопи, °	3,15±4,45	2,95±4,83	0,9713
Ширина бази опори для лівої ноги, см	6,76±2,50	6,55±3,45	0,7358
Ширина бази опори для правої ноги, см	6,85±2,44	6,62±3,50	0,7142
Пройдена відстань, см	707,93±71,84	697,13±60,01	0,7465
Час кроку лівою ногою, с	0,54±0,05	0,68±0,17	0,0000
Час кроку правою ногою, с	0,53±0,05	0,66±0,15	0,0000
Час крокового циклу для лівої ноги, с	1,07±0,10	1,33±0,30	0,0000
Час крокового циклу для правої ноги, с	1,07±0,10	1,34±0,33	0,0000
Час проходження, с	6,16±1,26	7,69±0,99	0,0420
Темп ходьби, кроків/хв	112,91±9,91	93,55±16,77	0,0000
Швидкість, см/сек	117,91±16,77	98,97±24,30	0,0001
Час одиночної опори лівою ногою, с	0,44±0,04	0,54±0,14	0,0000
Час одиночної опори правою ногою, с	0,44±0,04	0,56±0,16	0,0000
Час подвійної опори для лівої ноги, с	0,20±0,04	0,26±0,08	0,0289
Час подвійної опори для правої ноги, с	0,20±0,04	0,26±0,08	0,0458
Час опори для лівої ноги, с	0,63±0,07	0,77±0,16	0,0003
Час опори для правої ноги, с	0,64±0,07	0,79±0,20	0,0004
Час переносу лівої ноги, с	0,44±0,04	0,56±0,16	0,0000
Час переносу правої ноги, с	0,44±0,04	0,54±0,14	0,0000
Показник "нормальності" ходьби (FAP), %	96,67±3,97	92,26±1,12	0,0192

2008]. Також у наших обстежуваних зменшувалась і кількість кроків за хвилину, що є досить природним для повільної ходьби.

Існує думка, що зниження швидкості ходьби у відповідь на одночасне виконання додаткового завдання є звичайним явищем, оскільки, ймовірно, є захисною реакцією [Lajoie et al., 1996; Hausdorff et al., 2008]. З іншого боку, у літературі є дані, що повільна швидкість ходьби, яка часто супроводжується збільшенням варіабельності часу крокового циклу, пов'язана із нестабільністю ходьби [Dubost et al., 2006]. Тому, у нашому випадку, за умов одночасного з ходьбою когнітивного

завдання, зниження швидкості руху може свідчити, що ходьба стає більш нестабільною по відношенню до звичайної. Нестабільність може бути пов'язана з якісними змінами в контролі ходьби, що стає менш ефективним при зниженні швидкості.

Незмінність просторових параметрів при ходьбі з одночасним додатковим когнітивним завданням в усіх досліджених вікових групах свідчить про важливість функціональної бази опори в підтриманні пози й рівноваги під час ходьби, а також про більш жорсткі механізми регуляції цих параметрів.

На відміну від просторових, усі без винятку, часові параметри ходьби збільшились на відміну від таких при звичайній ходьбі, оскільки зменшення швидкості ходьби відбувається за рахунок збільшення, в першу чергу, тривалості опори, а також і тривалості переносу ноги [Yogev, 2005], також виявив збільшення тривалості середнього крокового циклу в групі здорових людей, похилого віку при ходьбі з одночасним виконанням когнітивного завдання. В той же час група дослідників [Hausdorff et al., 2008] продемонструвала зменшення тривалості переносу ноги в здорових людей похилого віку при ходьбі з когнітивним навантаженням.

Наші результати показують, що кроковий цикл ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання перебудовується в напрямку збільшення тривалості переносу обох ніг (у жінок підліткового віку $\approx 0,09$ с, у жінок юнацького віку $\approx 0,11$ с, у жінок середнього віку $\approx 0,10$ с відповідно), тривалості одиночної опори кожною з нижніх кінцівок (у жінок підліткового віку $\approx 0,12$ с, у жінок юнацького віку $\approx 0,11$ с, у жінок середнього віку $\approx 0,10$ с відповідно), тривалості опори для обох ніг та тривалості опори на обидві ноги в крокових циклах відповідних нижніх кінцівок (у жінок підліткового віку $\approx 0,1$ с та $0,04$ с; у жінок юнацького віку $\approx 0,10$ с та $0,06$ с; у жінок середнього віку $\approx 0,10$ с та $0,05$ с відповідно), що узгоджується з даними літератури [Yogev et al., 2005]. Отже, утримати рівновагу при ходьбі з одночасним виконанням когнітивного завдання допомагає більш тривалий загальний період опори в кроковому циклі такої ходьби.

Підкреслює такі значущі ефекти когнітивного навантаження на просторово-часові параметри ходьби, а значить і на значну реорганізацію механізмів її регуляції, показник загальної якості ("нормальності") ходьби, який знижується з $97,06\pm 3,87$ % у жінок підліткового віку, $96,67\pm 3,97$ у жінок юнацького віку і $96,84\pm 5,26$ % у жінок середнього віку при звичайній ходьбі до критичних значень $91,75\pm 1,76$; $92,26\pm 1,12$ та $89,49\pm 4,72$ відповідно.

Перед тим як дати пояснення змін просторово-часової організації ходьби, які ми спостерігали у відповідь на додаткове когнітивне завдання, потрібно зауважити на те, що троє дівчат взагалі відмовились виконувати одночасно ходьбу й рахування, при тому, що окремо ці

Таблиця 1в. Просторово-часові параметри звичайної ходьби та ходьби з додатковим когнітивним завданням у жінок середнього віку (Середнє±Ст. помил.).

Параметр ходьби	Звичайна ходьба	Ходьба з когн. завд.	p
Довжина кроку лівою ногою, см	61,02±4,79	63,76±6,43	0,2763
Довжина кроку правою ногою, см	61,17±5,08	63,69±6,81	0,4129
Довжина подвійного кроку лівою ногою, см	122,33±9,59	127,92±13,29	0,2842
Довжина подвійного кроку правою ногою, см	122,34±9,56	127,54±12,85	0,3438
Довжина кроку/Довжина ноги (для лівої ноги)	0,72±0,06	0,75±0,08	0,3008
Довжина кроку/Довжина ноги (для правої ноги)	0,70±0,12	0,74±0,14	0,6716
Кут розвороту лівої стопи, °	3,34±4,94	4,15±5,73	0,7838
Кут розвороту правої стопи, °	4,03±4,50	2,28±4,89	0,8136
Ширина бази опори для лівої ноги, см	7,26±2,72	6,48±3,47	0,8092
Ширина бази опори для правої ноги, см	7,36±2,92	6,45±3,53	0,7042
Пройдена відстань, см	711,07±51,25	685,90±56,45	0,2150
Час кроку лівою ногою, с	0,55±0,06	0,67±0,17	0,0000
Час кроку правою ногою, с	0,55±0,06	0,67±0,16	0,0000
Час крокового циклу для лівої ноги, с	1,10±0,12	1,32±0,31	0,0000
Час крокового циклу для правої ноги, с	1,10±0,12	1,34±0,33	0,0000
Час проходження, с	6,50±1,23	7,39±1,06	0,0230
Темп ходьби, кроків/хв	109,88±11,13	94,23±18,88	0,0000
Швидкість, см/сек	112,26±17,01	101,31±13,18	0,0424
Час одиночної опори лівою ногою, с	0,44±0,04	0,54±0,12	0,0000
Час одиночної опори правою ногою, с	0,44±0,04	0,54±0,12	0,0000
Час подвійної опори для лівої ноги, с	0,23±0,05	0,28±0,11	0,0376
Час подвійної опори для правої ноги, с	0,23±0,05	0,28±0,11	0,0385
Час опори для лівої ноги, с	0,66±0,08	0,79±0,20	0,0005
Час опори для правої ноги, с	0,67±0,08	0,80±0,21	0,0003
Час переносу лівої ноги, с	0,44±0,04	0,54±0,12	0,0000
Час переносу правої ноги, с	0,44±0,04	0,54±0,12	0,0000
Показник "нормальності" ходьби (FAP), %	96,84±5,26	89,49±4,72	0,0344

завдання були ними виконані без зауважень з нашого боку.

Отже, можна використати декілька теорій, що пояснюють інтерференцію ходьби і виконання когнітивного завдання у нашому дослідженні [Posner et al., 2006]. Оскільки дані нашої роботи демонструють суттєве зниження якості виконання ходьби (інтегральний показник загальної якості ("нормальності") ходьби знизився 91,75±1,76 у жінок підліткового віку; 92,26±1,12 97 у жінок юнацького віку та 89,49±4,72 % у жінок середнього віку пояснення нашим результатам можна шукати в теорії розподілу ресурсів, згідно якої, якщо обидва

завдання, що виконуються одночасно, потребують використання ресурсів, які перевищують ресурс загальної здатності, то виконання одного завдання, або, навіть, обох буде погіршуватись, не дивлячись на специфічну природу завдань, або у модифікованій версії теорії розподілу ресурсів, що стверджує, якщо увага має властивість бути розщепленою (розподіленою), то при її розосередженні, виконання двох завдань, потребуючих уваги, можуть погіршуватись, навіть, якщо ємкість ресурсу ще не перевищена [Posner et al., 2006].

Викликає інтерес і думка, згідно якої артикуляція може бути причиною, що впливає на позний контроль у здорових дорослих людей [Dault et al., 2003]. Оскільки таке завдання потребує координації між процесами артикуляції, фонації й дихання він вважає, що таке додаткове завдання доцільно розглядати як складне моторне завдання. Тоді пояснення змін просторово-часової організації ходьби у відповідь на виконання запропонованого нами когнітивного завдання узгоджується з теорією "горла пляшки", згідно якої два схожих за своєю природою (наприклад, два моторних) завдання використовують загальний нервовий ресурс, створюючи "горло пляшки" в інформаційній обробці, що і знижує показники виконання завдань. Хоча результати робіт по вивченню впливу когнітивних завдань на процес ходьби показують, що останні змінюють ходьбу, навіть коли когнітивне завдання не має моторного компонента [Dubost et al., 2006].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Напрямок перебудови просторово-часової організації циклу ходьби з одночасним виконанням додаткового когнітивного завдання жінок підліткового, юного та середнього віку був однаковий. Статистично значуще зменшується середня швидкість ходьби, кількість кроків за хвилину. У структурі крокового циклу збільшились тривалості переносу обох ніг, тривалості одиночної опори кожної стопи, тривалості одиночної опори для кожної ноги та тривалості опори на обидві ноги в крокових циклах відповідних нижніх кінцівок, що свідчить про перебудову ходьби в бік підвищення її стабільності.
 2. Стабільними виявились просторові параметри ходьби, що пов'язано з механізмами контролю рівноваги.
 3. Продемонстровано, що контроль ходьби потребує значних витрат уваги, а тому не є автоматичним у класичному розумінні.
- Перспективи подальших досліджень полягають у більш детальному вивченні впливу виконання додаткових когнітивних завдань під час ходьби на нейрофізіологічний апарат управління ходьбою.

Список літератури

- Analyzing and shaping human attentional networks / [M. I. Posner, B. E. Sheese, Y. Odludas, Y. Tang] // *Neural Netw.* - 2006. - Vol. 19, № 9. - P. 1422-1429.
- Bilney B. Concurrent related validity of the GAITRite® walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait / B. Bilney, M. Morris, K. Webster // *Gait & Posture.* - 2003. - Vol. 17, № 1. - P. 68-74.
- Dault M. C. Does articulation contribute to modifications of postural control during dual-task paradigms? / M. C. Dault, L. Yardley, J. S. Frank // *Brain Res Cogn Brain Res.* - 2003. - Vol. 16, № 3. - P. 434-440.
- Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? / G. Yogev, N. Giladi, C. Peretz [et al.] // *Eur J Neurosci.* - 2005. - Vol. 22, № 5. - P. 1248-1256.
- Dual-Task Decrements in Gait: Contributing Factors Among Healthy Older Adults / J. M. Hausdorff, A. Schweiger, T. Hermann [et al.] // *Journal of Gerontology.* - 2008. - Vol. 63A, № 12. - P. 1335-1343.
- Relationships between dual-task related changes in stride velocity and stride time variability in healthy older adults / V. Dubost, R. W. Kressig, R. Gonthier [et al.] // *Hum Mov Sci.* - 2006. - Vol. 25, № 3. - P. 372-382.
- Stride-to-stride variability while backward counting among healthy young adults [Електронний ресурс] / O. Beauchet, V. Dubost, F. R. Herrmann, R. W. Kressig // *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation.* - 2005. - № 2. - P. 26. - Режим доступу до журн. : <http://www.jneuroengrehab.com/content/2/1/26>.
- Upright standing and gait: are there changes in attentional requirements related to normal aging? / Y. Lajoie, N. Teasdale, C. Bard, M. Fleury // *Exp Aging Res.* - 1996. - Vol. 22, № 2. - P. 185-198.
- Webster K. E. Validity of the GAITRite® walkway system for the measurement of averaged and individual step parameters of gait / K. E. Webster, J. E. Wittwer, J. A. Feller // *Gait & Posture.* - 2005. - Vol. 22, № 4. - P. 317-321.
- Woollacott M. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research / M. Woollacott, A. Shumway-Cook // *Gait & Posture.* - 2002. - Vol. 16, № 1. - P. 1-14.
- Yogev G. The Role of Executive Function and Attention in Gait / G. Yogev, J. M. Hausdorff, N. Giladi // *Mov Disord.* - 2008. - Vol. 23, № 3. - P. 329-472.
- Йолтухівський М.В. Вплив додаткового моторного і когнітивного завдань на ходьбу людини / М.В. Йолтухівський, О.В. Богомаз // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* ДонНМУ. - Т. 7, № 1-2. - 2011. - С. 10-14.
- Макаренко М. В. Швидкість центральної обробки інформації у людей з різними властивостями основних нервових процесів / М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб // *Фізіологічний журнал.* - 2007. - Т. 53, № 4. - С. 87-91.
- Разумникова О. М. Особенности пространственной организации ЭЭГ в зависимости от характеристик темперамента / О. М. Разумникова // *Физиология человека.* - 2001. - Т. 27, № 4. - С. 31-41.
- Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д. Я. Райгородский. - Самара: Издательский Дом "БАХРАХ-М", 2002. - 672 с. - ISBN-5-89570-005-5.

Мороз В.М., Йолтухівський М.В., Тищенко І.В., Богомаз О.В., Московко Г.С.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ХОДЬБЫ С ОДНОВРЕМЕННЫМ ВЫПОЛНЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО КОГНИТИВНОГО ЗАДАНИЯ У ЖЕНЩИН ПОДРОСТКОВОГО, ЮНОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Резюме. Целью исследования было установить пространственные и временные параметры ходьбы с одновременным выполнением дополнительного когнитивного задания у женщин подросткового, юного и среднего возраста, проанализировать направление изменений паттерна ходьбы в сравнении с обычной ходьбой. Исследование проводили с помощью автоматизированной системы GAITRite®. Показано одинаковое направление перестройки временной организации цикла ходьбы с одновременным выполнением дополнительного когнитивного задания у женщин подросткового, юного и среднего возраста. Определено, что пространственные параметры ходьбы являются более стабильными, чем временные.

Ключевые слова: пространственно-временные параметры ходьбы, ходьба с одновременным когнитивным заданием, разные возрастные группы.

Moroz V.M., Yoltukhivskyy M.V., Tyschenko Y.V., Bogomaz O.V., Moskovko G.S.

ORGANIZATION OF SPATIO-TEMPORAL PARAMETERS OF GAIT WHILE PERFORMING AN ADDITIONAL COGNITIVE TASK IN ADOLESCENT, YOUTH AND MIDDLE AGE WOMEN

Summary. The purpose of the research was to determination of the spatial and temporal parameters of gait while performing an additional cognitive task in adolescent, youth and middle age women, analyze the direction of change of the pattern gait in comparison with usual gait. The study was performed using automatized system GAITRite®. Displaying the same direction adjustment temporal organization of the gait cycle with simultaneous performance of additional cognitive task in adolescent, youth and middle age women. It is determined that the spatial parameters of gait are more stable than the temporal.

Key words: gait spatio-temporal parameters, gait with simultaneous cognitive task, various age groups.

Стаття надійшла до редакції 24. 11. 2014

Мороз Василь Максимович - академік НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 0432 57-03-60; admission@vnm.edu.ua

Йолтухівський Михайло Володимирович - д.мед.н., професор кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; yoltukh@vnm.edu.ua

Тищенко Ігор Віталійович - аспірант кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 067 30-66-188; igotis@ukr.net

Богомаз Ольга Василівна - к.біол.н., доцент кафедри нормальної фізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, E mail: obogomaz@mail.ru

Московко Геннадій Сергійович - к.мед.н., асистент кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 050 58-61-542

© Литвинюк С. О.

УДК: 611.813.3-018.8-02:616-001.17]- 071.3-092.9

Литвинюк С.О.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" (вул. Руська, 12, м. Тернопіль, 46001)

МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОЦИТІВ СА3 ПОЛЯ ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ

Резюме. В експерименті на статевозрілих білих щурах-самцях проведені морфометричні дослідження нейроцитів СА3 поля гіпокампа після тяжкої термічної травми. Встановлено, що глибокі опіки викликають значне зменшення чисельної щільності нейроцитів, зростання кількості різко гіпо- та гіперхромних клітин, ступінь ураження яких залежить від терміну експерименту.

Ключові слова: морфометричні зміни, гіпокамп, термічна травма.

Вступ

Актуальність проблеми опікової травми визначається порівняно високою частотою їх у побуті та виробництві, важкістю перебігу. Тому, встановлення патогенезу органів систем організму при термічних травмах багато років займає одне з провідних місць як в теоретичній так і практичній медицині. Відомо, що глибокі та великі за площею опіки викликають значні структурні та метаболічні порушення в системах організму, в тому числі у органах центральної нервової системи [Клименко та ін., 2009; Нетюхайло та ін., 2011]. Гіпокамп - це підкіркове утворення головного мозку, яке є однією із головних складових частин лімбічної системи, що відповідає за забезпечення життєдіяльності організму та підтримку його внутрішнього середовища і гостро реагує на патологічні чинники різного генезу. Дослідження динаміки змін морфометричних показників гіпокампа дають можливість більш об'єктивно оцінювати морфофункціональний стан складових частин лімбічної системи, як в нормі, так і виявити в них закономірності перебігу компенсаторних, пристосувальних та деструктивних процесів при різних патологічних станах організму [Беличенко, 1993; Скибо та ін., 2006]. Нервовій системі належить значна роль у розвитку опікової хвороби, проте характер і глибина морфологічних змін окремих її структур, зокрема гіпокампа залишається недостатньо вивченою [Отмахов, 1993; Саморукова, 2003]. В науковій літературі наявні дані про зміни кори півкуль великого мозку, спинного мозку, спинномозкових вузлів при опіках [Волков, 1995]. Проте немає даних про зміни гіпокампа, який є чутливим до впливу різних чинників, у тому числі при термічних ураженнях.

Метою роботи було встановлення особливостей динаміки гістологічних та морфометричних змін нейроцитів СА3 поля гіпокампа тварин в динаміці після термічного ураження.

Матеріали та методи

Експеримент проведено на 24 білих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи: інтактні тварини і тварини з опіковою травмою. Термічну травму нанесли під кетаміновим наркозом двома мідними плас-

тинами площею 14,5 см² нагрітими у кип'ячій воді до температури 97-100 °С на епільовану поверхню шкіри спини тварини протягом 15 секунд. Площа ураження становила 18-20 % поверхні тіла тварини, а опіки були III ступеня. Піддослідних тварин декапітували на 1, 7, 14 та 21 доби експерименту, що відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби. Для гістологічних досліджень забирали шматочки тканини великого мозку з ділянкою гіпокампа, фіксували в 96° спирті і 10 % нейтрального формаліну та заливали в парафінові блоки. Отримані на санному мікромомі зрізи фарбували гематоксилін-еозином та толюїдиновим синім за методом Ніссля [Саркісов и др., 1996; Горальський та ін., 2005].

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопа SEO SCAN за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Кількісні дослідження проведені за допомогою програм ВидеоТест-5.0 та Microsoft Exel на персональному комп'ютері. При морфометричному дослідженні вивчали популяцію нейронів поля СА1 гіпокампа головного мозку. Визначали чисельну щільність нейроцитів, площу тіл та ядер різних типів клітин та їх ядерно-цитоплазматичне співвідношення [Гуцол, 1986; Автандилов, 1990].

Результати. Обговорення

Результати кількісного аналізу різних типів нейроцитів у СА3 полі гіпокампа інтактної групи тварин встановили переважання в складі стрічки нейронів нормохромних клітин з помірною кількістю в нейроплазмі невеликих грудок хроматофільної речовини - 77,25 %, чисельна щільність яких становить 1533±57 на 1 мм². Гіпохромних нейроцитів значно менше - 17,03 %, їх чисельна щільність дорівнює 338±14 на 1 мм², гіперхромних - 5,72 %, їх чисельна щільність складає 114±5 на 1 мм² (табл. 2). Середнє значення площі нормохромних нейроцитів дорівнює 233,6±7,1 мкм², а їх ядер - 84,90±3,87 мкм². Середня площа перикаріона складає 148,7±4,1 мкм², а ядерно-цитоплазматичне співвідношення нейроцита становить 0,568±0,021.

На першу добу експерименту чисельна щільність нейронів у полі гіпокампа змінюється недостовірно. Вона становить 1957 ± 79 на 1 мм^2 , що відповідно складає 98,58 % відносно показника тварин інтактної групи (табл. 1). Проте кількісний аналіз встановив, що збільшується відсоток гіпохромних нейронів до 35,21 %, в той час як нормохромних знижується до 56,41 %.

Число гіперхромних нейронів збільшується недостовірно і становить 6,90 %. Наявні також різко гіпохромні клітини - 0,96 %, та незначний відсоток різко гіперхромних - 0,51 % (табл. 2).

В цей термін дослідження середнє значення площі гіпохромних нейронів дорівнює $341,9 \pm 12,5 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $110,4 \pm 3,31 \text{ мкм}^2$. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення для таких клітин становить $0,477 \pm 0,020$ (табл. 3). Середні значення площі гіперхромних нейронів становить $184,96 \pm 5,16 \text{ мкм}^2$, а їх ядер $64,29 \pm 1,64 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин дорівнює $0,533 \pm 0,024$ (табл. 3).

Таким чином, середнє значення площі гіпохромних нейронів зростає в 1,46 раза, а їх ядер в 1,30 раза відносно показників норми. Середнє значення площі гіперхромних клітин зменшується і складає 0,78 раза, а їх ядер 0,76 раза відносно показників тварин інтактної групи.

На 7 добу дослідження чисельна щільність нейронів у СА3 полі гіпокампа змінюється недостовірно і становить 1906 ± 81 на 1 мм^2 , що відповідно складає 96,02 % відносно показника норми (табл. 1). Проте кількісний аналіз встановив, що збільшується відсоток гіпохромних нейронів до 32,48 %, в той час як нормохромних становить 34,52 % (табл. 2). У частині нейронів спостерігається тотальний тигроліз з повним зникненням у нейроплазмі грудок базофільної речовини. Такий різновид клітин відноситься до різко гіпохромних, їх кількість збільшується до 8,97 %. Зростає кількість гіперхромних до 14,01 % та різко гіперхромних до 10,02 % нейронів (табл. 2).

В цей термін встановлено, що середнє значення площі гіпохромних нейронів дорівнює $344,5 \pm 9,2 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $111,7 \pm 2,6 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин складає $0,479 \pm 0,019$ (табл. 3). Середнє значення площі гіперхромних нейронів дорівнює $186,9 \pm 4,6 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $65,86 \pm 1,57 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин складає $0,544 \pm 0,023$. Середнє значення площі різко гіпохромних нейронів становить $453,3 \pm 7,4 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $47,03 \pm 1,09 \text{ мкм}^2$. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення для таких клітин дорівнює $0,116 \pm 0,006$. Середнє значення площі різко гіперхромних нейронів становить $139,7 \pm 3,5 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $32,25 \pm 0,80 \text{ мкм}^2$. Їх ядерно-цитоплазматичне співвідношення дорівнює $0,300 \pm 0,019$ (табл. 3).

Таким чином, на 7 добу дослідження виявлено, що середнє значення площі гіпохромних нейронів зрос-

Таблиця 1. Чисельна щільність нейронів у СА3 полі гіпокампа інтактних тварин і тварин в різні терміни після термічної травми ($m \pm m$).

Термін дослідження	СА3 поле гіпокампа	
	Кількість на 1 мм^2	% по відношенню до норми
інтактні	1985 ± 81	100
1 доба	$1957 \pm 79^*$	98,58
7 доба	$1906 \pm 81^*$	96,02
14 доба	1807 ± 64	91,03
21 доба	1667 ± 59	83,97

Примітка: * - середні величини у яких ($p > 0,05$), всі інші середні значення достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками тварин інтактної групи.

Таблиця 2. Чисельна характеристика та співвідношення (%) різних типів нейронів у СА3 полі гіпокампа інтактних тварин і тварин у різні терміни після термічної травми ($m \pm m$).

Термін дослідження	Тип нейрона	СА3 поле гіпокампа	
		кількість на 1 мм^2	%
інтактні	Нормохромний	1533 ± 57	77,25
	Гіпохромний	338 ± 14	17,03
	Гіперхромний	114 ± 5	5,72
1 доба	Нормохромний	1104 ± 42	56,41
	Гіпохромний	689 ± 23	35,21
	Різко гіпохромний	$18,9 \pm 0,7^*$	0,96
	Гіперхромний	135 ± 6	6,90
7 доба	Різко гіперхромний	$10,2 \pm 0,6^*$	0,51
	Нормохромний	658 ± 27	34,52
	Гіпохромний	619 ± 21	32,48
	Різко гіпохромний	171 ± 6	8,97
14 доба	Гіперхромний	267 ± 11	14,01
	Різко гіперхромні	191 ± 7	10,02
	Нормохромний	876 ± 37	48,48
	Гіпохромний	379 ± 14	20,97
21 доба	Різко гіпохромний	163 ± 8	9,02
	Гіперхромний	126 ± 5	6,97
	Різко гіперхромний	262 ± 10	14,50
	Нормохромний	450 ± 26	26,99
7 доба	Гіпохромний	217 ± 9	13,02
	Різко гіпохромний	450 ± 18	26,99
	Гіперхромний	133 ± 6	7,98
	Різко гіперхромний	417 ± 15	25,01

Примітка: * - середні величини у яких ($p > 0,05$), всі інші середні значення достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками тварин інтактної групи.

тає відносно показників тварин інтактної групи у 1,47 раза, а їх ядер у 1,32 раза. Середнє значення площі різко гіпохромних клітин у 1,94 раза, а їх ядер значно зменшується 0,56 відносно показників тварин інтакт-

Таблиця 3. Морфометрична характеристика нейрокитів у полі СА3 гіпокампа тварин у динаміці після термічної травми ($m \pm m$).

Показник	СА3 поле гіпокампа			
	1 доба	7 доба	14 доба	21 доба
Площа гіпохромного нейрокита, мкм ²	341,9±12,5	344,5±9,2	346,5±7,4	342,2±8,1
Площа ядра гіпохромного нейрокита, мкм ²	110,4±3,31	111,7±2,6	111,9±2,51	110,6±2,4
Площа перикаріона гіпохромного нейрокита, мкм ²	231,5±7,2	232,8±5,7	234,6±5,9	231,6±5,1
ЯЦС	0,477±0,020	0,479±0,019	0,476±0,019	0,477±0,018
Площа гіперхромного нейрокита, мкм ²	184,96±5,16	186,9±4,6	184,7±5,03	180,2±4,4
Площа ядра гіперхромного нейрокита, мкм ²	64,29±1,64	65,86±1,57	66,29±1,74	64,58±1,80
Площа перикаріона гіперхромного нейрокита, мкм ²	120,67±3,02	121,04±4,12	118,4±4,3	115,6±4,2
ЯЦС	0,533±0,024	0,544±0,023	0,559±0,020	0,558±0,019

Примітка. ($p < 0,05$) у всіх випадках, порівняно з показниками тварин інтактної групи

ної групи. Середнє значення площі гіперхромних клітин зменшується і складає 0,79, а їх ядер - 0,77 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площі різко гіперхромних клітин зменшується ще більш виразно і складає 0,59, а їх ядер - 0,38 відносно показників тварин інтактної групи. Тому, в цей термін досліду у всіх різновидах нейрокитів наявні зміни ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

На 14 добу досліду чисельна щільність нейрокитів гіпокампа достовірно змінюється. Вона дорівнює 1807 ± 64 на 1 мм^2 , що відповідно складає 91,03 % відносно показників тварин інтактної групи (табл. 1). Кількісний аналіз встановив, що знижується відсоток гіпохромних нейрокитів до 20,97 % та значно збільшується відсоток різко гіпохромних клітин до 9,02 %. Значний тигроліз таких нейрокитів супроводжується набряком, вакуолізацією нейроплазми. Кількість гіперхромних нейрокитів становить 6,97 %, різко гіперхромних - 14,50 % (табл. 2).

В цей термін досліду встановлено, що середнє значення площі гіпохромних нейрокитів становить $346,5 \pm 7,4 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $111,9 \pm 2,51 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких клітин складає $0,476 \pm 0,019$. Середнє значення площі гіперхромних нейрокитів становить $184,7 \pm 5,03 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $66,29 \pm 1,74 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношень таких клітин становить $0,559 \pm 0,020$. Середнє значення площі різко гіпохромних нейрокитів становить $455,2 \pm 8,6 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $46,54 \pm 1,60 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношень таких клітин становить $0,114 \pm 0,005$. Середнє значення площі різко гіперхромних нейрокитів становить $141,3 \pm 4,0 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $31,75 \pm 0,79 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношень таких клітин складає $0,289 \pm 0,017$ (табл. 3).

Таким чином, на 14 добу досліду виявлено, що середнє значення площі гіпохромних нейрокитів зростає в 1,48 раза, а їх ядер складає 1,32 відносно показників тварин інтактної групи. Середні значення площі різко гіпохромних клітин зростає в 1,95 раза, а їх ядер

складає 0,54 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площі гіперхромних клітин зменшується в 0,78 раза, а їх ядер складає 0,78. Середнє значення площі різко гіперхромних клітин зменшується в 0,60 раза, а їх ядер - 0,36. Таким чином, в цей термін досліду для всіх різновидів нейрокитів гіпокампа встановлені порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

На 21 добу досліду чисельна щільність нейрокитів гіпокампа значно зменшується і становить 1667 ± 59 на 1 мм^2 , що відповідно складає 83,97 % відносно показника норми (табл. 1). Багато нейрокитів піддаються різному ступеню змін. В цей термін досліду збільшується кількість різко гіпохромних нейрокитів до 26,99 % та різко гіперхромних нейрокитів до 25,01 %, в той час як нормохромних суттєво знижується до 26,99 %. Кількість гіпохромних клітин становить 13,02 %, гіперхромних - 7,98 % (табл. 2).

На 21 добу експерименту встановлено, що середнє значення площі гіпохромних нейрокитів дорівнює $342,2 \pm 8,1 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $110,6 \pm 2,4 \text{ мкм}^2$. Показник їх ядерно-цитоплазматичного співвідношення становить $0,477 \pm 0,018$. Середнє значення площі гіперхромних нейрокитів дорівнює $180,2 \pm 4,4 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $64,58 \pm 1,80 \text{ мкм}^2$. Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення таких нейрокитів становить $0,558 \pm 0,019$. Середнє значення площі різко гіпохромних нейрокитів дорівнює $455,9 \pm 7,9 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $46,54 \pm 1,60 \text{ мкм}^2$. Показник їх ядерно-цитоплазматичного співвідношення становить $0,113 \pm 0,006$. Середнє значення площі різко гіперхромних нейрокитів дорівнює $138,4 \pm 3,7 \text{ мкм}^2$, а їх ядер - $31,06 \pm 0,80 \text{ мкм}^2$. Показник їх ядерно-цитоплазматичного співвідношення дорівнює $0,289 \pm 0,016$ (табл. 3).

Таким чином, середнє значення площі гіпохромних нейрокитів зростає в 1,46 раза, а їх ядер у 1,30 раза відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площі різко гіпохромних клітин зростає в 1,95 раза, а їх ядер складає 0,54 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площі

гіперхромних клітин зменшується в 0,77 раза, а їх ядер у 0,76 відносно показників тварин інтактної групи. Середнє значення площі різко гіперхромних клітин зменшується в 0,59, а їх ядер у 0,36 відносно показників тварин інтактної групи.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведені морфометричні дослідження тварин з важкою термічною травмою встановили, що глибокі та великі за площею опіки шкіри викликають суттєві гістологічні та морфометричні зміни нейроцитів СА3 поля гіпокампа, ступінь пошкодження яких знаходиться в прямій залежності від стадії опікової хвороби.

2. У стадії шоку та ранньої токсемії (1-7 доби дослід-

іду) морфометрична реорганізація нейроцитів гіпокампа характеризується пристосувально-компенсаторними змінами та ознаками пригнічення регенерації. Морфометрично у стадії шоку та ранньої токсемії зростає відсоток гіпохромних та гіперхромних клітин, в яких порушуються ядерно-цитоплазматичні співвідношення.

3. У стадії пізньої токсемії та септикотоксемії (14-21 доби дослід) розвивається глибока деструкція нейроцитів гіпокампа. Значно зменшується щільність нейроцитів у 1,19 раза та збільшується кількість різко гіпо- та гіперхромних клітин, із найбільш зміненими ядерно-цитоплазматичними співвідношеннями.

У подальших дослідженнях планується встановити ступінь морфометричних змін нейроцитів СА3 поля гіпокампа при термічній травмі з використанням коригуючих чинників.

Список літератури

- Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство / Автандилов Г. Г. - М. : Медицина, 1990. - 384 с.
- Беличенко П. В. Морфометрическая характеристика непирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа мозга человека / П. В. Беличенко // Морфология. - 1993. - № 1-2. - С. 33-39.
- Волков К. С. Морфологічні зміни гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи при опіковій травмі і після застосування антиоксидантів та ентеросорбентів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. біол. наук : спец. 03.00.11 "Цитологія, клітинна біологія, гістологія" / К. С. Волков. - Київ, 1995. - 48 с.
- Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський - Житомир : Полісся, 2005. - 284 с.
- Гуцол А. А. Практическая морфометрия органов и тканей / А. А. Гуцол, Ю. Ю. Кондратьев. - Томск, 1986. - 206 с.
- Клименко М. О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М. О. Клименко, Л. Г. Нетюхайло. - Полтава, 2009. - 118 с.
- Отмахов Н. А. Нейрональная сеть гиппокампа : морфологический анализ / Н. А. Отмахов // Усп. физиол. наук. - 1993. - № 4. - С. 79-101.
- Нетюхайло Л. Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // Світ медицини та біології. - 2011. - № 1. - С. 127-131, 131-135.
- Саморукова И. В. Постреанимационные изменения пирамидных нейронов гиппокампа: цитохимический и морфометрический анализ: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 03.00.25 "Гистология, цитология, клеточная биология" / И. В. Саморукова. - М., 2003. - 23 с.
- Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. - М. : Медицина, 1996. - 362 с.
- Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку / Г. Г. Скибо, Т. М. Коваленко, І. О. Осадченко [та ін.] // Укр. неврологічний журнал. - 2006. - № 4. - С. 38-44.

Литвинюк С.А.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ СА3 ПОЛЯ ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Резюме. В эксперименте на белых половозрелых крысах-самцах проведены морфометрические исследования нейроцитов СА3 поля гиппокампа после тяжелой термической травмы. Установлено, что глубокие ожоги вызывают значительное уменьшение численной плотности нейронов, увеличение количества резко гипо- и гиперхромных клеток, степень поражения которых зависит от срока эксперимента.

Ключевые слова: морфометрические изменения, гиппокамп, термическая травма.

Lytvyniuk S.O.

MORPHOMETRIC CHANGES OF NEURONS OF HIPPOCAMPUS FIELD CA3 IN EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA

Summary. In the experiment on mature white male rats morphometric study of neurocytes of hippocampal field CA3 was performed after severe thermal trauma. It was established that deep burns cause a significant decrease of the numerical density of neurocytes, increase the number of hypo- and hyperchromic cells, the degree of damage depends on the term of the experiment.

Key words: morphometric changes, hippocampus, thermal trauma.

Стаття надійшла до редакції 27.11.2014

Литвинюк Світлана Олександрівна - асистент кафедри гістології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачовського; 0+38 968254798.

© Дудник В.М., Хромих К.В.

УДК: 616.248-053:611.018.74:616-008.6

Дудник В.М., Хромих К.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПОРУШЕННЯ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНОЇ ФУНКЦІЇ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Резюме. На сьогоднішній день відомо, що для багатьох хронічних захворювань характерно залучення у патологічний процес судинної системи, зокрема приділяється значна увага зміні структури та функції судинного ендотелію, і його роль в механізмах розвитку та можливостях контролю БА. Обстежено 224 дитини із алергічною БА у періоді загострення захворювання віком від 6 до 17 років із визначенням гомоцистеїну, VEGF та проведенням ультрасонографії сонних артерій та кардіоінтервалографії. Перебіг БА у дітей супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції із зростання рівня гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові, в межах 2,35 - 16,45 рази вище, ніж у здорових дітей, що залежало від рівня контролю захворювання. Вазорегуляторні порушення функції судинного ендотелію підтверджується наявністю змін процесів життєдіяльності організму симпатичним відділом вегетативної нервової системи (індекс напруження при КІГ $100,91 \pm 0,46$ од) та ультрасонографічними дослідженнями сонних артерій (потовщення КІМ до $1,07 \pm 0,02$ мм).

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, дисфункція ендотелію.

Вступ

За останні роки в усьому світі, в тому числі й Україні, спостерігається тенденція до зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА) дітей, зміщення її початку на більш ранній вік та важчий перебіг. Низка досліджень, здійснених згідно з рекомендаціями Європейського товариства пульмонологів, свідчить про те, що близько 7 % дитячого населення страждають на БА [Регада та ін., 2012]. На сьогоднішній день відомо, що для багатьох хронічних захворювань характерно залучення у патологічний процес судинної системи, зокрема приділяється значна увага зміні структури та функції судинного ендотелію, і його роль в механізмах розвитку та можливостях контролю БА [Березенко та ін., 2004; Wanner, Mendes, 2010].

Зміни мікроциркуляції при ремоделюванні судинної стінки пов'язані із трьома механізмами: ангіогенезом, розширенням судин та підвищенням їх проникності, при чому участь у цих процесах можуть приймати різні медіатори [Антипків та ін., 2010]. Відомо, що судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є специфічним міогенним ендотеліальних клітин судин і стимулює ангіогенез, а в умовах патологічного процесу у великих концентраціях, коли є дисбаланс між медіаторами запалення, сприяє набряку і розширенню судин [Simpson et al., 2012]. Збільшуючи проникність мікросудин, VEGF створює умови для потрапляння білків плазми у позасудинний простір, що веде до набряку слизової оболонки, звуження діаметру дихальних шляхів і глибоких змін в позаклітинному матриксі [Sharma et al., 2009].

Окрім того, встановлений прямий цитотоксичний вплив на ендотелій судин гомоцистеїну, що провокує не лише пошкодження судинної стінки, але й сприяє розвитку дисфункції ендотелію, інгібуючи ріст клітин, веде до підвищення проліферації гладком'язових клітин судини та виникнення стресу ендоплазматичного ретикулума, посилення тромбогенезу та коагу-

ляції [Daly et al., 2004]. Як результат підвищується судинний опір, знижується еластичність та пружність судинного каркасу і бронхіального дерева. Наявність алергічного компонента, а саме поява медіаторів запалення (гістаміну, простагландину, брадикініну, інтерлейкінів тощо), значно поглиблює дані зміни [Halcox, Dea].

Метою роботи було встановити наявність порушення вазорегуляторної функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 224 дитини із алергічною БА у періоді загострення захворювання віком від 6 до 17 років (середній вік $9,42 \pm 3,43$ років) на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (Україна). Верифікацію діагнозу БА проводили згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.13р. по бронхіальній астмі у дітей із урахуванням рекомендацій "Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі" (Global Initiative for Asthma, GINA, 2010) та рекомендацій, затверджених на XII з'їзді педіатрів України (2010 р., м. Київ). В якості контрольної групи було обстежено 40 здорових дітей, яким було виконано весь спектр клінічного, біохімічного та інструментального дослідження.

Гомоцистеїн визначали методом рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard (США) після послідовної обробки робочого розчину трибутилфосфіном та парахлормеркурібензоатом за методом О.О. Пентюка (2003). Медіана - $17,36$ [$11,3 - 24,5$] мкмоль/л. VEGF в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IBL International (Німеччина). Медіана - $431,66$ [$238,04 - 658,09$] пг/мл. Усім дітям як контрольної, так і основної групи була проведена кардіоінтервалографія (за Р.М. Баєвським) для визначення вихідного вегетативного тонуусу і реактивності на підставі аналізу

Таблиця 1. Товщина комплексу інтима - медіа у дітей, хворих на бронхіальну астму, у порівнянні із маркерами дисфункції ендотелію.

Товщина комплексу інтима - медіа	Маркери ендотеліальної дисфункції	
	Гомоцистеїн	VEGF
до 0,9 мм	16,16±0,55*	441,14±2,98*
0,9 - 1,3мм	17,96±0,21*	452,36±1,21*
Більше 1,3 мм	18,59±0,53*;**	569,11±3,56*;**
Здорові діти	7,79 ± 0,02	21,89 ± 1,28
p₁	≤ 0,001	≤ 0,001
p₂	0,0023	<0,001

Примітка: *p₁ - різниця вірогідна відносно показників групи здорових дітей; **p₂ - різниця достовірна відносно між показниками групи дітей, хворих на БА, із ТКІМ до 0,9 мм та із ТКІМ більше 1,3 мм.

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії дітей, хворих на бронхіальну астму (M±m).

Показники	Діти, хворі на бронхіальну астму	Здорові діти
Мода (Мо)	0,61±0,02	0,72±0,02
Амплітуда моди (АМо)	18,86±0,17	19,07±0,26
Варіаційний розмах (DX)	26,41±0,19	29,76±0,41
Індекс напруження (ІН)	100,91±0,46*	59,83±0,63
Коефіцієнт монотонності (КМ)	0,83±0,05	0,68±0,07
Вегетативний показник ритму (ВГР)	16,09±0,16	21,57±0,36
Показник адекватності процесів регуляції (ПАПР)	31,96±0,24	26,46±0,32

Примітка: * p = 0,01 - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

варіабельності серцевого ритму. Для запису кардіоінтервалограми був використаний електрокардіографічний комплекс "CARDIO", фірми "Ютас" (Україна). Проводився безперервний запис послідовних кардіоциклів (інтервалів R - R) у II стандартному відведенні при швидкості руху стрічки 50 мм/с. Для вирішення практичних завдань з визначення градацій тяжкості стану хворої дитини та виявленню особливостей реактивності організму досліджувалось 100 послідовних кардіоциклів (R - R). Потім проводилась математична обробка ЕКГ з визначенням величин RR - інтервалу і розрахунком наступних показників: мода (Мо), амплі-

туда моди (АМо), варіаційний розмах (DX), вегетативний показник ритму (ВГР), індекс напруги регулюючих систем (ІН), коефіцієнт монотонності (КМ). Вихідний вегетативний тонус оцінюють по першому вимірюванню ІН і виділяють: ейтонію або збалансований стан регуляторних систем ВНС (ІН від 30 до 90 умовних одиниць), симпатикотонію (помірне переважання тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи, ІН від 90 до 160 умовних одиниць), гіперсимпатикотонію (такі значення показника можуть свідчити про перенапруження регуляторних систем, ІН від 161 умовної одиниці і вище) і ваготонію (ІН від 29 умовних одиниць і нижче). Ультрасонографія (УСГ) сонної та плечової артерії проводилось на апараті Philips HD11 XE у В - режимі із кольоровим доплеровським картуванням потоків лінійним датчиком в діапазоні 5 - 10 МГц, оптимально 7 МГц. Оцінювали товщину комплексу інтима - медіа (ТКІМ) з обох сторін.

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

Спостерігались зміни рівня гомоцистеїну та VEGF у дітей, хворих на алергічну БА, а саме підвищення до 19,78±0,46 мкмоль/л та 359,69±14,26 пг/мл, відповідно, що у 2,54 та 16,45 рази вище у порівнянні зі здоровими дітьми. Аналіз залежності гомоцистеїну та VEGF від рівня контролю показав, що при неконтрольованих формах БА їх вміст становить 21,13±0,75 мкмоль/л та 407,48±27,19 пг/мл відповідно, що у 1,37 та 1,22 рази вище, ніж у дітей, хворих на БА, із контрольованим перебігом (p < 0,01).

ТКІМ у дітей, хворих на БА (1,07±0,02 мм), була достовірно товща (p ? 0,001) і становила на 13,22 % більше у порівнянні із показником здорових дітей. Слід відмітити, що проба із реактивною гіперемією показала, що у дітей, хворих на БА, приріст діаметра судини (7,42±0,06 %) був на 53,43 % менше, ніж у здорових дітей, що вказує на порушення ендотеліозалежної вазодилатації. Розглядаючи залежність показників ультрасонографії сонних артерій від рівнів контролю БА було встановлено, що ТКІМ при контрольованому пе-

Таблиця 3. Показники кардіоінтервалографії у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання (M±m).

Рівень контролю БА	Мо	АМо	DX	ІН	КМ	ВГР	ПАПР
Контрольована, n=21	0,63±0,02	18,38±1,43	28,24±1,53	99,95±9,46*	0,69±0,08	17,63±0,92	30,32±2,87
Частково контрольована, n=56	0,62±0,09	18,87±0,83	25,91±1,08	99,19±5,86*	0,83±0,06	15,77±0,76	31,65±1,69
Неконтрольована, n=79	0,6±0,01	19,26±0,72	26,42±0,94	106,04±5,09*	0,85±0,05	16,01±0,58	33,03±1,51
Без БТ, n=68	0,61±0,01	18,51±0,75	26,24±1,05	96,66±5,9*	0,84±0,06	15,97±0,73	31,48±1,71
Здорові діти, n=40	0,72±0,02	19,07±0,26	29,76±0,41	59,83±0,63	0,68±0,07	21,57±0,36	26,46±0,32

Примітка: p ≤ 0,01 - різниця вірогідна відносно показників групи здорових дітей

ребігу становить $0,98 \pm 0,06$ мм, що на 35,72 % перевищує даний показник здорових дітей та на 42,73 % при неконтрольованій БА ($p \leq 0,001$).

Провівши порівняльний аналіз між ТКІМ та обраними нами маркерами ендотеліальної дисфункції, було відмічено, що вміст гомоцистеїну та VEGF на 13,09 % та 22,49 % відповідно вищий при потовщенні КІМ більше 1,3 мм, аніж у дітей, хворих на алергічну БА, із ТКІМ до 0,9 мм (табл. 1).

Для визначення ведучого типу вегетативної нервової системи усім обстеженим дітям була проведена кардіоінтервалографія. Було встановлено, що основний показник даного обстеження - Індекс Напруження (ІН) різнився у дітей, хворих на БА ($100,91 \pm 0,46$) від такого у здорових дітей ($59,83 \pm 0,63$), що вказує на переважання регуляції процесів життєдіяльності симпатичним відділом вегетативної нервової системи (табл. 2).

Проаналізувавши показники КІГ залежно від ступенів важкості БА, достовірної різниці між показниками КІГ та важкістю БА виявлено не було. Так, інтермітуючій БА ІН становив $102,64 \pm 5,12$ од, що відповідає переважанню симпатичної нервової регуляції, так само як і при персистуючому перебігу середнього ступеня

важкості ($106,52 \pm 8,99$ од). Розглянувши показники КІГ залежно від рівня контролю БА, виявлено, що достовірної різниці між даними показниками та рівнем контролю захворювання немає (табл. 3).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Перебіг БА у дітей супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції із зростання рівня гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові, в межах 2,35 - 16,45 рази вище, ніж у здорових дітей, що залежало від рівня контролю захворювання. Вазорегуляторні порушення функції судинного ендотелію підтверджується наявністю змін процесів життєдіяльності організму симпатичним відділом вегетативної нервової системи (індекс напруження при КІГ $100,91 \pm 0,46$ од) та ультрасонографічними дослідженнями сонних артерій (потовщення КІМ до $1,07 \pm 0,02$ мм).

Перспективою подальших досліджень є визначення впливу біохімічних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції на своєчасність діагностики та покращення лікування бронхіальної астми у дітей.

Список літератури

- Антипкін Ю. Г. Лазерна доплерівська флоуметрія у дослідженні ендотеліальної функції у дітей з бронхіальною астмою / Ю. Г. Антипкін, Н. І. Гончаренко, Б. А. Тарасюк // Журнал АМН України. - 2010. - Т. 2, № 16. - С. 307-312.
- Бронхіальна астма / [Регада М.С., Регада М.М., Фурдичко Л.О. та ін.]. - Львів, 2012. - с. 147
- Функціональний стан ендотелію та системи L-аргінін - NO у дітей з хронічними гепатитами / [Березенко В.С., Тарасюк Б. А., Динник О. Б., Гончаренко Н. І.] // Перинатологія. - 2004. - № 3. - С. 12-15.
- Association of VEGF polymorphisms with childhood asthma, lung function and airway responsiveness / Sharma S., Murphy A.J., Soto-Quiros M.E. [et al.] // Eur. Respir. J. - 2009. - № 33. - P. 1287-1294.
- Genetic Variation in Vascular Endothelial Growth Factor-A and Lung Function / A. Simpson, A. Custovic, R. Tepper [et al.] // Am. J Respir. Crit. Care Med. - 2012. - Vol. 185, № 11. - P. 1197-1204.
- Halcox J. Childhood origins of endothelial dysfunction / Halcox J., Deanfield J. // Heart. - 2005. - 91. - P. 1272-1274.
- Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy / S. Daly, A. Cotter, A.E. Molloy [et al.] // Semin. Vase. Med. - 2004. - № 5. - P. 190-200.
- Wanner A. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research / A. Wanner, E. S. Mendes // Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med. - 2010. - № 182. - P. 1344-1351.

Дудник В.М., Хромых Е.В.

НАРУШЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Резюме. На сегодняшний день известно, что для многих хронических заболеваний характерно вовлечение в патологический процесс сосудистой системы, в частности уделяется значительное внимание изменению структуры и функции сосудистого эндотелия, и его роль в механизмах развития и возможностях контроля БА. Нами обследовано 224 ребенка с аллергической БА в периоде обострения в возрасте от 6 до 17 лет с определением уровня гомоцистеина и VEGF в сыворотке крови и проведением ультразвуковой сонных артерий и кардиоинтервалография. Течение БА у детей сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции по росту уровня гомоцистеина и VEGF в сыворотке крови, в пределах 2,35 - 16,45 раза выше, чем у здоровых детей, зависело от уровня контроля заболевания. Вазорегуляторные нарушения функции сосудистого эндотелия подтверждается наличием изменений процессов жизнедеятельности организма симпатичным отделом вегетативной нервной системы (индекс напряжения при КИГ $100,91 \pm 0,46$ ед) и Ультрасонографические исследованиями сонных артерий (утолщение КИМ до $1,07 \pm 0,02$ мм).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, дисфункция эндотелия.

Dudnyk V.M., Khromykh E.V.

VASOREGULATORY VIOLATIONS OF VASCULAR ENDOTHELIAL IN CHILDREN WITH ALLERGIC ASTHMA

Summary. Today we know that for many chronic diseases characterized by involvement in the pathological process of the vascular system, including places high emphasis on changing the structure and function of vascular endothelium and its role in the mechanisms of control of asthma and opportunities. We examined 224 children with allergic asthma in acute disease age from 6 to 17 years with determination of homocysteine, VEGF and conduct ultrasonography of the carotid arteries and cardiointervalography. The course of asthma in children accompanied by the development of endothelial dysfunction increase homocysteine levels and VEGF in serum

within 2,35 - 16,45 times higher than in healthy children depended on the level of control of the disease. Vasoregulatory vascular endothelial dysfunction confirmed by changes in processes of vital activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system (stress index $100,91 \pm 0,46$ units) and ultrasonographic examination of the carotid arteries (IM thickening to $1,07 \pm 0,02$ mm).

Key words: bronchial asthma, children, endothelial dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2014

Дудник Вероніка Михайлівна - д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 067 7449148; dudnykv@mail.ru

Хромих Катерина Вадимівна - клінічний ординатор кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

© Пантьо В.В. 1, Коваль Г.М. 1, Пантьо В.І. 2, Назарчук О. А. 3

УДК: 579.861.24.097.22:615.33:615.849.19]-093

Пантьо В.В.¹, Коваль Г.М.¹, Пантьо В.І.², Назарчук О. А.³

ДВНЗ "Ужгородський національний університет" медичний факультет (пл. Народна 1, м. Ужгород, 88000); ¹кафедра мікробіології, вірусології та імунології; ² кафедра загальної хірургії; ³Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018)

ВПЛИВ ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* НА МІНІМАЛЬНУ ІНГІБУЮЧУ КОНЦЕНТРАЦІЮ ДЕЯКИХ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Резюме. У статті представлені результати дослідження впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання з довжинами хвиль 635 та 870 нм на чутливість клінічних ізолятів *Staphylococcus aureus*, а також колекційного тест-штаму *S. aureus* ATCC 29213 до антибактеріальних препаратів різних груп методом серійних макророзведень у рідкому поживному середовищі. Отримані результати свідчать про суттєве підвищення чутливості до антибактеріальних препаратів (напівсинтетичні антибіотики пеніцилінової групи, цефалоспориноли, аміноглікозиди, тетрацикліни) опромінених культур *Staphylococcus aureus*. При опроміненні усіх штамів *Staphylococcus aureus*, МІК досліджуваних антибактеріальних препаратів зменшилася у 2-4 рази, порівняно з контрольними серіями дослідів, у яких використовували неопромінені культури.

Ключові слова: стафілокок, антибіотик, чутливість, лазер.

Вступ

Умовно-патогенні мікроорганізми - збудники опортуністичних інфекцій характеризуються вираженою популяційною пластичністю і високим адаптаційним потенціалом [Пульнева та ін., 2011; Levy, 2002; Bhavani et al., 2006]. В умовах наростаючого селекційного тиску з боку застосовуваних хімотерапевтичних, антисептичних і дезінфікуючих засобів спостерігається швидке виникнення і поширення резистентності мікроорганізмів до цих препаратів. Суттєвим недоліком нерациональної антибіотикотерапії є різке прискорення термінів еволюції патогенних мікроорганізмів [Tkachuk, Dima, 2004].

Одне з провідних місць серед збудників госпітальних інфекцій посідає *Staphylococcus aureus*. Особливого значення проблема стафілококових інфекцій набула у зв'язку із здатністю до міжвидового і, навіть, міжродового обміну генетичним матеріалом і обумовленим цим швидким поширенням полірезистентних до антибіотиків штамів [Garcia-Lara et al., 2005; Gibbons et al., 2004; Kovalchuk et al., 2011].

Широке використання антибіотиків з профілактичною метою сприяє селекції резистентних штамів мікроорганізмів, підвищує вірогідність розвитку суперінфекції [Kutsyk, 2011; Rymsha, 2012].

У зв'язку з цим сьогодні виняткової актуальності набувають питання вивчення механізмів резистентності сучасних нозокоміальних патогенів до протимікробних

засобів, налагодження систем моніторингу за поширенням госпітальних штамів і впровадження дієвих протиепідемічних заходів, відчувається гостра проблема в розробці нових стратегічних підходів до протимікробної терапії [Levy et al., 2002; Tkachuk, Dima, 2004; Rymsha, 2012].

Одним із таких підходів є поєднання фізичних факторів у комплексі з традиційною антибіотикотерапією. Зокрема, поширення набуло використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) [Karu, 2003; Porov, 2011].

На сьогоднішній день у нашій країні достатньо широко використовують лазерне випромінювання низької інтенсивності при лікуванні та профілактиці різноманітних захворювань, що дозволяє стверджувати про наявність в Україні лазерної медицини [Porov, 2011].

Разом з тим багато питань взаємодії НІЛВ різних довжин хвиль з клітинами прокариот залишаються відкритими та потребують подальшого вивчення.

Метою роботи було дослідження впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання з довжинами хвиль 635 та 870 нм на чутливість *Staphylococcus aureus* до загальноновживаних антибактеріальних препаратів різних груп.

Матеріали та методи

Досліджено вплив НІЛВ на чутливість до антибакте-

Таблиця 1. Розподіл хворих по виду гнійно-запального ураження ступні, у яких був висіяний *Staphylococcus aureus*.

Вид гнійно-запального ураження ступні	Нейропатично-інфікована форма синдрому ступні діабетика	Змішана форма синдрому ступні діабетика
Глибока виразка	16 (22 %)	12 (16%)
Поверхневий некроз	7 (10 %)	9 (12 %)
Остеомієліт пальців ступні	5 (7 %)	1 (1,4 %)
Флегмона ступні	15 (20 %)	8 (11 %)

Таблиця 2. Допустимі діапазони значень МІК для *S. aureus* ATCC 29213.

Антибіотик	Діапазон значень МІК(мкг/мл)
Ампіцилін	0,5-2
Гентаміцин	0,12-1
Оксацилін	0,12-0,5
Тетрациклін	0,12-1
Цефотаксим	1-4

ріальних препаратів 73 штамів *Staphylococcus aureus*, висіяних із гнійних ран, а також референтного штаму *S. aureus* ATCC 29213 методом серійних макророзведень у рідкому поживному середовищі.

Об'єкт дослідження - 73 штами *Staphylococcus aureus*, висіяні із гнійних ран нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Ужгородської відділової клінічної лікарні, а також музейний тест-штам *S. aureus* ATCC 29213 (табл. 1).

Для проведення дослідів використовували 5-6-годинну бульйонну культуру. Останню стандартизували і доводили до мутності 10^6 КУО/см³ (стандарт мутності 0,5 за Макфарландом розведений у 100 разів). Таку суміш в об'ємі 0,5 мл додавали до 0,5 мл кожного розведення а/б, при цьому розчин а/б розводився ще в 2 рази. Таким чином кінцева концентрація бактеріальної суспензії у кожній пробірці сягала 5×10^5 КУО/см³. Після зараження пробірки інкубували у термостаті електричному сухоповітряному при температурі 37°C протягом 16-20 годин, залежно від появи росту в контролі [МОЗ, 2007]. Контрольні пробірки містили 0,5 мл бульйону без а/б і 0,5 мл культури для кожного досліджуваного штаму (негативний контроль).

Чутливість культур визначали до наступних антибактеріальних препаратів: ампіцилін, оксацилін, цефотаксим, гентаміцин, тетрациклін. При дослідженні антибіотикочутливості окремими серіями проводили визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) антибіотиків для контрольних культур *Staphylococcus aureus*, а також культур, які були опромінені НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм. Опромінення проводили нерухомим променем лазера за допомогою моноволоконного кварц-полімерного світловоду з відстані 1 см від завису культури з експозицією 180 секунд (щільність дози 2,7 Дж/см²) безпосередньо перед постановкою дослідів. Джерелом НІЛВ (довжини хвиль 635 та 870 нм, щільність

потужності 15 мВт/см²) був сертифікований вітчизняний лазер "Ліка-терапевт".

З метою контролю якості досліджень, у всіх серіях дослідів з клінічними ізолятами *S. aureus*, використовували референтний штам *S. aureus* ATCC 29213 з вже відомими діапазонами допустимих значень МІК (табл. 2).

Результати. Обговорення

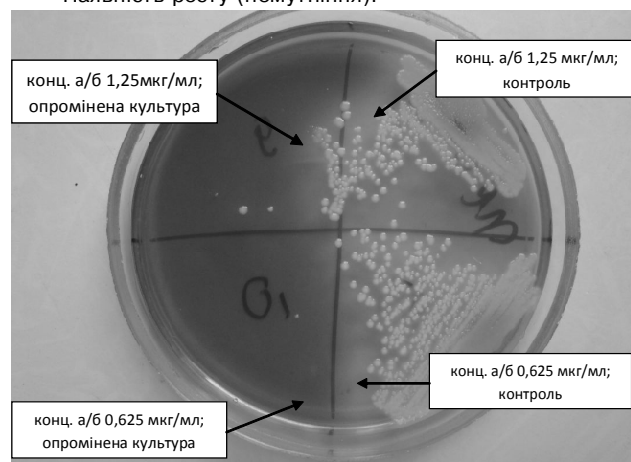
У результаті проведених досліджень слід відзначити, що при опроміненні культур *Staphylococcus aureus* НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм, МІК усіх антибіотиків знизилася порівняно із контролем (неопромінені культури) у 2-4 рази, що свідчить про підвищення чутливості опромінених культур до антибактеріальних препаратів. Дану закономірність спостерігали для всіх ізолятів *Staphylococcus aureus*, висіяних із ран.

Аналогічну закономірність спостерігали і в серіях дослідів з колекційним тест-штамом *S. aureus* ATCC 29213. Так, МІК ампіциліну знизилася з 1,25 мкг/мл для контрольних серій до 0,312 мкг/мл при використанні НІЛВ червоного діапазону, тобто у 4 рази. Використання лазерного випромінювання інфрачервоного діапазону призвело до зниження МІК даного антибіотика у 2 рази (табл. 3).

Таблиця 3. Зміна мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) ампіциліну при опроміненні штаму *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм.

№ пробірки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Конц. а/б мкг/мл	160	80	40	20	10	5	2,5	1,25	0,625	0,312
Контроль (n=73)	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Культура, опромінена НІЛВ Ч діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Культура, опромінена НІЛВ ІЧ діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Примітки: " - " Відсутність росту (прозоре середовище); " + " Наявність росту (помутніння).

**Рис. 1.** Контроль росту *S. aureus* ATCC 29213 при дослідженні впливу НІЛВ з довжиною хвилі 635 нм на МІК ампіциліну.

Таблиця 4. Зміна МІК оксациліну при опроміненні штаму *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм.

№ пробірки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Конц. а/б мкг/мл	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25
Контроль (n=73)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Культура, опромінена НІЛВ Ч діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Культура, опромінена НІЛВ ІЧ діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Примітки: " - " Відсутність росту (прозоре середовище); " + " наявність росту (помутніння).

Таблиця 5. Зміна МІК гентаміцину при опроміненні штаму *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм.

№ пробірки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Конц. а/б мкг/мл	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125
Контроль (n=73)	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Культура, опромінена НІЛВ Ч діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Культура, опромінена НІЛВ ІЧ діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Примітки: " - " Відсутність росту (прозоре середовище) " + " наявність росту (помутніння).

Таблиця 6. Зміна МІК цефотаксиму при опроміненні штаму *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм.

№ пробірки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Конц. а/б мкг/мл	160	80	40	20	10	5	2,5	1,25	0,625	0,312
Контроль (n=73)	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Культура, опромінена НІЛВ Ч діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Культура, опромінена НІЛВ ІЧ діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Примітки: " - " Відсутність росту (прозоре середовище) " + " наявність росту (помутніння).

Таблиця 7. Зміна МІК тетрацикліну при опроміненні штаму *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм.

№ пробірки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Конц. а/б мкг/мл	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25
Контроль (n=73)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Культура, опромінена НІЛВ Ч діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Культура, опромінена НІЛВ ІЧ діапазону (n=25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Примітки: " - " - відсутність росту (прозоре середовище); " + " - наявність росту (помутніння).

Відсутність росту в пробірках підтверджували шля-

хом пересіву культури на тверде поживне середовище у чашки Петрі (рис. 1).

Як видно з рис. 1, при однакових концентраціях антибіотику, спостерігається ріст контрольної (неопроміненої) культури та відсутність росту культури, яка була опромінена НІЛВ з довжиною хвилі 635 нм, що свідчить про підвищення антибіотикочутливості опроміненних культур.

МІК оксациліну знизилася з 0,5 мкг/мл для контрольної культури *S. aureus* ATCC 29213 до 0,25 мкг/мл для культур опроміненних НІЛВ з довжинами хвиль як 635 так і 870 нм (табл. 4).

МІК гентаміцину знизилася із 0,5 мкг/мл у контролі до 0,125 мкг/мл при опроміненні НІЛВ з довжиною хвилі 635 нм, що свідчить про значне підвищення чутливості штаму *S. aureus* ATCC 29213 до даного антибіотика. (табл. 5).

При опроміненні штаму *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжиною хвилі 870 нм, МІК гентаміцину знизилася до 0,25 мкг/мл, тобто у 2 рази менше, ніж при використанні НІЛВ з довжиною хвилі 635 нм (табл. 5).

При опроміненні *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжиною хвилі 635 нм МІК цефотаксиму знизилася із 1,25 мкг/мл для контролю до 0,625 мкг/мл. Опромінення культури *Staphylococcus aureus* НІЛВ з довжиною хвилі 870 нм зумовило ще більш суттєве зменшення МІК цефотаксиму - до 0,312 мкг/мл (табл. 6).

Опромінення штаму *S. aureus* ATCC 29213 НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм знизило МІК тетрацикліну із 0,5 мкг/мл для контрольних штамів до 0,25 мкг/мл (табл. 7).

Таким чином, МІК референтного штаму *S. aureus* ATCC 29213 у всіх серіях контрольних досліджень відповідала допустимим діапазнам значень, згідно паспорту тест-штаму (табл. 2).

Отримані результати свідчать про суттєве підвищення чутливості до антибактеріальних препаратів різних груп (напівсинтетичні антибіотики пеніцилінової групи, цефалоспоринони, аміноглікозиди, тетрацикліни) усіх досліджених штамів *Staphylococcus aureus*, висіяних із ран, а також референтного штаму *S. aureus* ATCC 29213, які були опромінені НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. НІЛВ з довжинами хвиль 635 та 870 нм має виражену фотомодифікуючу дію та призводить до підвищення чутливості усіх досліджуваних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів різних груп.

2. При опроміненні штамів *Staphylococcus aureus*, висіяних із ран, а також референтного штаму *S. aureus* ATCC 29213, МІК усіх досліджуваних антибактеріальних препаратів зменшилася у 2-4 рази, порівняно з контрольними серіями досліджень.

Список літератури

- Міністерство охорони здоров'я України. - Наказ про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". - 05.04.2007. - № 167.
- Проблема мікробіологічного моніторингу стафілокової інфекції на регіональному рівні / О.М. Пульнева, Л.Г. Федорова, Н.Г. Ліман [та ін.] // Матеріали XV з'їзду українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д.К. Заболотного "Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності". - Харків. - 2011. - С. 94.
- Bhavnani S.M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships describing the efficacy of oritavancin in patients with Staphylococcus aureus bacteremia / S.M. Bhavnani, J.A. Passarell, J.S.Owen // Antimicrob. Agents Chemother. - 2006. - Vol.50, № 3. - P. 994-1000.
- Garcia-Lara J. Staphylococcus aureus: The search for novel targets / J. Garcia-Lara, M. Masalha, J.S. Foster // Drug Discovery Today: Targets. - 2005. - Vol. 10, № 9. - P. 643-651.
- Gibbons S. Catechin gallates inhibit multidrug resistance (MDR) in S. aureus / S. Gibbons, E. Moser, G.W. Kaatz // Planta Med. - 2004. - Vol.70, № 12. - P. 1240-1242.
- Karu T. Low-power laser therapy / T. Karu // Biomedical Photonics Handbook. - 2003. - CRC Press LLC. - P. 25- 48.
- Kovalchuk V.P. Epidemiological monitoring of staphylococcus antibiotic-resistant strains in the hospital environment / V.P. Kovalchuk, V.M. Condratyuk, N.S. Fomina [et al.] // Materials of the XV Congress of the Ukrainian Scientific-Medical Society of microbiologists, epidemiologists and parasitologists named after D.K. Zabolotny "Problems and evolution of the epidemic process and parasitic systems of modern leading infections." - Kharkiv. - 2011. - P. 41.
- Kutsyk R.V. Methicillin-resistant Staphylococcus: global world problem. MRSA monitoring in the Carpathians / R.V. Kutsyk // Assembly report XV Congress of Ukrainian Scientific-Medical Society of microbiologists, epidemiologists and parasitologists named after D.K. Zabolotny "Problems and evolution of the epidemic process and parasitic systems of modern leading infections." - Kharkiv. - 2011. - 102 p.
- Levy S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance / S.B. Levy // J. Appl. Microbiol. Symp. - 2002. - Vol. 92, Suppl. - P. 65-71.
- Popov V.D. Modern aspects of laser therapy / V.D. Popov. - Cherkassy: Vertical, publisher Kandych S.H. - 2011. - 608p.
- Rymsha O.V. Antiseptic drugs in the prevention of inflammatory complications / O.V. Rymsha // Materials of scientific conference with international scientists participation "Strategy and tactics of infectious diseases fighting." - Kharkiv. - 2012. - P. 4.
- Tkachyk I. Rational antibiotic treatment of infections caused by problematic gram-positive pathogens / I. Tkachyk, O. Dima // Drugs. - 2004. - № 3. - P. 52-55.

Пантьо В.В., Коваль Г.М., Пантьо В.И., Назарчук А. А.

ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КУЛЬТУРЫ STAPHYLOCOCCUS AUREUS НА МИНИМАЛЬНУЮ ИНГИБИРУЮЩУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ НЕКОТОРЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Резюме. В статье представлены результаты исследования влияния низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 635 и 870 нм на чувствительность клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, а также коллекционного тест-штамма *S. aureus* ATCC 29213 к антибактериальным препаратам разных групп методом серийных макроразведений в жидкой питательной среде. Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении чувствительности к антибактериальным препаратам (полусинтетические антибиотики пенициллиновой группы, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины) облученных культур *Staphylococcus aureus*. При облучении всех штаммов *Staphylococcus aureus*, МИК исследуемых антибактериальных препаратов уменьшилась в 2-4 раза, в сравнении с контрольными сериями исследований, в которых использовали необлученные культуры.

Ключевые слова: стафилококк, антибиотик, чувствительность, лазер.

Pantyo V.V., Koval G.M., Pantyo V.I., Nazarchuk O. A.

INFLUENCE OF LASER IRRADIATION OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS CULTURE ON MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION OF SOME ANTIBACTERIAL DRUGS

Summary. The article shows the research results of low-intensive laser radiation with 635 and 870 nm wavelengths on the *Staphylococcus aureus* clinical isolates sensitivity and also collection *S. aureus* ATCC 29213 test-strain to the different groups of antibacterial drugs by the serial macro dilutions method in a liquid nutrient medium. The results indicate a significant sensitivity increase to antibiotics (penicillin group of semi-synthetic antibiotics, cephalosporins, aminoglycosides, tetracyclines) of irradiated *Staphylococcus aureus* cultures. During the irradiation of all *Staphylococcus aureus* strains, MIC of all investigated antimicrobial drugs has decreased by 2-4 times in comparison with control series of experiments in which unirradiated cultures have been used.

Key words: *staphylococcus aureus*, antibiotic, sensitivity, laser.

Стаття надійшла до редакції 87.12.2014

Пантьо Валерій Валерійович - кандидат біологічних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; +38 066 775-50-63; pantyo@meta.ua

Коваль Галина Миколаївна - доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; koval_gm@mail.ru

Пантьо Валерій Іванович - кандидат мед. наук, доцент кафедри загальної хірургії медичного факультету ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; +38 050 532-56-22; pantyo@meta.ua

Назарчук Олександр Адамович - кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; nazarchukoa@gmail.com

© Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В., Насібуллін Б.А., Солодова Л.Б., Олешко О.Я., Бахолдіна О.І.

УДК: 612.014.461+612.084

¹Ковальчук Л.Й., ²Мокієнко А.В., ³Насібуллін Б.А., ³Солодова Л.Б., ³Олешко О.Я., ³Бахолдіна О.І.

¹Одеський національний медичний університет (пров. Валіховський, 2, м. Одеса, Україна, 65082); ²Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України (вул. Канатна, 92, м. Одеса, Україна, 65035); ³Державна установа "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України" (пров. Лермонтовський, 6, м. Одеса, Україна, 65014)

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ, ЩО СПОЖИВАЛИ В ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДУ ОЗ. КАТЛАБУХ

Резюме. Робота присвячена комплексній оцінці функціональних змін в організмі здорових щурів, що споживали в якості питної воду оз. Катлабух. Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень свідчать про відповідність води вимогам ДСТУ 4808:2007 до джерел 2-4 класу якості. У воді оз. Катлабух виявлено 2 види ціанобактерій *Meristopedia minima* та *Spirulina laxissima*, які викликають "цвітіння" води. Встановлено, що вживання здоровими щурами як питної води оз. Катлабух супроводжується наступними ефектами: компенсаторною активацією перекисного окиснення ліпідів у комбінації із ослабленням системи антиоксидантного захисту; патоморфологічними змінами: дистрофічними у печінці, гіпоксичними - у головному мозку, ознаками виснаження компенсаторної активності - у селезінці. Зважаючи на відсутність гігієнічно значимих концентрацій антропогенних забруднювачів, висловлено думку, що виявлені біологічні ефекти є наслідком дії ціанотоксинів або токсичних органомінеральних комплексів. Обґрунтована доцільність розширення та продовження досліджень ціанобактерій у контекстах їх виявлення у воді, ідентифікації ціанотоксинів, впливу цих ксенобіотиків на стан теплокровних тварин та людини.

Ключові слова: вода, озеро Катлабух, хімічний склад, антропогенні забруднювачі, ціанобактерії, біологічні ефекти, щури.

Вступ

Характерною ознакою останніх десятиліть є "цвітіння" поверхневих водойм внаслідок евтрофікації, тобто прискореного росту мікроводоростей, викликаного збагаченням води нутрієнтами, особливо сполук азоту і/або фосфору, що індукуює дисбаланс гідробіотів і якості води. Такими мікроводоростями є ціанобактерії, небезпечність яких полягає у здатності продукувати специфічні токсини (ціанотоксини) [Мокиєнко, Петренко, 2008; Мокиєнко і др., 2008]. Слід зазначити, що у порівнянні з іншими країнами в Україні дана проблема вивчена вкрай недостатньо, що стосується всіх без виключення ланок дослідження цих біологічних контамінантів - від ідентифікації ціанобактерій та ціанотоксинів до їх біологічної дії на організм. Раніше ми акцентували увагу на цьому питанні, зокрема на необхідності вивчення впливу ціанотоксинів на організм [Ковальчук, Мокієнко, 2014; Ковальчук та ін., 2014]. Тому мета даної роботи полягала у комплексній оцінці структурно-функціональних змін в організмі здорових щурів, що споживали в якості питної воду оз. Катлабух.

Матеріали та методи

Зразки води оз. Катлабух у 3-х повторностях відбирали 23, 24 липня 2014 р. Перед проведенням досліджень води на лабораторних тваринах виконано фізико-хімічні та санітарно-хімічні дослідження за відповідними методиками [Алексєєнко та ін., 2002].

Ідентифікацію ціанобактерій (альгологічні дослідження) проводили шляхом прямої мікроскопії краплі води за відповідною методикою [Радченко і др., 2010].

Статистичну обробку результатів фізико-хімічних, санітарно-хімічних та альгологічних досліджень про-

водили параметричними методами з використанням програмного забезпечення Excel 2010 (Microsoft Inc., США).

Експериментальні дослідження проведено на 30 білих щурах самицях лінії Вістар аутбредного розведення з масою тіла 150-200 г. Під час всього періоду досліду тварини знаходились на постійному стандартному харчовому та питному режимі в умовах утримання їх у віварії ДУ "Укр НДІ МРтаК МОЗ України". Тварин виводили із експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Дослідження над тваринами проводились згідно існуючих правових документів [Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту, 2012; Directive EU of the European Parliament, 2010].

Експериментальні дані порівнювали з подібними показниками інтактних щурів (контрольна група). Щурів було поділено на 2 групи. Перша - контрольна група порівняння (12 інтактних тварин). Тварини другої (дослідної) групи (18 тварин) вживали воду оз. Катлабух у режимі *ad libera* (вільного доступу). Тривалість експерименту склала 30 днів.

Досліджували стан печінкового метаболізму (аланінтрансфераза /АлТ/, аспартаттрансфераза /АсТ/, тимолова проба, малоновий діальдегід /МДА/, каталаза) та структурно-функціональні зміни у внутрішніх органах (шлунку, печінці, селезінці, нирках, головному мозку).

Методики біохімічних та морфологічних досліджень викладено у відповідному документі [Методичні рекомендації, 2009].

Отриманий матеріал обробляли статистичними методами непрямих різниць. Вірогідними змінами вважались ті, що знаходились за таблицями Стьюдента у

межі вірогідності $<0,05$ [Гланц, 1999].

Результати. Обговорення

Результати фізико-хімічних досліджень (табл. 1), які оцінювали на відповідність вимогам чинних нормативних документів ДСТУ 4808:2007 [Джерела централізованого питного водопостачання, 2009] та СанПіН № 4630-88 [Санітарні правила..., 1988], свідчать, що вода оз. Катлабух за основними фізико-хімічними показниками не відповідала вимогам СанПіН № 4630-88 за вмістом натрію + калію, хлорид-іонів, сульфат-іонів та сухим залишком. За більш жорстким нормативом ДСТУ 4808:2007 ці показники, а також жорсткість та магній, відповідають вимогам до джерел 4 класу; до 2 класу за каламутністю, окиснюваністю, лужністю; до 3 - за лужністю та водневим показником.

За санітарно-хімічними показниками (табл. 2) (азот амонійний, азот нітритний, нафтопродукти, феноли) вода оз. Катлабух відноситься до джерел 2, за загальним органічним вуглецем - до 4 класу якості [Джерела централізованого питного водопостачання, 2009].

У зразках води оз. Катлабух вміст хлороорганічних пестицидів (ХОП) знаходився за межею чутливості прилада, а саме (мг/дм³): ліндан 0,00016; гептахлор 0,00023; ДДЕ 0,00049; ДДД 0,00069; ДДТ 0,00107.

Що стосується важких металів (Cd, Pb, Mn, Cr, Zn, Cu, V), то у зразках води вміст V відповідав джерелам 4 класу [Джерела централізованого питного водопостачання, 2009].

Результати виявлення ціанобактерій у воді оз. Катлабух представлено у табл. 3. Слід зазначити високі рівні *Merismopedia minima* та *Spirulina laxissima*, які є ознаками "цвітіння" води.

Результати експериментальних досліджень на лабораторних тваринах показують наступне.

Стан біохімічних показників, що характеризують метаболізм у печінці піддослідних щурів, надано у табл. 4.

Дані табл. 4 показують, що вода оз. Катлабух здійснює певний вплив на стан обмінних процесів у печінці, однак цей вплив не змінює збалансованість метаболічних процесів. Активність АлТ і АсТ збільшується, що свідчить про деструктивні процеси в гепатоцитах. Слід зазначити, що співвідношення активності цих ферментів залишається близьким до контролю, що говорить про збереження балансу процесів трансамінування. Показник тимолової проби незначно відрізнявся від норми, тобто білоксинтезуюча функція печінки при вживанні води оз. Катлабух не змінюється. Це значить, що білковий склад крові (альбуміни, глобуліни) не потерпає значних змін. З іншого боку, констатовано збільшення вмісту МДА. Очевидно, деякі компоненти води так впливають на енергетичний обмін у клітинах, що виникає потреба у компенсаторній активації перекисного окиснення ліпідів. Одночасно суттєво знижується активність каталази, тоб-

Таблиця 1. Результати фізико-хімічних досліджень води оз. Катлабух, min - max (Me).

Показник	Результати	Норматив за [Джерела..., 2009]	Норматив за [Санітарні правила..., 1988]
Запах, бали	2/3	< 2 (1)	н/н
Прозорість, см	7,8-8,2 (8,0)	н/н	20
Кість, град.	12,9-13,7 (13,4)	< 20 (1)	н/н
Каламутність, мг/дм ³	156,6-158,9(1-58,0)	< 20 (2)	н/н
Водневий показник, од. рН	8,23-8,94 (8,44)	6,9-7,5 (3,4)	6,5-8,5 (в)
Окиснюваність перм., мгО/дм ³	12,8-13,7 (13,3)	< 3 (2)	н/н
Лужність мг-екв/дм ³	4,12-4,45 (4,33)	< 1,5 (3)	н/н
Жорсткість, мг-екв/дм ³	12,03-12,43 (12,32)	<3 (4)	н/н
Кальцій, мг/дм ³	42,9-43,8 (43,7)	н/н	н/н
Магній, мг/дм ³	119,4-125,7 (123,3)	< 10 (4)	н/н
Натрій + калій, г/дм ³	409,5-415,4 (413,0)	н/н	200,0 (н/в)
Хлорид-іони, мг/дм ³	371,8-374,5 (373,4)	< 30 (4)	350 (н/в)
Сульфат-іони, мг/дм ³	667,3-674,9 (670,5)	< 40 (4)	500 (н/в)
Гідрокарбонат-іони, мг/дм ³	289,5-312,4 (300,7)	н/н	н/н
Сухий залишок, мг/дм ³	1824,3-1845,6 (1834,0)	< 400 (4)	1000 (н/в)

Примітка: за нормативом [Джерела централізованого питного водопостачання, 2009] надано 1 клас якості, у дужках клас якості води даного джерела.

Таблиця 2. Результати санітарно-хімічних досліджень води оз. Катлабух, min - max (Me).

Показник	Результати	Норматив за [Джерела..., 2009]	Норматив за [12]
Азот амонійний, мг/дм ³	0,265-0,268 (0,346 ^{2,3})	<0,1	2,0
Азот нітритний, мг/дм ³	0,004-0,0045 (0,0042 ²)	<0,002	3,3
Азот нітратний, мг/дм ³	0,064-0,0645 (0,0641 ¹)	<0,20	45,0
Нафтопродукти, мг/дм ³	0,011-0,015 (0,013 ²)	<0,01	0,3
Феноли, мкг/дм ³	2,8-3,2 (3,0 ²)	<1	<5
Загальний органічний вуглець, мг/дм ³	26,19-26,25 (26,22 ⁴)	<5,0	н/н

Примітка: * - у перерахунку на мгN/дм³, надстроковий індекс - клас якості води даного джерела за нормативом [Джерела централізованого питного водопостачання, 2009].

то АОЗ слабшає, а значить ушкодження мембран і дистофічні процеси можуть посилюватися.

Таблиця 3. Видовий спектр ціанобактерій у воді оз. Катлабух.

Вид ціанобактерії	Кількість клітин/дм ³		
	min	max	Me
<i>Merismopedia minima</i>	3180000	3440000	3360000
<i>Spirulina laxissima</i>	3780000	4120000	3990000

Таблиця 4. Стан метаболічних процесів у печінці щурів, що одержували воду оз. Катлабух.

Показник	Контроль	Дослід	p
АлТ, од/дм ³	33,60±2,90	52,25±1,18	<0,01
АсТ, од/дм ³	62,94±4,85	77,56±3,91	<0,05
Тимолова проба, ум. од.	1,48±0,14	1,61±0,18	>0,5
МДА, мкМ/дм ³	6,51±0,22	8,19±0,34	<0,01
Каталаза, %	62,22±2,17	51,42±1,27	<0,01

Структурно-функціональні зміни у внутрішніх органах щурів, що одержували воду оз. Катлабух, полягали у наступному.

Макроскопічне дослідження внутрішніх органів піддослідних щурів не виявило грубих змін внутрішніх органів. Звертало увагу коричневе забарвлення печінки і зниження пружності селезінки.

При мікроскопічному дослідженні шлунку виявлено, що підслизова пластинка утворена тонкими фіброзними волокнами різної довжини і невеликою кількістю фібробластів. Для фібробластів характерно набрякання ядер, а фіброзна тканина трохи розволоknена за рахунок, вірогідно, набрякання. В слизовій оболонці залози звичайного виду. Інтерстиціальні прошарки розширені за рахунок набрякання фіброзних волокон. В цих перегородках знаходиться деяка кількість лімфоїдних елементів. Судини помірно повнокровні. Бокаловидні клітини вивідних протоків збільшені в розмірах, багаті слизом. Слизова оболонка однакової ширини на значному протязі. Зверху прикрита нешироким шаром слизу.

При мікроскопічному дослідженні печінки порушень часточкової організації структури не виявлено. Гепатоцити в часточках розташовуються дещо неупорядковано. Їхня балкова організація проглядається тільки навколо центральної вени. Гепатоцити середніх розмірів. Двоядерні клітини одиничні. В інших ядра середніх розмірів, помірно забарвлені, із чітким брильчатим малюнком. Цитоплазма гепатоцитів у центральній і проміжній зоні порожня. Щільна речовина цитоплазми біла, зібрана в цитолемі, що створює враження стовщення мембрани. У цитоплазмі частини гепатоцитів, а також у міжклітинних просторах еозинофільні білкові включення. Судини триад з фіброзом стінок, помірно повнокровні. Навколо центральної вени і триад скупчення фіброзних волокон.

При дослідженні нирок порушень структури нефрона не визначено. Ниркові тільця розподілені досить рівномірно. Капілярні клубочки в них округлі. У цитоплазмі ендотеліоцитів білкові включення. Боуменовий

простір щілоподібний, зовнішня мембрана стовще-на, щільна. Навколо частини ниркових тілець скупчення соковитих лімфоїдних елементів. Звиті канальці звичайної форми, епітеліоцити з мутнуватою набряклою цитоплазмою. У частині канальців епітеліоцити з дуже дрібними темними ядрами (каріопікноз). Внутрішньониркові судини помірно повнокровні. У мозковій речовині канальці звичайного виду, інтерстиціальні прошарки розширені за рахунок їх набрякання.

Макроскопічно селезінка трохи збільшена, на дотик вялувата, з поверхні розрізу знімається рясний зіскрібок. При мікроскопічному дослідженні встановлено, що сегментарність організації селезінкової тканини змазана за рахунок скорочення і стоншення перегородок. Фолікули зустрічаються трьох типів. Близько половини фолікулів з герменативним центром середніх розмірів, лімфоїдні елементи щільно упаковані, зустрічаються ретикулоцити в значимій кількості. Периферична зона середньої ширини з помірною щільністю розподілу соковитих лімфоїдних елементів. Периферична зона неширока, з розрідженим розподілом лімфоцитів. Частина фолікулів невеликих розмірів, центр округлий із щільним розподілом лімфоцитів. Периферична зона вузька, у ній щільно розподілені соковиті лімфоїдні елементи. Особливістю селезінки цієї групи була величезна кількість сідерофагів у тканині і невисокий вміст еритроцитів.

Про стан головного мозку судили по змінах кори мозку. При мікроскопічному дослідженні ламінарність кори виражена. У різних шарах кори визначаються вогнища гангліозноклітинних випадань і розріджень. Численні випадки сателітозу. У корі і білій речовині судини з набряканням ендотелія і розширеними периваскулярними просторами. У нейронній популяції біля 2/3 клітин трохи збільшені в розмірах, межі клітин нечіткі, цитоплазма гомогенна. Ядро в цих нейронах також трохи збільшене, нечітке, блідо забарвлене. Інші нейрони звичайного виду, хроматофільна речовина в них мілкобрильчата. Звертає увагу огрубіння мієліну в білій речовині півкуль головного мозку цих тварин.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень води оз. Катлабух свідчать про її відповідність вимогам ДСТУ 4808:2007 до джерел 2-4 класу якості.

2. У воді оз. Катлабух виявлено 2 види ціанобактерій *Merismopedia minima* та *Spirulina laxissima*, які викликають "цвітіння" води.

3. Встановлено, що вживання здоровими щурами як питної води оз. Катлабух супроводжується наступними ефектами: компенсаторною активацією перекісного окиснення ліпідів у комбінації із ослабленням системи антиоксидантного захисту, що свідчить про можливе ушкодження мембран як ознаки посилення

дистрофічних процесів у печінці; патоморфологічними змінами: дистрофічними у печінці, гіпоксичними - у головному мозку, ознаками виснаженням компенсаторної активності - у селезінці.

4. Зважаючи на відсутність гігієнічно значимих концентрацій антропогенних забруднювачів (за винятком перевищення концентрації ванадію для джерел 1 класу якості), можна з певною долею вірогідності вважати, що виявлені біологічні ефекти є наслідком дії ціанотоксинів, які продукується виявленими ціанобактеріями. Враховуючи перевищення мінералізації та кон-

центрацій основних катіонів та аніонів води, високі рівні загального органічного вуглецю, а також органічну природу ціанотоксинів (олігопептиди, алкалоїди, ліпополісахариди), цілком вірогідно, що має місце формування токсичних органомінеральних комплексів, дія яких досі не досліджувалась.

Слід вважати за необхідне розширення та продовження досліджень ціанобактерій у контекстах їх виявлення у воді, ідентифікації ціанотоксинів, впливу цих ксенобіотиків на стан теплокровних тварин та людини.

Список літератури

- Вода и водно-обусловленные инфекции / [Мокиенко А. В., Гоженко А. И., Петренко Н. Ф., Пономаренко А. Н.]. - Одесса: "Лерадрук". - 2008. - Т. 1. - 412 с.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самолова. - М.: Практика, 1999. - 459 с.
- Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання: ДСТУ 4808:2007: К.: Держспоживстандарт України, 2007. - [Чинний від 01.01.2009]. - 36 с.
- Ковальчук Л.И. Гигиеническая оценка цианобактерий озер Украинского Придунавья / Л.И. Ковальчук, А.В. Мокиенко, Д.А. Нестерова // Достижения биологии та медицины. - 2014. - № 2. - С. 10 - 14.
- Ковальчук Л.И. Гігієнічна оцінка евтрофікації поверхневих водойм Українського Придунав'я / Л.И. Ковальчук, А.В. Мокиенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2014. - Т. 14, Вип. 4(48). - С. 73 - 78.
- Методичні рекомендації з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних засобів та преформованих засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі: Затверджено наказом МОЗ України від 28.09.2009р. за № 692. Київ, 2009. - 117 с.
- Мокиенко А.В. Питъевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение седьмое). Цианобактерии и цианотоксины / А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко // Вода і водоочисні технології. - 2008. - № 3 (27). - С. 22 - 31.
- Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249. - Офіційний вісник України від 06.04.2012. - № 24. - С. 82; стаття 942, код акта 60909/2012.
- Посібник з методів досліджень природних та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі / [Алексеев Н. О., Павлова О. С., Насібуллін Б. А., Ручкіна А. С.]. - Ч. 3. - Одеса: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2002. - 114 с.
- Радченко И.Г. Практическое руководство по сбору и анализу проб морского фитопланктона. Учебно-методическое пособие для студентов биологических специальностей университетов / И.Г. Радченко, В.И. Капков, В.Д. Федоров. - М.: Мордвинцев, 2010. - 60 с.
- Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН № 4630 - 88. - М.: МЗ СССР, 1988. - 69 с.
- Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) // Official Journal L 276, 20.10.2010. - P. 0033 - 0079.

Ковальчук Л.И., Мокиенко А.В., Насібуллін Б.А., Солодова Л.Б., Олешко А.Я., Бахолдина Е.И. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЗДОРОВЫХ КРЫС, КОТОРЫЕ ПОТРЕБЛЯЛИ В КАЧЕСТВЕ ПИТЬЕВОЙ, ВОДУ ОЗ. КАТЛАБУХ

Резюме. Работа посвящена комплексной оценке функциональных изменений в организме здоровых крыс, которые потребляли в качестве питьевой воду оз. Катлабух. Результаты физико-химических и санитарно-химических исследований воды оз. Катлабух свидетельствуют о ее соответствии требованиям ДСТУ 4808:2007 к источникам 2-4 класса качества. Выявлено 2 вида цианобактерий *Merismopedia minima* и *Spirulina laxissima*, которые вызывают "цветение" воды. Установлено, что употребление здоровыми крысами в качестве питьевой воды оз. Катлабух сопровождается компенсаторной активацией перекисного окисления липидов в комбинации с ослаблением системы антиоксидантной защиты; патоморфологическими изменениями: дистрофическими в печени, гипоксическими - в головном мозге, признаками истощения компенсаторной активности - в селезенке. Высказано предположение, что выявленные биологические эффекты являются следствием действия цианотоксинов либо токсичных органомінеральных комплексов. Обоснована целесообразность расширения и продолжения исследований цианобактерий в контекстах их выявления в воде, идентификации цианотоксинов, влияния этих ксенобіотиков на состояние теплокровных животных и человека.

Ключевые слова: вода, озеро Катлабух, химический состав, антропогенные загрязнители, цианобактерии, биологические эффекты, крысы.

Kovalchuck L. I., Mokiienko A. V., Nasibullin B. A., Solodova L. B., Oleshko A. Ya., Baholdina E. I. COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN HEALTHY RATS THAT CONSUMED AS DRINKING WATER THAT OF LAKE KATLABUH

Summary. The work is devoted to a comprehensive assessment of functional changes in healthy rats organism who consumed as

drinking water that of the lake Katlabuh. The results of physico-chemical and sanitary-chemical investigations of the lake Katlabuh water indicate its compliance with the requirements of Ukrainian state standard (DSTU) 4808: 2007 to the sources of 2-4 class quality. 2 species of cyanobacteria *Merismopedia minima* and *Spirulina laxissima*, which cause water bloom have been found. The use of healthy rats as a drinking water that of lake Katlabuh was accompanied by compensatory activation of lipid peroxidation in combination with the weakening of the antioxidant defense system. Pathomorphological changes, e.g. degenerative liver changes, hypoxic changes in brain, signs of compensatory depletion activity in the spleen took place as well. It is suggested that the biological effects identified are a consequence of the action of either cyanotoxins or any toxic organomineral complexes. The expediency of expansion and continued research of cyanobacteria in the contexts of their detection in water, the identification of cyanotoxins, the impact of these xenobiotics on the state of warm-blooded animals and humans has been substantiated.

Key words: water, lake Katlabuh, chemical composition, anthropogenic pollutants, cyanobacteria, biological effects, rats.

Стаття надійшла до редакції 27.11.2014

Ковальчук Ліна Йосипівна - к.мед.н., доцент Одеський національний медичний університет; +38 067 71-82-129; linakovalchuk@i.ua

Мокієнко Андрій Вікторович - д.мед.н., ст.н.с. лабораторія гігієни і екології води ГП Укр НДІ медицини транспорту МОЗ України, г.н.с.; +38 066 121-21-91, +38 063 592-58-21, +38 097 557-27-50; gigenakurort@gmail.com; mokienko56@mail.ru
Насібуллін Борис Абдуллайович - д.мед.н., проф. Державна установа "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України", г.н.с.; +38 0482 30-17-38; niimrik@ukr.net

Солодова Людмила Борисівна - Державна установа "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України" в.о. керівника Українського державного центру стандартизації і контролю якості природних і преформованих засобів; +38 0482 30-17-40; niimrik@ukr.net

Олешко Олексій Якович - к.б.н., с.н.с., Державна установа "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України" с.н.с.; +38 0482 30-17-43; niimrik@ukr.net.

Бахолдіна Олена Іванівна - Державна установа "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України", н.с.; +38 0482 30-17-43; niimrik@ukr.net.

© Кривов'яз С.О.

УДК: 616-071.3:675.1:611.984:612.655/.656

Кривов'яз С.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОСОБЛИВОСТІ ОБХВАТНИХ РОЗМІРІВ ТА ШИРИНИ ДИСТАЛЬНИХ ЕПІФІЗІВ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА МІОПІЮ СІЛЬСЬКИХ ХЛОПЧИКІВ І ДІВЧАТОК ПОДІЛЛЯ

Резюме. В статті описані особливості обхватних розмірів та ширини дистальних епіфізів кінцівок у хворих на міопію сільських хлопчиків і дівчаток Поділля. Встановлено, що обхвати плеча, стегна і гомілки у здорових хлопчиків екто-мезоморфів достовірно більші порівняно із хворими хлопчиками аналогічного соматотипу. Обхват же передпліччя у хворих хлопчиків ектоморфів достовірно більший порівняно із здоровими хлопчиками аналогічного соматотипу. Лише ширина дистального епіфіза плеча у хворих хлопчиків ектоморфів достовірно більша порівняно із здоровими хлопчиками аналогічного соматотипу. Переважна більшість ширин дистальних епіфізів кінцівок у здорових та хворих хлопчиків ектоморфів та у хворих хлопчиків екто-мезоморфів достовірно більші порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння. Серед обхватних розмірів кінцівок, лише обхват передпліччя у здорових і хворих хлопчиків ектоморфів достовірно більший порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння.

Ключові слова: хлопчики, дівчатка, обхватні розміри, ширина дистальних епіфізів кінцівок, міопія.

Вступ

Дослідження вікових особливостей рефракції показує, що саме підлітковий період є найбільш критичним у житті дитини, оскільки збігається із прогресуванням міопії [Лазук, Розенблюм, Кошни, 2003]. Актуальність проблеми короткозорості зумовлена не лише клінічним аспектом, а й соціальним, оскільки, нерідко створюються перешкоди для формування особистості дитини, обмежується вибір професії та виникає інвалідизація у молодому працездатному віці [Аветисов, 2002; Кожанова, 2002].

Класичні дослідження в галузі конституціології

відзначають зв'язок між соматотипом і частотою прояву тих чи інших захворювань. Кореляції між хворобами і конституціональними типами не є і не можуть бути абсолютними, бо конституція - не фатум організму, а внутрішня умова для розвитку хвороб, що мають причини [Никитюк, Корнетов, 1998; Николаєв, 2008а, 2008б; Жвавий, Койносов, Орлов, 2008]. Так, ризик виникнення і фенотипового прояву міопії пов'язується з конституцією і є поліетіологічним. Цілком зрозуміло, що класичний взаємозв'язок між порушенням фізичним розвитком і підвищеним

Таблиця 1. Межі процентильного розмаху антропометричних параметрів у здорових і хворих на міопію хлопчиків і дівчат Поділля.

Показник	Сомато-тип	Хлопчики		p1	Дівчатка		p2	p3	p4
		25-75 percntnl			25-75 percntnl				
		З	Х		З	Х			
Ширина дистального епіфіза плеча	Me	5,6 - 6,0	5,4 - 5,8	>0,05	-	-			
	Ек	5,2 - 5,9	5,4 - 6,2	<0,05	5,0 - 5,5	5,1 - 5,8	>0,05	<0,05	<0,05
	Ек/Me	5,4 - 6,2	5,3 - 5,7	>0,05	-	5,0 - 5,3			<0,05
Ширина дистального епіфіза передпліччя	Me	4,4 - 4,7	4,2 - 4,8	>0,05	-	-			
	Ек	4,3 - 4,8	4,5 - 4,9	>0,05	4,2 - 4,5	4,2 - 4,8	>0,05	<0,05	=0,056
	Ек/Me	4,3 - 4,9	4,3 - 4,8	>0,05	-	4,0 - 4,5			>0,05
Ширина дистального епіфіза стегна	Me	7,9 - 8,8	7,7 - 8,6	>0,05	-	-			
	Ек	8,0 - 8,6	8,1 - 9,0	>0,05	7,4 - 8,2	7,5 - 8,0	>0,05	<0,001	<0,001
	Ек/Me	8,0 - 8,8	7,9 - 8,8	>0,05	-	7,4 - 7,8			<0,05
Ширина дистального епіфіза гомілки	Me	6,2 - 6,7	5,8 - 6,6	>0,05	-	-			
	Ек	5,5 - 6,4	6,0 - 6,6	>0,05	5,5 - 6,0	5,7 - 6,2	>0,05	<0,05	<0,05
	Ек/Me	6,0 - 6,7	5,7 - 6,3	>0,05	-	5,4 - 6,1			>0,05
Обхват плеча	Me	19,5 - 22,0	19,0 - 22,0	>0,05	-	-			
	Ек	18,2 - 20,0	19,0 - 21,0	>0,05	17,5 - 19,0	17,0 - 20,0	>0,05	>0,05	>0,05
	Ек/Me	19,3 - 21,0	17,5 - 19,0	<0,05	-	17,0 - 20,0			>0,05
Обхват передпліччя	Me	19,0 - 20,0	19,0 - 20,0	>0,05	-	-			
	Ек	17,5 - 19,0	18,0 - 21,0	<0,05	17,0 - 18,0	17,0 - 19,0	>0,05	<0,05	<0,05
	Ек/Me	18,0 - 20,0	17,5 - 19,0	>0,05	-	17,0 - 19,5			>0,05
Обхват стегна	Me	37,0 - 41,0	34,0 - 39,0	>0,05	-	-			
	Ек	34,5 - 37,5	35,0 - 40,0	>0,05	34,0 - 37,5	32,0 - 38,0	>0,05	>0,05	>0,05
	Ек/Me	36,0 - 39,8	32,0 - 35,5	<0,01	-	34,0 - 35,0			>0,05
Обхват гомілки	Me	26,5 - 29,0	25,0 - 28,5	>0,05	-	-			
	Ек	24,5 - 27,0	25,0 - 27,0	>0,05	24,5 - 27,0	24,0 - 27,0	>0,05	>0,05	>0,05
	Ек/Me	25,8 - 28,5	23,0 - 26,5	<0,01	-	25,0 - 25,6			>0,05

Примітки: 1. 25,000th-75,000th percntnl - процентильний розмах вибірки; 2. З - здорові та Х - хворі хлопчики і дівчатка; 3. Me - досліджувані з мезоморфним соматотипом; Ек - досліджувані з екоморфним соматотипом; Ек/Me - досліджувані з екто-мезоморфним соматотипом; p1 - достовірність відмінностей між відповідними групами здорових і хворих хлопчиків; p2 - достовірність відмінностей між відповідними групами здорових і хворих дівчаток; p3 - достовірність відмінностей між відповідними групами здорових хлопчиків і дівчаток; p4 - достовірність відмінностей між відповідними групами хворих хлопчиків і дівчаток.

ризиком короткозорості найбільш чітко проявляється при стресорній причині захворювання, але він може бути затушований при інших варіантах етіології [Тарутта, 2006; Должич, Пыльцина, 2008].

Численні дослідження показують, що якісні та кількісні характеристики здоров'я органу зору повинні носити територіальний, етнічний і віковий характер і мають співставлятися між здоровими і хворими досліджуваними різних соматотипів [Аветисов, 2002; Богачук, Гунас, Салдан, 2000; Пыльцина, 2007; Святковская, Святковская, 2013; Gray, Gray, 2008].

На сьогоднішній день інформація про стан гостроти зору в залежності від індивідуально-типологічних характеристик та етнічної приналежності відсут-

ня, що і послужило підставою для нашого дослідження.

Метою дослідження було встановлення особливостей обхватних розмірів та ширини дистальних епіфізів кінцівок у хворих на міопію сільських хлопчиків і дівчаток Поділля.

Матеріали та методи

Із банку даних науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова взяті первинні антропометричні і соматотипологічні показники практично здорових і хворих на міопію дівчаток та хлопчиків періоду другого дитинства (63 здорових і 46 хворих на міопію хлопчиків

віком від 9 до 12 років та 54 здорових і 49 хворих на міопію дівчаток віком від 9 до 11 років), які у третьому поколінні проживали у сільській місцевості на території Подільського регіону України. Середній вік у відповідних групах дітей складав: здорові хлопчики - $10,05 \pm 0,17$, хворі на міопію хлопчики - $10,13 \pm 0,22$ ($p > 0,05$); здорові дівчатка - $9,333 \pm 0,142$, хворі на міопію дівчатка - $9,592 \pm 0,151$ ($p > 0,05$).

Антропометричне обстеження підлітків було проведено згідно зі схемою В.В.Бунака [1941]; визначення соматотипу за методикою J. Carter і V. Heath [Carter, 2003].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного програмного пакету "Statistica 6.1" з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Обговорення

Обхватні розміри та ширина дистальних епіфізів кінцівок (межі процентильного розмаху) у здорових і хворих на міопію хлопчиків і дівчат Поділля представлені в таблиці 1.

Встановлено, що ширина дистального епіфіза плеча у хворих хлопчиків ектоморфів достовірно ($p < 0,05$) більша порівняно із здоровими хлопчиками аналогічного соматотипу. Зазначений показник у здорових або хворих хлопчиків ектоморфів та у хворих хлопчиків екто-мезоморфів достовірно ($p < 0,05$) більший порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння.

Ширина дистального епіфіза передпліччя у здорових або хворих хлопчиків ектоморфів достовірно ($p < 0,05$) більша та має значну тенденцію ($p = 0,056$) до більших значень порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння.

Ширина дистального епіфіза стегна у здорових або хворих хлопчиків ектоморфів та у хворих хлопчиків екто-мезоморфів достовірно ($p < 0,05-0,001$) більша порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння.

Ширина дистального епіфіза гомілки у здорових або хворих хлопчиків ектоморфів достовірно ($p < 0,05$) більша порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння.

Обхват плеча у здорових хлопчиків екто-мезоморфів достовірно ($p < 0,05$) більший порівняно із хворими хлопчиками аналогічного соматотипу.

Обхват передпліччя у хворих хлопчиків ектоморфів достовірно ($p < 0,05$) більший порівняно із здоровими хлопчиками аналогічного соматотипу. Зазначений

розмір у здорових або хворих хлопчиків ектоморфів достовірно ($p < 0,05$) більший порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння.

Обхват стегна і гомілки у здорових хлопчиків екто-мезоморфів достовірно ($p < 0,01$) більший порівняно із хворими хлопчиками аналогічного соматотипу.

Таким чином, встановлено, що обхвати плеча, стегна і гомілки у здорових хлопчиків екто-мезоморфів достовірно більші порівняно із хворими хлопчиками аналогічного соматотипу. Обхват же передпліччя у хворих хлопчиків ектоморфів достовірно більший порівняно із здоровими хлопчиками аналогічного соматотипу. Лише ширина дистального епіфіза плеча у хворих хлопчиків ектоморфів достовірно більша порівняно із здоровими хлопчиками аналогічного соматотипу. Переважна більшість ширин дистальних епіфізів кінцівок у здорових та хворих хлопчиків ектоморфів та у хворих хлопчиків екто-мезоморфів достовірно більші порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння. Лише обхват передпліччя у здорових і хворих хлопчиків ектоморфів достовірно більший порівняно із дівчатами аналогічних груп порівняння.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. В більшості випадків у здорових хлопчиків екто-мезоморфів обхватні розміри достовірно більші порівняно із хворими хлопчиками аналогічного соматотипу.

2. Обхват передпліччя та ширина дистального епіфіза плеча у хворих хлопчиків ектоморфів достовірно більші порівняно із здоровими хлопчиками аналогічного соматотипу.

3. Спостерігаються більші значення ширин дистальних епіфізів у хлопчиків (здорові та хворі ектоморфи та хворі екто-мезоморфи) та обхвату передпліччя (здорові та хворі ектоморфи) порівняно із дівчатками аналогічних груп порівняння.

Перспективним є подальше дослідження стану гостроти зору у взаємозв'язку з антропометричними параметрами, які, власне, є показниками фізичного статусу, що може бути використане фахівцями практичної охорони здоров'я для розробки профілактичних заходів, спрямованих на зміцнення здоров'я підлітків та прогнозування стану гостроти зору підлітків для спортивного та професійного відбору, а також ступеня придатності до служби в армії.

Література

Аветисов Э.С. Близорукость / Э.С. Аветисов. - М., Медицина, 2002. - 154 с.
 Богачук О.П. Особливості соматотипу та компонентного складу маси тіла у хворих міопією сільських дівчаток і хлопчиків / О.П. Богачук, І.В.

Гунас, І.Р. Салдан // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2000. - Т. 4, № 2. - С. 385-387.
 Бунак В.В. Антропометрия: практический курс / В.В. Бунак. - М.: Учпедгиз, 1941. - 368 с.

Должич Г.И. О взаимосвязи клинического течения близорукости с особенностями физического развития детей и подростков / Г.И. Должич, Н.Ю. Пильцина // Вестник офтальмологии. - 2008. - № 5. - С. 50-52.
 Жвавый Н.Ф. Медицинская антрополо-

- гия - наука о человеке / Н.Ф. Жва-
вый, П.Г. Койносов, С.А. Орлов //
Морфология. - 2008. - Т. 133, №3. -
С. 42-43.
- Кожанова М.И. Анализ взаимосвязи па-
тологии органа зрения с психосомати-
ческим состоянием и профилак-
тика прогрессирования близоручко-
сти у подростков: автореф. дисс... -
канд. мед. наук / М.И. Кожанова. -
Москва, 2002. - 23 с.
- Лазук А.В. Аккомодация в молодом воз-
расте - Норма и патология / А.В. Ла-
зук, Ю.З. Розенблюм, И.Н. Кошни /
Вестник Российской Академии
наук. - 2003. - № 5. - С. 10-15.
- Никитюк Б.А. Интегративная биомеди-
цинская антропология / Б.А. Ники-
тюк, Н.А. Корнетов. - Томск: Изд.
Томск. ун-та., 1998. - 180 с.
- Николаев В.Г. Изменчивость морфо-
функционального статуса человека
в отечественной биомедицинской
антропологии (сообщ. 1) / В.Т. Ни-
колаев // Сиб. мед. обозрение. -
2008. - № 3. - С. 49-52. (а)
- Николаев В.Г. Изменчивость морфофунк-
ционального статуса человека в
отечественной биомедицинской
антропологии (сообщ. 2) / В.Т. Ни-
колаев // Сиб. мед. обозрение. -
2008. - № 6. - С. 52-55. (б)
- Пыльцина Н.Ю. О взаимосвязи клини-
ческого течения близоручкости с ана-
томическим соматотипом у детей
и подростков: автореф. канд. мед.
наук / Н.Ю. Пыльцина. - Москва,
2007. - 22 с.
- Святковская Е.Ю. О некоторых показате-
лях физического развития детей
в связи с функциональными осо-
бенностями органа зрения / Е.Ю.
Святковская, Т.Я. Святковская //
Вестник ОГУ. - 2013. - № 4 (153). -
С. 225-227.
- Тарутта Е.Т. Возможности профилак-
тики прогрессирующей и осложненной
миопии в свете современных зна-
ний о её патогенезе / Е.Т. Тарутта /
Вестник офтальмол. - 2006. - №
1. - С. 43-46.
- Gray G.E. Anthropometric measurments
and their interpretation: Principles,
practice and problems / G.E. Gray,
Z.K. Gray // J. Amer. Diet Assoc. -
2008. - Vol. 77, № 5. - P. 534-539.
- Carter J. The Heath-Carter antropometric
somatotype. Instruction manual /
Carter J. [revised by J.E.L. Carter]. -
Department of Exercise and
Nutritional Sciences San Diego State
University. CA. U.S.A., March 2003.
- 26 p.

Кривовяз С.А.**ОСОБЕННОСТИ ОБХВАТНЫХ РАЗМЕРОВ И ШИРИНЫ ДИСТАЛЬНЫХ ЭПИФИЗОВ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ МИОПИЕЙ СЕЛЬСКИХ МАЛЬЧИКОВ И ДЕВОЧЕК ПОДОЛЛЯ**

Резюме. В статье описаны особенности обхватных размеров и ширины дистальных эпифизов конечностей у больных миопией сельских мальчиков и девочек Подолья. Установлено, что обхваты плеча, бедра и голени у здоровых мальчиков экто-мезоморфов достоверно больше по сравнению с больными мальчиками аналогичного соматотипа. Обхват же предплечья у больных мальчиков эктоморфов достоверно больше по сравнению со здоровыми мальчиками аналогичного соматотипа. Подавляющее большинство ширин дистальных эпифизов конечностей у здоровых и больных мальчиков эктоморфов и у больных мальчиков экто-мезоморфов достоверно больше по сравнению с девушками аналогичных групп сравнения. Среди обхватных размеров конечностей, только обхват предплечья у здоровых и больных мальчиков эктоморфов достоверно больше по сравнению с девушками аналогичных групп сравнения.

Ключевые слова: мальчики, девочки, обхватные размеры, ширина дистальных эпифизов конечностей, миопия.

Kryvovyz S.O.**FEATURES OF COVERING SIZES AND WIDTH OF DISTAL EPIPHYSIS EXTREMITIES IN PATIENTS WITH MYOPIA RURAL BOYS AND GIRLS FROM PODILLYA**

Summary. The article describes the features covering size and width of distal epiphysis of the extremities in patients with myopia rural boys and girls from Podillya. Established that girth shoulder, hip and leg in healthy boys ecto-mesomorph significantly higher compared with patients of similar somatotype boys. The circumference of forearm in patients ectomorphes boys was significantly greater compared to healthy boys of similar somatotype. Only the width of distal epiphysis shoulder in patients boys ectomorphes significantly greater compared to healthy boys of similar somatotype. The vast majority of distal epiphysis width of the extremities in healthy and sick boys ectomorphes and patients ecto-mesomorph boys was significantly higher compared with girls of similar comparison groups. Among covering size of limbs only girth forearms of healthy and sick boys ectomorphes significantly greater compared with girls of similar comparison groups.

Key Words: boys, girls, covering size, width of distal epiphysis limbs, myopia.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Кривов'яз Сергій Олександрович - к.мед.н., доцент кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 722-80-48; ophthalm@i.ua

© Гунас И.В., Черкасов В.Г., Ковальчук А.И., Дзевульская И.В., Черкасов Э.В., Маликов А.В., Титаренко В.Н., Лахтадыр Т.В., Маткивская Р.М.

УДК: 611.814.3:611-018]:616-001.17-092.4-08

Гунас И.В., Черкасов В.Г., Ковальчук А.И.*, Дзевульская И.В.*, Черкасов Э.В.*, Маликов А.В.*, Титаренко В.Н.*, Лахтадыр Т.В.*, Маткивская Р.М.**

Международная академия интегративной антропологии (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018); *Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца (бул. Т. Шевченко, 13, г. Киев, Украина, 01601)

РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В МОРФОГЕНЕЗЕ ИЗМЕНЕНИЙ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ПРИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Резюме. В статье приведены данные об эндогенной интоксикации, а также о структурных особенностях компенсации в аденогипофизе, тимусе, надпочечнике, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки при экспериментальной ожоговой болезни у крыс и ее лечении комбинированными гиперосмолярными растворами. Установлено, что гиперосмолярные растворы при внутривенном введении действуют как цитопротекторы.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, эндогенная интоксикация, внутренние органы, структурные особенности, электронная микроскопия.

Вступление

Термические поражения до настоящего времени являются наиболее сложной и до конца не решенной проблемой клинической медицины [Козинец и др., 2008]. Общеизвестно, что последовательное поражение внутренних органов и нарушение функции системы естественной детоксикации является конечной клинической стадией метаболического ответа на ожоговую травму, а эндогенная интоксикация становится ведущим патологическим фактором ожоговой болезни [Keck et al., 2009; Shupp et al., 2010]. В этих условиях одним из мощнейших методов детоксикации организма является инфузионная терапия [Козинец и др., 2008], которая базируется на целенаправленном воздействии органических и неорганических трансфузионных средств на структуру и функции внутренних органов, а также на морфологический состав и физиологические свойства крови [Гунас и др., 2012; Дзевульская и др., 2014; Ковальчук и др., 2014].

Целью работы было выявление взаимозависимости уровня эндогенной интоксикации и структурных особенностей компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни комбинированными гиперосмолярными растворами (HAES-LX-5% и лактопротеином с сорбитолом).

Материалы и методы

Экспериментальное исследование морфологических изменений в аденогипофизе, тимусе, надпочечнике, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки при ожоговой болезни (через 1, 3, 7, 14, 21, 30 суток после ожоговой травмы) и при условии действия инфузионных коллоидно-гиперосмолярных препаратов дезинтоксикационного, реологического, энергетического, протившокового действия HAES-LX-5% и лактопротеина с сорбитолом было выполнено на 90 крысах-самцах линии Вистар

массой 155-160 грамм.

Содержание и манипуляции с животными проводили в соответствии с "Общими этическими принципами экспериментов на животных", принятыми Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001), также руководствовались рекомендациями "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей" (Страсбург, 1985) и положениями "Правил к клинической оценке безопасности фармакологических средств (GLP)".

Животные были разделены на 7 групп: I - интактные животные; II, III, IV - крысы без термической травмы, которым проводилась отдельная инфузия: а) 0,9% раствора NaCl; б) HAES-LX-5%; в) лактопротеина с сорбитолом - соответственно в дозе 10 мл/кг; V, VI, VII - животные с ожогом, которым по аналогичной схеме и в таком же дозовом режиме проводили отдельное введение исследуемых веществ.

Ожог (после соответствующей премедикации) вызывали путем прикладывания к боковым поверхностям туловища животных четырех медных пластинок (по две пластинки с каждой стороны), которые предварительно держали в течение 6 мин. в воде с постоянной температурой 100 °С. Общая площадь ожога у крыс, отмеченной массы, составляла 21-23% при экспозиции 10 сек., что являлось достаточным для формирования ожога II степени - поверхностного ожога кожи и развития шокового состояния средней степени тяжести.

Исследуемые растворы вводили внутривенно в течение 5-6 мин. в дозе 10 мл/кг массы тела. Инфузию проводили в нижнюю полую вену, для чего выполняли ее катетеризацию в асептических условиях через бедренную вену. Катетер, установленный в бедренной вене, подшивали под кожу. Его просвет по всей длине заполняли титрованным раствором гепарина (0,1 мл гепарина на 10 мл 0,9% раствора NaCl)

после каждого введения веществ. Первое введение растворов осуществляли через 1 час после моделирования патологического состояния, следующие инфузии выполняли ежедневно на протяжении 7 суток.

В связи с тем, что данное исследование посвящено структурным механизмам цитопротекции при ожоговой болезни, группу контроля с чистым ожогом кожи без лечения (когда летальность животных, по определению, является максимальной) мы не использовали. Для контроля лечебного действия гипертонических растворов мы выбрали группу животных, которые на фоне ожога кожи получали 0,9 % раствор NaCl.

В группе животных с ожоговой травмой кожи, которым вводили 0,9 % раствор NaCl, выявлено прогрессирующее увеличение показателя летальности от 5 % через 1 сутки до 11 % в промежутке от 4 до 7 суток со следующим постепенным уменьшением величины данного показателя до 3 % в промежутке от 22 до 30 суток после ожога кожи. Общий показатель летальности в группе крыс-самцов, которым после ожога кожи вводили 0,9 % раствор NaCl, составил 43,5 %. Отдельная лечебная курсовая терапия крыс с ожоговой травмой кожи раствором HAES-LX-5 %, подобно такой лактопротеином с сорбитолом, существенно препятствовала гибели животных на протяжении всего наблюдения.

Забор материала проводился под наркозом. У животных после декапитации производили вскрытие полости черепа, брюшной и грудной полостей и вырезали с помощью лезвия небольшие кусочки исследуемых органов. Материал для морфологических исследований обрабатывали по общепринятой методике.

Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме "LKB", изучали и фотографировали на электронном микроскопе ПЕМ-125К. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым и метиленовым синим, изучали и фотографировали с помощью микроскопа Olympus BX51.

Эксперимент был осуществлен на базе Научно-исследовательского центра Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Электронномикроскопическое исследование выполнено на базе отдела электронной микроскопии (научный руководитель - профессор Л.А. Стеченко) Института проблем патологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца.

Результаты. Обсуждение

В аденогипофизе, тимусе, надпочечнике, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки крыс с ожоговой травмой кожи, которым вводили 0,9% раствор NaCl, наиболее характерным общим проявлением патоморфологических изменений была альтерация функционально разных клеток органов и

стенок сосудов гемомикроциркуляторного русла, появление точечных кровоизлияний, развитие выраженного межклеточного и паравазального отёков.

Причина кровоизлияний и отеков являются обратимые и необратимые морфологические изменения стенки кровеносных капилляров и венул. Морфологические проявления обратимых патологических изменений сосудистой стенки в данном случае весьма разнообразны. Это и нарушение характера эндо- и трансцитоза, и изменения гидратации цитоплазмы и базальной мембраны, и субмикроскопические повреждения органелл, и даже частичная десквамация эндотелиальных клеток вследствие нарушения взаимосвязи их между собой и с подлежащим субстратом. Конечным необратимым этапом подобных нарушений является тотальное или субтотальное нарушение целостности сосудистой стенки (рис. 1).

Есть основания полагать, что гиперфункция, дистрофические процессы, явления альтерации клеток, а также действие образующихся при ожоговой болезни эндотоксинов и продуктов нарушенного метаболизма [Афанасьева и др., 2007; Гунас и др., 2012; Kesk et al., 2009; Shupp et al., 2010] изменяют морфо-функциональное состояние эндотелиального монослоя в широком диапазоне - от нарушения комплементарности цитолеммы смежных клеток до диссоциации вещества макромолекулярных фильтров, заполняющих межклеточную щель, вплоть до их полного разрушения с образованием свободных каналов - течей или локусов утечки.

В предыдущих исследованиях [Гунас и др., 2012] нами было показано, что использование лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5% в первые 7 суток эксперимента приводит к статистически значимому уменьшению уровня молекул средней массы в крови крыс без ожога кожи, а лейкоцитарный индекс интоксикации у животных данных групп практически не отличался от крыс, которые получали изотонический раствор. Наиболее высокие уровни интоксикации (показатели как молекул средней массы, так и лейкоцитарного индекса интоксикации) у крыс после ожога кожи, которые получали изотонический раствор, установлены через 3 и 7 суток от начала эксперимента. Использование лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5% приводит к статистически значимому снижению уровня эндогенной интоксикации (как молекул средней массы, так и лейкоцитарного индекса интоксикации), в сравнении с крысами, которые получали после ожога кожи изотонический раствор, начиная с 3 суток и до конца эксперимента. Только через 30 суток после ожога кожи у крыс, которым вводили лактопротеин с сорбитолом и HAES-LX-5% лейкоцитарный индекс интоксикации статистически значимо не отличался от показателей у крыс без ожога.

Нами установлено, что адаптационная перестройка цитолеммы эндотелиоцитов кровеносных капил-

ляров и венул при ожоговой болезни проявляется усилением микроклазматоза, когда на люминальной поверхности эндотелиоцитов формируются многочисленные ворсинкоподобные экструзии, отшнуровывающиеся в просвет сосуда и, по-видимому, позволяющие клетке освобождаться от ненужного ей поврежденного материала [Aird, 2005]. Следует отметить, что микроклазматоз часто сочетается с заметным снижением электронной плотности цитоплазматического матрикса без существенного увеличения объема клетки, что свидетельствует о значительных потерях клеточного вещества. Помимо этого, активному микроклазматозу обычно сопутствует дилатация межэндотелиальных стыков, снижение интенсивности процессов эндо- и экзоцитоза, а также энергозатратного трансэндотелиального массопереноса веществ посредством микропиноцитозных везикул.

Выявленная нами при ожоговой болезни широкая вариация степени дилатации межэндотелиальных стыков в стенке кровеносных капилляров и венул изученных органов приводит к ряду неблагоприятных последствий. В результате дилатации происходит трансформирование межэндотелиальных стыков из контролируемых клеткой путей транспорта макромолекулярных субстанций по градиенту гемато-тканевого давления в сквозные каналы с нелимитированной проходимостью, по своим пропускным способностям значительно превосходящим транспорт посредством микропиноцитозных везикул [Aird, 2005]. В связи с этим, открывается практически свободный путь для поступления в орган любых грубодисперсных компонентов плазмы, включая эндотоксины (инициирующие и поддерживающие развитие синдрома полиорганной недостаточности при ожоговой болезни). В участках, где области истончения эндотелиальной выстилки и дилатации межэндотелиальных стыков совпадают с локусами лизиса базальной мембраны, формируются сквозные трансмуральные дефекты. Описанные трансмуральные дефекты вместе с прилегающими и расширенными (в результате развития отека) межклеточными пространствами являются местами "протекания" и внутриорганного "проникновения" плазмы и клеток крови, которые приводят к прогрессированию отека и кровоизлияний.

В целом описанные нами выше реактивные и деструктивные изменения эндотелия кровеносных капилляров внутренних органов напоминают таковые при синдроме системного воспалительного ответа. Согласно распространенной точке зрения [Межирова и др., 2011] синдром системного воспалительного ответа - это мультисиндромный, фазовоспецифический патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и

микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. Ожоговая рана при нарушении микроциркуляции сама способствует выбросу в системный кровоток цитокинов и этим обуславливает синдром системного воспалительного ответа [Афанасьева и др., 2007], поддерживая синдром эндогенной интоксикации. Генерализованная активация эндотелия является ключевым патологическим фактором развития синдрома системного воспалительного ответа [Межирова и др., 2011] и обеспечивает его полиорганный характер. В формировании характера полиорганных расстройств участвует весь организм. Именно он определяет неспецифическую реакцию направленную на восстановление гомеостаза и названую Г. Селье адаптационным синдромом, в основе которого лежит выброс из клеток про- и противовоспалительных медиаторов [Меерсон, 1993].

У крыс с ожоговой травмой, которым по схеме эксперимента были введены гиперосмолярные растворы (VI и VII группы животных), в аденогипофизе, тимусе, надпочечнике, почке и групповых лимфоидных узелках подвздошной кишки не выявлены существенные повреждения стенки кровеносных сосудов и кровоизлияния, а также, соответственно, не зарегистрированы структурные признаки паравазального и межклеточного отека. Это свидетельствует об ангиопротекторных свойствах примененных комбинированных гиперосмолярных растворов, которые при условии применения лактопротеина с сорбитолом связаны с достаточно специфическим мембранопластическим действием этого препарата.

Уже через 3 суток в изученных органах животных с ожоговой травмой, которым был введен лактопротеин с сорбитолом (VII экспериментальная группа) в просвете некоторых кровеносных капилляров и ве-

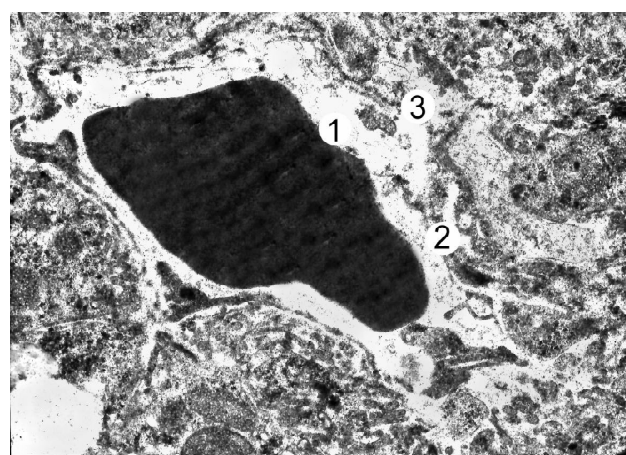


Рис. 1. Нарушение целостности стенки кровеносного капилляра пучковой зоны надпочечника крысы через 21 сутки развития ожоговой болезни при условии введения 0,9 % раствора NaCl. 1 - эритроцит в просвете капилляра; 2 - поврежденная цитоплазма эндотелиоцита; 3 - разрушенная базальная мембрана. Ув. 12000.

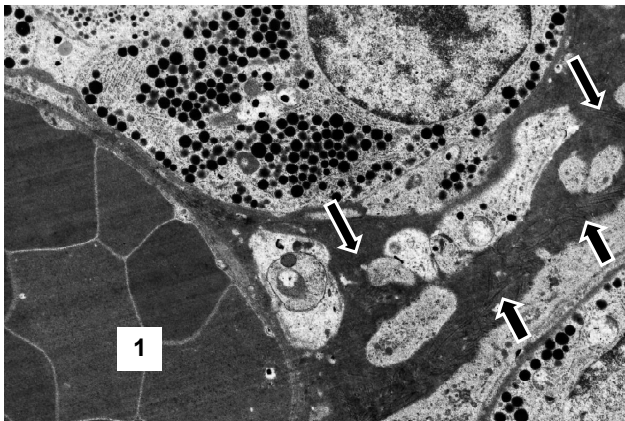


Рис. 2. Электронноплотное "проникновение" (отмечено стрелочками) в межклеточном интерстициальном матриксе аденогипофиза крысы через 3 суток развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. 1 - эритроциты в просвете кровеносного капилляра. Ув. 9800.

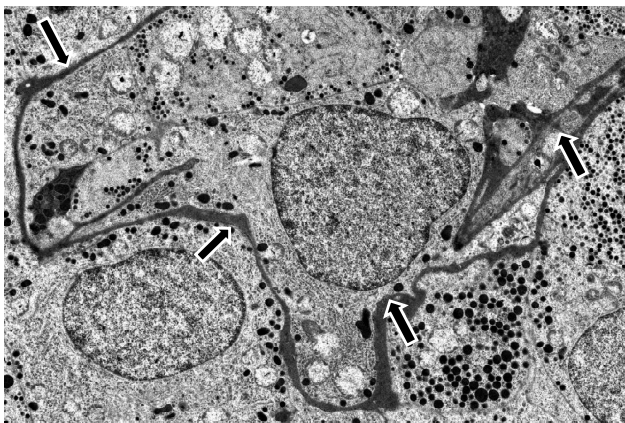


Рис. 3. Специфический внутриорганный мембраноподобный комплекс (отмечен стрелочками) в аденогипофизе крысы через 14 суток развития ожоговой болезни при условии введения лактопротеина с сорбитолом. Ув. 8600.

нул выявлено аморфное электронноплотное содержимое, которое обычно распределяется вдоль люминального контура эндотелиоцитов (формируя соответствующую его конфигурации электронноплотную кайму) и проникает за его пределы в межклеточный интерстициальный матрикс через "протекания" и "проникновения" (рис. 2).

В зонах "проникновений" описанный электронноплотный материал может визуальнo быть гомогенным и аморфным или гетероморфным (состоять из неодинаково распределенных в аморфном матриксе мелких фибрилл и гранул, которые являются наноразмерными структурами: от 1 до 100 нм). Вероятно, такие его структурные трансформации обусловлены процессом самосборки (определяемым особенностями его физико-химических свойств), а также связаны с активностью эндотелиоцитов и паравазальных клеток. Результатом совместной деятельности эндотелиоцитов и паравазальных клеток органов является формирование специфических внутриорган-

ных мембраноподобных структур у животных только и исключительно VII экспериментальной группы.

Следует особо отметить, что в отдельных участках паренхимы органов мембраноподобные структуры отсутствуют, а в других имеют причудливую геометрическую форму (располагаясь между отростками клеток повторяют их конфигурацию) и представлены отдельными фрагментами. Можно предположить, что описанные мембраноподобные структуры образуют непрерывный комплекс, степень распространения, форма и размеры фрагментов которого определяются соответствующими параметрами расширенных межклеточных щелей (появившихся в результате развития и распространения межклеточного отека). Таким образом, сформированный (единый и целостный?) мембраноподобный комплекс становится важной (изменяющей citoархитектонику), перманентной (но моделируемой) структурой органов, которая, однако, характеризуется локальностью (мозаичностью) распределения своих участков в паренхиме (рис. 3).

Условия проведенного эксперимента таковы, что мы имеем возможность оценить: 1) степень альтерации (или, точнее, степень утраты барьерной функции) стенок кровеносных капилляров и венул (по наличию "протеканий"); 2) степень развития и распространения межклеточного отека (по наличию "проникновений"); 3) и то и другое суммарно (но приблизительно) по степени развития мембраноподобного комплекса. Весьма распространено мнение [Меерсон, 1993; Ушакова, 2004] о том, что понятие о приспособительных реакциях шире понятия о реакциях компенсаторных. Под первыми принято понимать любые проявления адаптации организма в среде, тогда как под вторыми - только те из них, которые обуславливают восстановление гомеостаза после гибели части того или иного органа. Не всегда, однако, бывает достаточно просто и легко дифференцировать оба эти понятия, и поэтому чаще пользуются обобщающим термином "компенсаторно-приспособительные реакции". В проведенном исследовании в VII группе (у животных с ожогом, которым вводили лактопротеин с сорбитолом) при морфологическом изучении внутренних органов удалось более точно дифференцировать эти два понятия и рассматривать в качестве компенсаторных все те реакции, которые были связаны с формированием мембраноподобного комплекса.

Что касается выявленных нами морфологических изменений функционально различных клеток паренхимы изученных органов, то, в целом, можно заключить, что множественные импульсы, получаемые при ожоговой болезни клеткой через сигнал-трансдукторную систему [Keck et al., 2009], стимулируют её различные структурно-функциональные компоненты, активизируя как пластические процессы, так и факторы внутриклеточного катаболизма. В первом случае мор-

фологически этому соответствует усложнение контуров нуклеолеммы и дилатация её пор, относительно равномерное распределение мелкопетлистого эухроматина в умеренно просветленной нуклеоплазме; во втором - его грубоглыбчатая конденсация в малоактивный гетерохроматин, гидратация и пузырьковидная трансформация ядра, либо явления кариопикноза, и его фрагментация (при далеко зашедших явлениях альтерационных изменений клетки и её апоптозной дегенерации).

Всестороннее изучение закономерностей внутриклеточной репаративной регенерации при ожоговой болезни - сроков её развертывания и завершения, морфологических характеристик этого процесса, критериев обратимых и необратимых изменений и др. - показало, что в одноименных органеллах различных клеток изученных органов она протекает стереотипно.

Деструктивные изменения чаще всего наслаиваются на отчетливо выраженные признаки предшествовавшей адаптационной перестройки клетки: гипертрофию и гиперплазию органелл, заполняющих расширенную околядерную зону и образующих более или менее значительные скопления в периферических отделах клетки. При этом, рядом располагаются полиморфные, необычно крупные митохондрии и мелкие гипоплазированные органеллы, а их единичные короткие кристы, погруженные в утрачивающий электроннооптическую плотность матрикс, подвергаются фрагментации и гомогенизации.

Типичные для синдрома системного воспалительного ответа тяжелые необратимые изменения в клетке приводят к её гибели путём некроза (характерен для клеток изученных органов животных с ожогом, получивших инфузию 0,9 % раствора NaCl) или апоптоза (характерного для животных с ожогом, получивших HAES-LX-5 % и лактопротеин с сорбитолом). При некрозе клеток мы наблюдали нарушение целостности мембран, изменение ядра (пикноз, рексис, лизис), цитоплазмы (отёк), разрушение клетки. Апоптоз обычно характеризуют [Kroemer et al., 2009] как особую форму гибели клетки, отличную от некроза по морфологическим, биохимическим, молекулярно-генетическим и другим признакам. При апоптозе клеток мы наблюдали конденсацию хроматина и цитоплазмы, уменьшение объема клетки (сморщивание), образование пузырьков из плазмолеммы, фрагментацию клетки, формирование апоптозных телец и их, столь характерный для нормы, фагоцитоз.

Приведенные данные свидетельствуют, что комбинированные гиперосмолярные растворы при внутривенном введении тормозят развитие системного воспалительного ответа (предотвращают некроз клеток, а единичные необратимо поврежденные клетки элиминируются путем апоптоза). Примечательно, что степень дегенерации апоптозных телец в межклеточных пространствах, заполненных электронноплотным

веществом, разная. По-видимому, часть деградированного материала разрушенных апоптозных телец интегрируется в предсуществующие мембраноподобные структуры, формируя их расширенные участки (материал которых на электронограммах выглядит гетероморфным и гетерогенным).

Нами установлена зависимость уровня эндогенной интоксикации при ожоговой болезни от степени сохранности (а также укрепления и структурной трансформации) гистогематических барьеров в изученных органах с формированием (в случае применения лактопротеина с сорбитолом) специфических внутриорганных мембраноподобных структур. В целом полученные данные позволяют связать синдром эндогенной интоксикации как сложный комплекс тяжелых клинических проявлений [Афанасьева и др., 2007] с несостоятельностью барьерных систем как компонента системы детоксикации, что определяет уровень клеточной смерти во внутренних органах и формирует синдром полиорганной недостаточности, которая, в свою очередь, усугубляет эндотоксемию. Образуется порочный круг, разрыв которого возможен лишь в случае существенного функционального напряжения и перестройки citoархитектоники органов.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что использование гиперосмолярных растворов HAES-LX-5 % и лактопротеина с сорбитолом является методом эффективного предупреждения раннего и тяжелого развития эндогенной интоксикации при термической травме кожи (при этом изученная нами в эксперименте летальность обожженных остается определяющим показателем работы системы детоксикации в целостном организме и возможности благоприятного исхода). Применение HAES-LX-5 % и лактопротеина с сорбитолом позволяет обеспечить оптимальное функционирование гистогематических барьеров и предотвращает массовую гибель клеточных структур поврежденных тканей.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Проявлением патоморфологических изменений во внутренних органах при термической травме кожи и развившейся ожоговой болезни является альтерация их гистогематических барьеров, что инициирует и усугубляет эндогенную интоксикацию.

2. Развитие отека и кровоизлияний, а также образование сквозных трансмуральных дефектов ("протеканий") в стенке кровеносных капилляров и некоторых венул и соответствующих внутриорганных межклеточных расширений ("проникновений") является структурным эквивалентом альтерации гистогематических барьеров во внутренних органах при ожоговой болезни

3. Применение лактопротеина с сорбитолом позволило четко визуализировать характерные для ожо-

говой болезни "протекания" и "проникновения" во внутренних органах и оценить в качестве компенсаторных все те структурные преобразования, которые были связаны с формированием во внутренних органах "мембраноподобного комплекса".

4. Использование гиперосмолярных растворов HAES-LX-5 % и лактопротеина с сорбитолом является методом эффективного предупреждения раннего и тяжелого развития эндогенной интоксикации при термической травме кожи. Применение HAES-LX-5 % и

лактопротеина с сорбитолом позволяет обеспечить оптимальное функционирование гистогематических барьеров и предотвращает массовую гибель клеточных структур поврежденных тканей.

Перспектива дальнейших исследований в данном направлении заключается в изучении изолированного действия каждого компонента лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5% на структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при экспериментальной ожоговой травме.

Список литературы

- Афанасьева А.Н. Синдром эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А.Н. Афанасьева, И.Н. Одинцова, В.В. Удут // *Анестезиология и реанимация* - 2007. - № 4 - С. 67-71.
- Динаміка змін ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня, площею 21-23 % поверхні тіла та її корекція інфузійними розчинами лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% / І.В. Гунас, Б.О. Кондрацький, І.К. Нурметова [та ін.] // *Український морфологічний альманах*. - 2012. - Т. 10, №4. - С. 29-34.
- Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф.З. Меерсон. - М.: Дело, 1993. - 138 с.
- Межирова Н.М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н.М. Межирова, В.В. Данилова, С.С. Овчаренко // *Медицина неотложных состояний*. - 2011. - №1-2. - С.32-39.
- Механізми структурної трансформації гистогематичних бар'єрів органів нейроімуноендокринної системи за умов інфузійної терапії опікової хвороби / О.І. Ковальчук, І.В. Дзевульська, Е.В. Черкасов [та ін.] // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. - 2014. - Т. 13, №2. - С. 69-74.
- Морфологическая характеристика гистогематических барьеров в органах нейроиммуноэндокринной системы при инфузионной терапии ожоговой болезни комбинированными гиперосмолярными растворами / И.В. Дзевульская, И.В. Гунас, Э.В. Черкасов [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа*. - 2014. - №2 (10). - С. 113-124.
- Опікова хвороба та її наслідки / Г.П. Козинець, С.В. Слесаренко, О.М. Со
- рокіна [та ін.] // *Дніпропетровськ: Преса України*, 2008. - 224 с.
- Ушакова Т.А. Роль изучения процесса адаптации на ожоговую травму / Т.А. Ушакова // *Комбустиология*. - 2004. - № 18-19. - С. 29-37.
- A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression / G. Shupp, T. Nasabzadeh, D. Posenthal [et al.] // *J. Burn Care Res*. - 2010. - Vol. 31 (6). - P. 849-873.
- Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium / W.C. Aird // *Thromb. Hemost.* - 2005. - Vol. 3, № 7. - P. 1392-1406.
- Classification of cell death: recommendation of the Nomenclature Committee on Cell Death / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et al.] // *Cell Death Differ.* - 2009. - Vol. 16. - P. 1-3.
- Keck M. Pathophysiology of burns / M. Keck, D. Yudson, L.P. Kamolz // *Wien Med. Wochenschr.* - 2009. - Vol. 159. - P. 327-336.

Гунас І.В., Черкасов В.Г., Ковальчук О.І., Дзевульська І.В., Черкасов Е.В., Маліков О.В., Титаренко В.М., Лахтадыр Т.В., Матківська Р.М.

РОЛЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В МОРФОГЕНЕЗІ ЗМІН У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ ПРИ ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Резюме. У статті наведені дані щодо ендогенної інтоксикації та структурних особливостей компенсації в аденогіпофізі, тимусі, наднирковій залозі, нирці та скупчених лімфоїдних вузликах клубової кишки упродовж експериментальної опікової хвороби у щурів та її лікування комбінованими гіперосмолярними розчинами. Гіперосмолярні розчини, що були введені внутрішньовенно, виявили цитопротекторні властивості.

Ключові слова: опікова хвороба, ендогенна інтоксикація, внутрішні органи, структурні особливості, електронна мікроскопія.

Gunas I.V., Cherkasov V.G., Kovalchuk O.I., Dzevulska I.V., Cherkasov E.V., Malikov O.V., Tytarenko V.M., Lachtadyr T.V., Matkivska R.M.

ROLE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN MORPHOGENESIS OF FEATURES IN INTERNAL ORGANS UNDER THE CONDITION OF BURN DISEASE FLUID THERAPY

Summary. The article presents data in relation to the endogenous intoxication and structural features of compensation in adenohypophysis, thymus, adrenal gland, ren and aggregate lymphoid nodules of ileum during experimental burn disease in rats and its treatment by the combined hyperosmolar solutions. Hyperosmolar solutions administered intravenously protects the damage of intraorganic cells.

Key words: burn disease, endogenous intoxication, internal organs, structural features, electronic microscopy.

Стаття надійшла до редакції 23.03.2015 р.

Гунас Игорь Валериевич - д.мед.н., проф., исполнительный директор Международной академии интегративной антропологии; +38 067 121-00-05

Черкасов Виктор Гаврилович - д.мед.н., проф., заведующий кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; +38 067 660-90-83

Ковальчук Александр Иванович - к.мед.н., доц., доцент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; +38 067 441-68-33; kofa@i.ua

Дзевульська Ирина Викторовна - к.мед.н., доц., доцент кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені А.А. Богомольця; +38 097 423-26-25; dzevulska@gmail.com

Черкасов Эльдар Викторович - к.мед.н., доц., доцент кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету імені А.А. Богомольця; +38 067 239-93-00; xthrfcd@bigmir.net,

Маликов Александр Вячеславович - асистент кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені А.А.Богомольця; +38 096 344-97-53; ovmalikoff@i.ua

Ляхтадыр Татьяна Валериевна - асистент кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені А.А.Богомольця; +38 067 416-30-31; anatomi@ukr.net

Титаренко Валентин Николаевич - асистент кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені А.А.Богомольця; +38 067 995-43-96; tivani@bigmir.net

Матковская Ружена Михайловна - асистент кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені А.А. Богомольця; +38 097 307-67-51; mrm@ukr.net

© Монастирський В.М., Кулик А.Я., Півторак В.І., Козак І.О.

УДК: 616.61 - 007.61:611.061.1:611.068:53.091

Монастирський В.М., Кулик А.Я., Півторак В.І., Козак І.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

МОДЕЛЮВАННЯ ЗМІНИ ПОЛОЖЕННЯ ЄДИНОЇ НИРКИ ПРИ ГІПЕРТРОФІЇ

Резюме. В статті при моделюванні в квазістатичному режимі визначені загальні закономірності зміни положення єдиної нирки при гіпертрофії. Результати моделювання на даному етапі показують квазілінійну залежність кута обертання нирки від зсуву центра мас по горизонталі. При цьому кути обертання на початковій стадії невеликі. Кут нахилу характеристики показує різницю у ваго-габаритних параметрах лівої та правої нирки у чоловіків та жінок.

Ключові слова: єдина нирка, моделювання, положення нирки.

Вступ

У хворих з єдиною ниркою після контрлатеральної нефректомії функціональний стан нирки, що залишилася, у більшості пацієнтів значно погіршений [Марченко і др., 2014]. Розвивається хронічний пієлонефрит, нерідко спостерігається нефролітаз, рідше пухлини та туберкульоз [Бойко, 2012]. Видільна функція єдиної нирки порушується, часто виникає артеріальна гіпертензія, розвивається ряд супутніх захворювань, що обтяжують загальний стан пацієнтів. Урологічні захворювання єдиної нирки в даний час виявляються у 87,9% хворих, що істотно частіше, ніж у минулі десятиліття. Питома вага пієлонефриту й уролітазу, що ведуть до порушення функції єдиної нирки та хронічної ниркової недостатності, в структурі її патології досягає 79,3% [Іванов, Тюзиков, 2011].

Діяльність нирок і їх регуляція були предметом вивчення як біологів, так і лікарів різних спеціальностей, проте багато питань залишаються не з'ясованими.

При нефректомії розвивається ряд компенсаторно-приспосувальних реакцій нирки, що залишилася, головним механізмом яких є збільшення об'єму та маси нирки, яка здійснюється за рахунок гіперплазії клітин каналців і внутрішньоклітинних регенераторних процесів [Лазарев та ін., 2009; Лященко і др., 2011]. Збільшення маси часто приводить до нефроптозу. Яке положення займе нирка при цьому, важливо знати для оцінки механізмів розвитку ускладнень.

Мета роботи: з'ясувати закономірності зміни положення нирки при гіпертрофії.

Матеріали і методи

Нирка розташовується в середовищі, яке можна вважати однорідним. Складність моделювання вимагає на-

кладення додаткових обмежень: середовище, в якому розташовується нирка, вважається ізотропним без врахування анізотропних властивостей [Чалий, 1999]; не враховується зміна температури і її вплив на середовище розташування; нирка теж вважається однорідним тілом без врахування градієнта маси; не враховується вплив бічних складових дії сил. Для моделювання доцільно використати принцип зведених до центра мас сил. У статичному положенні діє сила, яка визначається масою нирки:

$$F_n = m_n \cdot g, \quad (1)$$

де m_n - маса нирки,

g - прискорення вільного падіння.

Ця сила врівноважується реакцією суми сил опору верхньої $F_{оп.в}$ та нижньої $F_{оп.н}$ частин середовища оточення нирки. Перша складова працює розтягування пружного елемента, а друга - на стиснення [Бушок та ін., 2001].

Реальні тіла такого типу не можна розглядати як суто пружні або в'язкі елементи, оскільки вони мають складні в'язкопружні властивості. Моделювання поєднанням в'язких та пружних властивостей [Костюк, 2000] дає можливість побудувати елемент Максвелла послідовним поєднанням пружини та поршня в циліндрі. Але цей елемент має залишкову деформацію, тому доцільно вибрати елемент Фойгта (рис. 1).

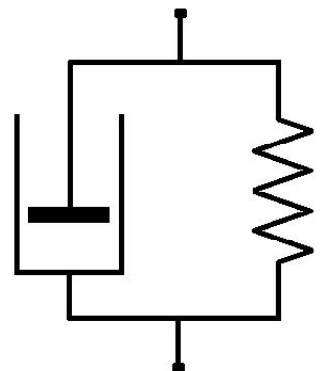


Рис. 1. Елемент Фойгта.

кутного імпульсу він розтягується і релаксує за експоненціальним законом:

$$\varepsilon(t) = \varepsilon(t_1) \cdot \exp\left(-\frac{E}{\eta}(t-t_1)\right) \quad (2)$$

$$\varepsilon(t) = \frac{\sigma}{2E} \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{E}{\eta}t\right)\right) \quad (3)$$

де $\varepsilon = \Delta l / l$ - відносна деформація;
 l - початкова довжина;
 Δl - зміна довжини;
 t - поточний час;
 t_1 - момент часу зняття збурення;
 $\sigma = F/S$ - напруження;
 F - прикладена сила;
 S - площа перерізу;
 η - коефіцієнт в'язкості матеріалу;
 E - модуль Юнга.

Результати. Обговорення

Враховуючи особливості об'єкта моделювання, який досліджується в сталому стані, доцільно розглядати квазістатичний режим. При зсуві центра мас вздовж горизонтальної вісі на відстань a порушується рівновага системи і з'являється момент обертання $M_{об}$, який діє до моменту його компенсації моментом опору $M_{оп}$

$$M_{об} = M_{оп};$$

$$F_H \cdot \frac{a}{2} = (F_{оп.в} + F_{оп.н}) \cdot \frac{a}{2}. \quad (4)$$

Враховуючи рівну довжину плечей важелів від балансу моментів можна перейти до балансу сил:

$$F_H = F_{оп.в} + F_{оп.н}. \quad (5)$$

Підставивши значення діючих сил, можна отримати:

$$m_H \cdot g = \frac{\Delta l_B}{l_B} \cdot E \cdot S_B + \frac{\Delta l_H}{l_H} \cdot E \cdot S_H = E \cdot \left(\frac{\Delta l_B}{l_B} \cdot S_B + \frac{\Delta l_H}{l_H} \cdot S_H \right). \quad (6)$$

Зробивши припущення, що площі перерізу середовища, яке охоплює нирку зверху S_B і знизу S_H однакові ($S_B = S_H = S$) можна отримати вираз

$$m_H \cdot g = E \cdot S \cdot \left(\frac{\Delta l_B}{l_B} + \frac{\Delta l_H}{l_H} \right). \quad (7)$$

Вираз в дужках показує відносний зсув, який характеризує кут нахилу нирки за рахунок зміщення центра мас за відповідною віссю на відстань a . З урахуванням $l_B = l_H = l$, можна записати

$$m_H \cdot g = \frac{E \cdot S}{l} \cdot (\Delta l_B + \Delta l_H) = \frac{E \cdot S}{l} \cdot \Delta l, \quad (8)$$

звідки

$$\Delta l = \frac{m_H \cdot g \cdot l}{E \cdot S}. \quad (9)$$

Співвідношення $\Delta l/a$ дає $\operatorname{tg} \alpha$ - тангенс кута нахилу нирки відносно вісі, звідки з урахуванням напрямку

$$\alpha = -\operatorname{arctg} \left(\frac{m_H \cdot g \cdot l}{E \cdot S \cdot a} \right). \quad (10)$$

Величина g є фізичною константою, площа перерізу оточуючого середовища S та товщина шару зверху і знизу l є сталими величинами для правої та лівої нирки для кожної окремої людини при сталих умовах, модуль Юнга E для різних видів тканин наведений в літературі [Березовский, Колотилов, 1990]. Таким чином змінними в даному рівнянні є змінена маса нирки $m_H = m_0 + \Delta m_{тн}$ та відстань, на яку відхилився у проекції на вісь центр мас a , що викликано локальною зміною маси нирки $\Delta m_{тн}$.

Для коректності розрахунків при проекції на горизонтальну вісь обов'язково потрібно враховувати не лише кут нахилу нирки у фронтальній площині при нормальних умовах, але й вводити корекцію на останнє зафіксоване положення нирки, оскільки це впливає на проекцію розташування як ідеального центра мас, так локального зміненого. Фактичне значення плеча a_1 в проекції на вісь буде визначатися як:

$$a_1 = a \cdot \cos \alpha_0, \quad (11)$$

де α_0 - природний кут нахилу нирки у фронтальній площині.

З урахуванням природного нахилу нирки відносно вертикалі (рис.) діапазон зміни параметра a визначається як:

$$\left[-\frac{s}{2} - \frac{d}{2} \cdot \cos \alpha_0; \frac{s}{2} + \frac{d}{2} \cdot \cos \alpha_0 \right], \quad (12)$$

де s - ширина нирки, d - її довжина.

Аналогічні співвідношення можна отримати для розташування нирки у сагітальній площині при зсуві центра мас на відстань b вздовж горизонтальної осі (рис.):

$$\beta = -\operatorname{arctg} \left(\frac{m_H \cdot g \cdot l}{E \cdot S \cdot b} \right), \quad (13)$$

$$b_1 = b \cdot \cos \beta_0. \quad (14)$$

Відповідно діапазон зміни параметра b визначається як:

$$\left[-\frac{t}{2} - \frac{d}{2} \cdot \cos \alpha_0; \frac{t}{2} + \frac{d}{2} \cdot \cos \alpha_0 \right] \quad (15)$$

де t - товщина нирки.

Дані щодо реальних параметрів нирок для різних умов наведені в літературі [Костюк, 2000].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати моделювання на даному етапі показують квазілінійну залежність кута обертання нирки від зсуву центра мас по горизонталі. При цьому кути обертання на початковій стадії невеликі. Кут нахилу характеристики показує різницю у ваго-габаритних параметрах лівої та правої нирки у чоловіків та жінок.

Подальших досліджень вимагають стадії при збільшених кутах обертання, а особливо близьких до критичних. При цьому необхідно звертати увагу на суттєву нелінійність характеристик і розташування локальних додаткових мас.

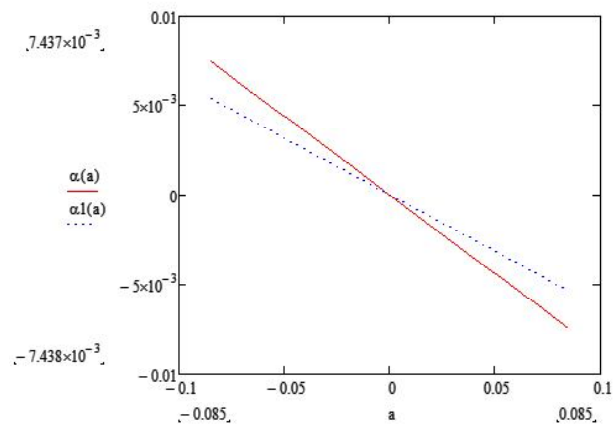


Рис. 2. Залежність кута обертання правої нирки у фронтальній площині при зсуві центра мас вздовж горизонтальної осі (суцільна лінія - у чоловіків, штрихова - у жінок).

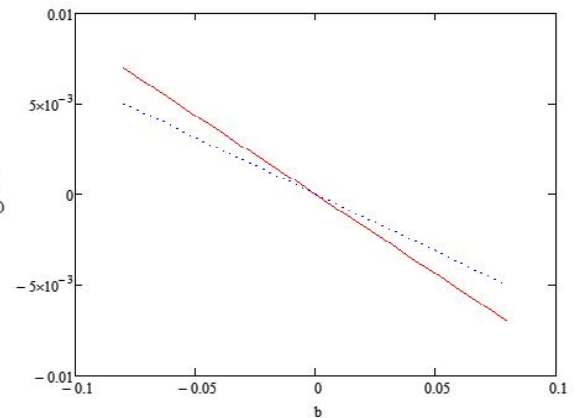


Рис. 3. Залежність кута обертання правої нирки у сагітальній площині при зсуві центра мас вздовж горизонтальної осі (суцільна лінія - у чоловіків, штрихова - у жінок).

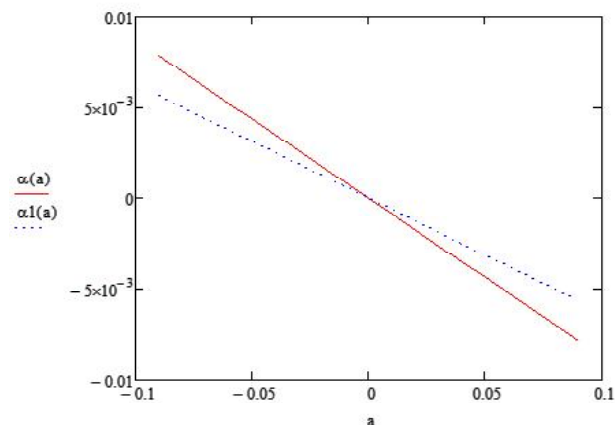


Рис. 4. Залежність кута обертання лівої нирки у фронтальній площині при зсуві центра мас вздовж горизонтальної осі (суцільна лінія - у чоловіків, штрихова - у жінок).

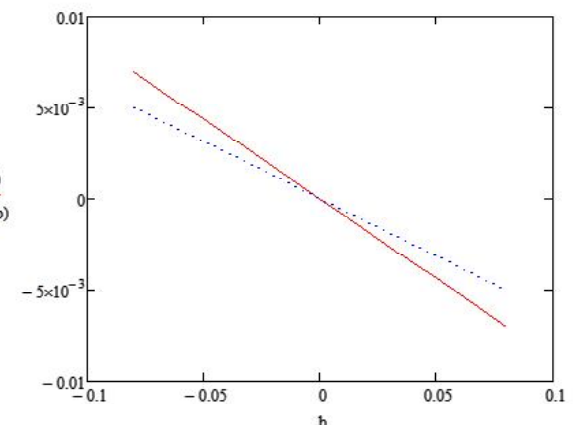


Рис. 5. Залежність кута обертання лівої нирки у сагітальній площині при зсуві центра мас вздовж горизонтальної осі (суцільна лінія - у чоловіків, штрихова - у жінок).

Список літератури

Березовский В.А. Биофизические характеристики тканей человека: Справочник / В.А. Березовский, Н.Н. Колотилов. - К.: Наукова думка, 1990. - 224 с.

Бойко А.І. Єдина нирка як ризик для нирковокам'яної хвороби / А. І. Бойко // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 1 (57). - С. 36-41.

Бушок Г.Ф. Курс фізики: Навч. посібник / Г.Ф. Бушок, В.В. Левандовський, Г.Ф. Півень. - Кн. 1. - Фізичні основи механіки. Електрика і магнетизм. - К.: Либідь, 2001. - С. 47 - 52.

Иванов А.П. Нефрэктомия в современных условиях: причины и дальнейшая судьба больных с единственной почкой / А.П. Иванов, И.А. Тюзиков // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 7. - С. 64-66.

Костюк І.В. Введення в біомеханіку: Навч. посібник / І.В. Костюк. - Л.: Львівська політехніка. - 2000. - С. 18 - 48.

Лазарев К.Л. Сравнительные биохимические аспекты состояния компенсаторных процессов при нефрэктомии в условиях моделирования хронической алкогольной нефропатии / К.Л. Лазарев, Т.П. Сатаева, А.Н. Захарова // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2009. - Т. 9, Вип. 4(28), Ч. 3. - С. 77-80.

Лященко С.Н. Прижизненная анатомия почек в норме и при объёмных процессах / С.Н. Лященко, С.В. Чемезов, Ю.В. Моница // Морфология и доказательная медицина (Республика Казахстан). - 2011. - № 3-4. - С. 45-49.

Марченко Т.В. Функциональное состояние единственной почки после нефрэктомии у живых доноров родственной почки: так ли все просто? / Т.В. Марченко, Ю.А. Морозов, Л.Г. Долецкая // Почки - 2014. - Т. 7, № 1. - С. 14-17.

Чалий О.В. Медична і біологічна фізика: Підручник / під заг. Ред. О.В. Чалого. - К.: ВІПОЛ, 1999. - С. 173 - 182.

Монастырский В.Н., Кулик А.Я., Пивторак В.И., Козак И.А. МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЛОЖЕНИЯ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ ПОСЛЕ ГИПЕРТРОФИИ

Резюме. В статье при моделировании в квазистатическом режиме определены общие закономерности изменения положения единственной почки при гипертрофии. Результаты моделирования на данном этапе показывают квазилинейную зависимость угла вращения почки от смещения центра масс по горизонтали. При этом углы вращения на начальной стадии небольшие. Угол наклона характеристики показывает разницу в весо-габаритных параметрах левой и правой почки у

мужчин и женщин.

Ключевые слова: единственная почка, моделирования, положение почки.

Monastirskiy V.M., Kulik A.Ya., Pivtorak V.I., Kozak I.A.
MODELLING REPOSITION SINGLE KIDNEY AFTER HYPERTROPHY

Summary. The article when used modelling in quasistatic mode identified the general patterns changing the position in hypertrophy single kidney. The simulation results show at this stage quasi-linear dependence of the angle of rotation of the kidney from the center of mass shift horizontally. This rotation angles at an early stage small. Angle characteristics shows the difference in weight-and-dimensional parameters of the left and right kidney in men and women.

Key words: single kidney, modelling, kidney position.

Стаття надійшла до редакції 15.09.2014р.

Монастирський Володимир Миколайович - к.мед.наук, асистент кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

Кулик Анатолій Ярославович - д.технічних наук, професор, завідувач кафедри медичної фізики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

Півторак В.І. - д.мед.н., професор кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

Козак Іван Олександрович - д.мед.н., доцент кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

© Власенко В.В., Блащук М.В., Блащук В.В., Власенко І.Г.

УДК: 619:576.8.078:616-025

Власенко В.В., Блащук М.В., Блащук В.В., Власенко І.Г.

Вінницький національний аграрний університет м. Вінниця, Україна (вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, Україна, 21008)

ВПЛИВ ПОЛІСАХАРИДІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ НА РОСТОВІ ВЛАСТИВОСТІ ЖИВИЛЬНОГО СЕРЕДОВИЩА АПМ-ВІНТУБ ДЛЯ ПРИСКОРЕНОГО ВИДІЛЕННЯ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Резюме. На базі Вінницького національного аграрного університету було проведено дослідження впливу полісахаридів рослинного походження на ростові властивості поживного середовища АПМ-ВІНТУБ для прискореного виділення збудника туберкульозу. В якості дослідного зразка використовували спеціальну біологічну добавку "МАІС". Дослідження проводили з використанням поживного середовища АПМ-ВІНТУБ. В результаті дослідження було встановлено, що запропоноване поживне середовище володіє високими ростовими властивостями, у порівнянні із традиційними за рахунок введення до його складу спеціального рослинного компоненту із вмістом полісахаридів до 19%. Компонент є доступним та недорогим. Запропонований склад поживного середовища дозволяє проводити більш швидку детекцію збудника туберкульозу (24-48 годин) у порівнянні із традиційними методами (30-60 діб). Отримане поживне середовище є простим у приготуванні та використанні.

Ключові слова: полісахариди, маіс, поживне середовище, туберкульоз, АПМ-ВІНТУБ.

Вступ

На сьогоднішній день для детекції туберкульозу використовують всі мікробіологічні методи: бактеріологічний, бактеріоскопічний, серологічний, біологічний та алергічні проби.

Важливою перевагою методу культурального дослідження є можливість отримання культури збудника, яка може бути детально досліджена, ідентифікована і вивчена у відношенні до лікарської чутливості, вірулентності та інших властивостей [Калистратова, 1983; Чернушенко та ін., 2000; Борисов, 2001].

Мікобактерії не ростуть на простих поживних середовищах, вони потребують речовин, які необхідні для метаболізму клітин.

В більшості лабораторій посів для виявлення мікобактерій здійснюється на щільні живильні середовища, основу яких становлять курячі яйця з розчинами солей та гліцерину (середовища Левенштейна-Єнсена, Гельберга, Мордовського, Фінна та ін.) [Хоменко, 1996].

Також використовують різноманітні агарові середовища Міддбрука, синтетичні та напівсинтетичні середовища Сотона, Дюбо, Проскауера-Гека, Школьникової та ін. На синтетичних (безбілкових) середовищах (Павловського, Левенштейна-Єнсена, Петран'яні, Гельберга, ФАСТ-2, ФАСТ-3Л, Сотона, Моделя та ін.) при оптимальних параметрах культивування (рН 7,1-7,2; температура +37°C) мікобактерії розвиваються в терміни від 3 тижнів до 3 місяців [Козловський, Емельяненко, 1982; Донченко і др., 2004].

Для підвищення результативності культурального методу рекомендується застосовувати посів патологічного матеріалу одночасно на декілька середовищ (2-3). За стандарт для виділення збудника і визначення його лікарської чутливості ВОЗ рекомендовано середовище Левенштейна-Єнсена. Це щільне середовище, на якому хороший ріст з'являється на 15-25 добу після посіву бактеріоскопічно позитивного матеріалу [Хоменко, 1996; Чернушенко та ін., 2000].

Існує ряд факторів, який обмежує широке застосування культурального методу, частково обмеження, пов'язані із складністю обробки патологічного матеріалу та повільним розмноженням мікобактерій туберкульозу, а також з необхідністю використовувати для посіву дорожні поживні середовища.

Це знижує цінність методу, не дає можливості оперативно використовувати отримані результати в клініці та диктує необхідність широкого пошуку як більш досконалих методів, так і більш досконалих поживних середовищ, які б прискорили отримання результатів та підвищили ефективність та чутливість методу.

Тому створення засобів прискореної культуральної діагностики туберкульозу є актуальним завданням, рішення якого прискорить діагностику туберкульозу.

Метою нашого дослідження було створення живильного середовища для прискореного виділення збудника туберкульозу, в якому за рахунок нового складу компонентів, їх кількісного співвідношення досягається можливість скоротити тривалість інкубування матеріалу до 24 годин. Завдяки цьому, час діагностики туберкульозу бактеріологічним способом, зменшується на 30-90 діб.

Матеріали та методи

Контролем служили тест-культури мікроорганізмів: *Mycobacterium tuberculosis* H37 RV - збудник туберкульозу людей, *Mycobacterium bovis* - збудник туберкульозу великої рогатої худоби. В якості супутньої мікрофлори мікрофлору використовували тест-культури *E. Coli* (K 12), *B. subtilis*, *S. epidermidis* (1225).

Як контрольне живильне середовище використовували середовище Левенштейна-Йенсена.

Підготовлений контрольний посівний матеріал перед висівом обробляли антисептиком з послідовним інкубуванням при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 22-24 годин і висівали на живильні середовища.

Результати. Обговорення

Для приготування середовища ми використали спеціальну біологічну добавку "Maіc", що містить: білок - 3,2%, жири - 1,2%, полісахариди - 19%. Крім того 100г компоненту містить такі біологічні речовини: ретинол - 10 мкг, тіамін - 0,2 мг, ніацин - 1,7 мг, фолацин 46 мкг, аскорбінова кислота 7 мг, а також залізо - 0,5 мг, магній - 37 мг та калій - 270 мг (За даними USDA Nutrient database).

Результати порівняння ростових властивостей середовища АПМ-ВІНТУБ із ростовими властивостями середовища Левенштейна-Йенсена наведені у таблиці 1.

В результаті досліджень встановлено, що на середовищі, яке використовувалося як контрольне (середовище Левенштейна-Йенсена), ріст мікобактерій всіх культур, які були узяті в дослід, з'явився лише через 20-60 діб.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика ростових властивостей живильних середовищ АПМ-ВІНТУБ та Левенштейна-Йенсена.

Термін інкубування посіву на живильному середовищі	Наявність та ознаки росту на живильному середовищі	
	Запропоноване середовище АПМ-ВІНТУБ	Контрольне середовище Левенштейна-Йенсена
12 годин	Ріст відсутній	Ріст відсутній
24 годин	Наявний ріст	Ріст відсутній
48 годин	Інтенсивний газонний ріст, наявні характерні колонії	Ріст відсутній
20-60 діб		Наявні характерні колонії мікобактерій туберкульозу.

На запропонованому середовищі АПМ-ВІНТУБ через 24 години після термостатування відмічався ріст усіх культур. Через 72 години спостерігався газонний ріст колоній мікобактерій.

Крім того ріст супутньої мікрофлори був відсутній.

Використання спеціальної біологічної добавки "Maіc" дозволило отримати стимулюючий ефект на ріст тест-культур мікобактерій.

Виходячи з вище отриманих результатів нами запропоновано живильне середовище АПМ-ВІНТУБ, де в якості одного з компоненту, використали спеціальну біологічну добавку "Maіc".

Запропоноване живильне середовище володіє високими ростовими властивостями, у порівнянні із традиційними за рахунок введення до його складу спеціального рослинного компоненту із вмістом полісахаридів до 19%. Компонент є доступним та недорогим.

Всі компоненти заявлених складових та обладнання вітчизняного виробництва, що є досить зручним для виробничих, науково-дослідних лабораторій медичного профілю. Якісний та кількісний вміст усіх компонентів в заявлених складах, є необхідними, оптимальними для проявлення їх позитивних властивостей та досягнення технічного результату.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані культуральні показники для запропонованого поживного середовища АПМ-ВІНТУБ дають змогу визначити придатність середовища для прискореного виділення збудника туберкульозу.

2. Для прискореної діагностики туберкульозу рекомендується використовувати поживне середовище АПМ-ВІНТУБ, яке просте в приготуванні і використанні та забезпечує ефективну детекцію збудника туберкульозу.

Результати досліджень поживного середовища АПМ-ВІНТУБ окреслюють перспективу створення нового методу діагностики туберкульозу та скоротити термін бактеріологічного дослідження в 30 разів.

Список літератури

- Борисов С.Е. Диагностика туберкульоза: возможности и пределы / С.Е. Борисов // Проблемы туберкулеза. - № 3. - 2001. - С. 5 - 8.
- Козловского Е. В. Ветеринарная микробиология; под редакцией Е. В. Козловского, П. А. Емельяненко. - М.: "Колос", 1982. - 345 с.
- Калистратова В. С. Современные проблемы сочетанного действия факторов радиационной и нерадиационной природы / В. С. Калистратова // Биологические эффекты малых доз радиации. - М.: 1983. - С. 134-138.
- Питательная среда для культивирования микобактерий туберкулеза / А. С. Донченко, Н. А. Донченко, В. Н. Донченко [и др.] // Современные проблемы эпизоотологии: материалы международной конференции (Краснообск, 30 июня 2004 г.): сб. науч. трудов. - Новосибирск, 2004. - С. 80-85.
- Туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А. Г. Хоменко. - М.: Медицина, 1996. - 496 с.
- Чернушенко К.Ф. Діагностика персистенції мікобактерій туберкульозу / К.Ф. Чернушенко, М.Т. Клименко, О.А. Журило // Лабораторна діагностика. - № 3. - 2000. - С. 49 - 54.
- Чернушенко К.Ф. Мікробіологічна діагностика туберкульозу в сучасних умовах / Е.Ф. Чернушенко, М.Т. Клименко, А.А. Журило // Журнал практичного лікаря № 3. - 2000. - С. 13 - 17.

Власенко В.В., Блащук М.В., Блащук В.В., Власенко И.Г.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА РОСТОВЫЕ СВОЙСТВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ АПМ-ВИНТУБ ДЛЯ УСКОРЕННОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Резюме. На базе Винницкого национального аграрного университета было проведено исследование влияния полисахаридов растительного происхождения на ростовые свойства питательной среды АПМ-ВИНТУБ для ускоренного выделения возбудителя туберкулеза. В качестве опытного образца использовали специальную биологическую добавку "МАИС". Исследование проводили с использованием питательной среды АПМ-ВИНТУБ. В результате исследования было установлено, что предложенная питательная среда обладает высокими ростовыми свойствами в сравнении с традиционными за счет ввода в его состав специального растительного компонента с содержанием полисахаридов до 19%. Данный компонент является доступным и недорогим. Кроме того, предложенный состав питательной среды позволяет проводить более быструю детекцию возбудителя туберкулеза (24-48 часов) по сравнению с традиционными методами (30-60 суток). Полученная питательная среда является простой в приготовлении и использовании.

Ключевые слова: полисахариды, маис, питательная среда туберкулез, АПМ-ВИНТУБ.

Vlasenko V.V., Blashchuk M.V., Blashchuk V.V., Vlasenko I.G.

INFLUENCE OF PLANT ORIGIN POLYSACCHARIDES ON GROWTH PROPERTIES OF NUTRIENT MEDIUM APM-VINTUB FOR ACCELERATED DETERMINATION OF THE CAUSATIVE AGENT OF TUBERCULOSIS

Summary. On the basis of Vinnytsya National Agrarian University conducted research of influence of plant origin polysaccharides on growth properties of nutrient medium APM-VINTUB for accelerated determination of the causative agent of tuberculosis. As test sample we used special biological additive "MAIS". Research conducted with using nutrient medium APM-VINTUB. Obtained results shown us that proposed nutrient medium has high growth properties in comparison with traditional media due to special plant component with polysaccharides content 19%. This component is inexpensive and available. Moreover proposed composition of nutrient media allows to conduct accelerated detection of causative agent of tuberculosis (24-48 hours) in comparison with traditional methods (30-60 days). Obtained nutrient medium is simple for preparation and for use.

Key words: polysaccharides, mais, nutrient medium, tuberculosis, APM-VINTUB.

Стаття надійшла до редакції 16.02.2015р.

Власенко Володимир Васильович - доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри харчових технологій та мікробіології Вінницького національного аграрного університету; +38 050 461-04-89

Блащук Максим Віталійович - аспірант кафедри харчових технологій та мікробіології Вінницького національного аграрного університету; +38 050 44-54-882

Блащук Віталія Віталіївна - кандидат сільськогосподарських наук, старший викладач кафедри харчових технологій та мікробіології Вінницького національного аграрного університету; +38 050 44-54-881

Власенко Ірина Георгіївна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри товарознавства, експертизи та торговельного підприємництва Вінницького торговельно-економічного інституту Київського національного торговельно-економічного університету.

© Небесна З. М.

УДК: 616-24-008.7-091.8-02:616-001.17-085.324:591.477:599.731.1]-092.9

Небесна З. М.

Кафедра гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" (вул. Руська, 12, м. Тернопіль, Україна, 46001)

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ КОМПОНЕНТІВ АЕРОГЕМАТИЧНОГО БАР'ЄРУ РЕСПІРАТОРНОГО ВІДДІЛУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ОПІКАХ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТРАТУ ЛЮФІЛІЗОВАНОЇ КСЕНОШКИРИ ТА ЕКЗОГЕННОГО ПРЕПАРАТА СУРФАКТАНТУ

Резюме. В експерименті на білих щурах проведено вивчення субмікроскопічного стану компонентів аерогематичного бар'єру респіраторного відділу легень після термічної травми в умовах проведення ранньої некректомії та застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри і введення препарату сурфактанту. Встановлено, що поєднане застосування даних засобів корекції попереджує розвиток деструктивних змін в структурах аерогематичного бар'єру та позитивно впливає на перебіг регенераторних процесів і їх нормалізацію в пізні терміни досліджу.

Ключові слова: аерогематичний бар'єр, ультраструктурні зміни, термічна травма, субстрат ліофілізованої ксеношкіри, сурфактант.

Вступ

Опікова травма є однією з найпоширеніших на сьогоднішній день видів травм і стійко посідає одне з чільних місць серед причин інвалідності. Ускладнення, що розвиваються в результаті поширених опіків вимагають розробки і впровадження нових сучасних методів їх профілактики та лікування. Проте, в доступній літературі на сьогодні ще недостатньо висвітлені питання, що стосуються методів корекції вищеназваної патології [Нагайчук, 2010; Нетюхайло та ін., 2011; Vtiurin et al., 2008].

В патогенезі деструктивних змін після термічного ураження ключову роль відіграє екзо- і ендогенна інтоксикація організму, джерелом якої є опікова рана. Одним із нових і ефективних чинників для тимчасового закриття опікової рани є подрібнений субстрат ліофілізованої ксеношкіри. Нанесення його на очищену від змертвілих тканин рану попереджає прогресуючу інтоксикацію з вогнища ураження і розвиток інфекції в ранах, зменшує прояви опікової хвороби і сприяє відновленню шкірного покриву в коротший термін, що, в свою чергу, позитивно впливає на морфофункціональний стан органів опеченого організму [П'ятницький та ін., 2013; Цимбалюк та ін., 2013].

Опікова травма серед інших етіологічних факторів викликає розвиток ГРДС - гострого респіраторного дистрес синдрому. Доцільним є пошук пульмопротекторів, які підвищують стійкість легень до впливу патологічних факторів. Компенсація дефіциту ендогенного сурфактанту, сприяє відновленню ушкодженої легеневої тканини при термічних травмах у зв'язку з цим надається особлива увага різним видам сурфактантів [Ершов, 2012 Новиков та ін., 2012; Dreyer et al., 2008; Lachmann, 2012; Lepakha et al., 2012].

Тому, важливим є дослідження ультраструктурного стану компонентів респіраторного відділу легень в динаміці після термічної травми та в умовах поєданого застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри і сурфактанту.

Метою цієї роботи було встановлення субмікроскопічної реорганізації компонентів аерогематичного бар'єру альвеол респіраторного відділу легень тварин в динаміці після термічного ураження при застосуванні подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри та екзогенного препарату сурфактанту.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 20 статевозрілих білих щурах - самцях. Опік III ступеня наносили під ефірним наркозом мідними пластинами нагрітими у кип'яченій воді

до температури 97-100°C. Розміри ділянки ураження складали 18-20 % епільованої поверхні тіла щурів. Ранню некректомію уражених ділянок шкіри проводили через добу після нанесення опіку. Рану, яка утворилась, покривали подрібненим субстратом ліофілізованих ксенодермотрансплантатів. Подрібнений субстрат ліофілізованих ксенотрансплантатів з шкіри свині виготовляється підприємством "Комбустіолог" і він дозволений для клінічного застосування в Україні.

Одночасно під загальним наркозом із нанесенням субстрату ксеношкіри на опікову рану проводили одноразово інтратрахеально інстиляцію екзогенного препарату сурфактанту "Куросурф" в дозі 300 мг/кг. Тварин декапітували на 7, 14 та 21 доби. Для електронномікроскопічних досліджень забирали маленькі шматочки респіраторного відділу легень, фіксували у 2,5-3% розчині глутаральдегіду, постфіксували в 1 % розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері рН 7,2-7,4, зневоднювали в спиртах і пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол із аралдитом. Ультратонкі зрізи контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125 К [Горальський та ін., 2011].

Результати. Обговорення

Попередньо проведені дослідження субмікроскопічного стану компонентів аерогематичного бар'єру респіраторного відділу легень при експериментальній термічній травмі встановили глибокі, деструктивні зміни респіраторних і секреторних гемеоцитів, ендотеліоцитів і базальної мембрани гемокapілярів.

Електронномікроскопічні дослідження респіраторного відділу легень тварин яким після термічної травми застосовували подрібнений субстрат ліофілізованої ксеношкіри з поєднаним введенням препарату сурфактанту, показали, що вже на 7 добу досліджу деструктивні зміни компонентів аерогематичного бар'єру менш виражені ніж у групі нелікованих тварин.

На 14 добу досліджу за умов застосування коригуючих чинників на субмікроскопічному рівні організація компонентів аерогематичного бар'єру легень значно покращується порівняно із групою нелікованих тварин. Виявляється менший ступінь пошкодження та активний перебіг регенераційних процесів з оновленням ультраструктури їх компонентів. Найбільш виражений позитивний вплив застосування коригуючих препаратів на структурну організацію аерогематичного бар'єру легень спостерігається особливо на 21 добу експерименту.

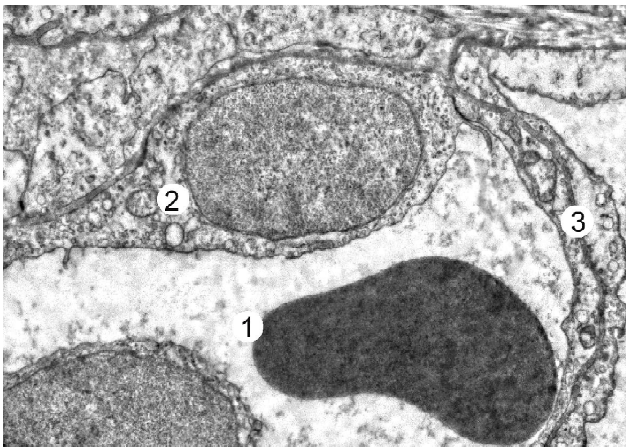


Рис. 1. Ультраструктурний стан стінки альвеоли респіраторного відділу легені на 14 добу після термічної травми та застосуванні коригуючих препаратів. Просвіт капіляра з еритроцитом (1), просвіт альвеоли (2), аерогематичний бар'єр (3). x 9 000.

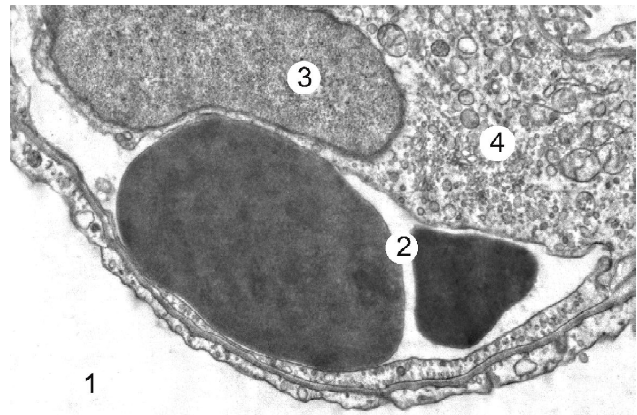


Рис. 2. Субмікроскопічна організація альвеолярної стінки на 21 добу після експериментальної термічної травми та застосуванні коригуючих препаратів. Просвіт альвеоли (1), просвіт капіляра (2), ядро (3), цитоплазма ендотеліоцита (4). x 12 000.

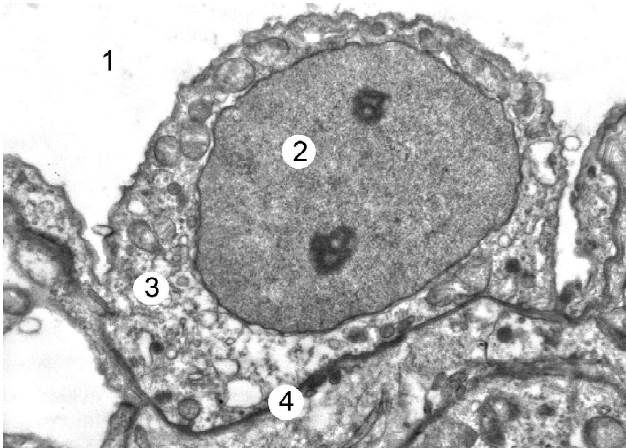


Рис. 3. Субмікроскопічний стан респіраторного альвеолоцита на 21 добу після експериментальної термічної травми та застосуванні коригуючих препаратів. Просвіт альвеоли (1), ядро (2) і цитоплазма альвеолоцита I типу (3), базальна мембрана (4). x 12 000.

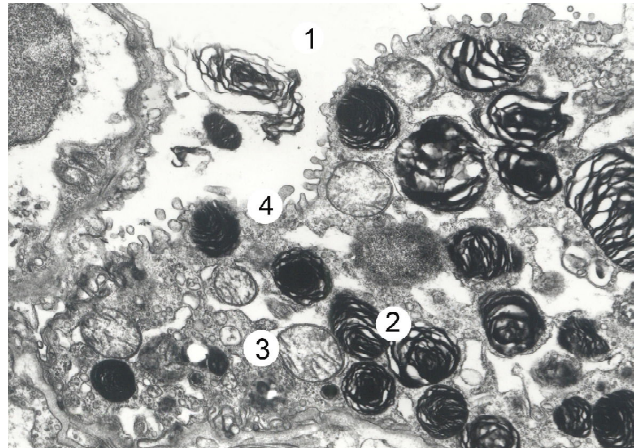


Рис. 4. Ультраструктура фрагмента секреторного альвеолоцита на 21 добу після експериментальної термічної травми та застосуванні коригуючих препаратів. Просвіт альвеоли (1), пластинчасті тільця (2), мітохондрія (3), мікрворсинки на апікальній поверхні (4). x 25 000.

В ці терміни дослідження для більшості гемокapілярів характерні помірно розширені просвіти, в яких відсутні прояви гіперкоагуляції та кровонаповнення. В їх просвітах виявляються окремі еритроцити, лейкоцити. Ядра ендотеліоцитів видовженої, овальної форми з неглибокими інвагінаціями каріолеми (рис. 1). В парануклеарній зоні спостерігаються вільні рибосоми та полісоми, зустрічаються також незначно розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистени комплексу Гольджі. Виявляються різної форми і розмірів мітохондрії з матриксом середньої оптичної щільності та подекуди наявні поодинокі мітохондрії з просвітленим матриксом і добре структурованими кристами. В периферичних цитоплазматичних ділянках клітин виявляється велика кількість мікропіноцитозних пухирців та кавеол (рис. 2). Люменальна поверхня ендотеліоцитів містить поодинокі цитоплазматичні вип'ячування в виг-

ляді мікрворсинок. Місця контакту між ендотеліоцитами не пошкоджені. Базальна мембрана в складі аерогематичного бар'єру відносно рівномірна, незначно потовщена в окремих ділянках. У периферичних відділах респіраторних альвеолоцитів відмічається значна кількість мікропухирців, в деяких клітинах виявляються поодинокі мікрворсинки і мікрворости. Ядра альвеолоцитів I типу овальної форми з каріоплазмою середньої електронно-оптичної щільності, рівномірно розташованим дрібнозернистим хроматином та невеликими ядерцями. Спостерігаються також ядра з просвітленою каріоплазмою та маргінальним розташуванням хроматину. Каріолема має незначні інвагінації, чіткі контури мембран, та помірно розширений перинуклеарний простір (рис. 3).

Проведені субмікроскопічні дослідження секреторних альвеолоцитів в умовах застосування коригуючих

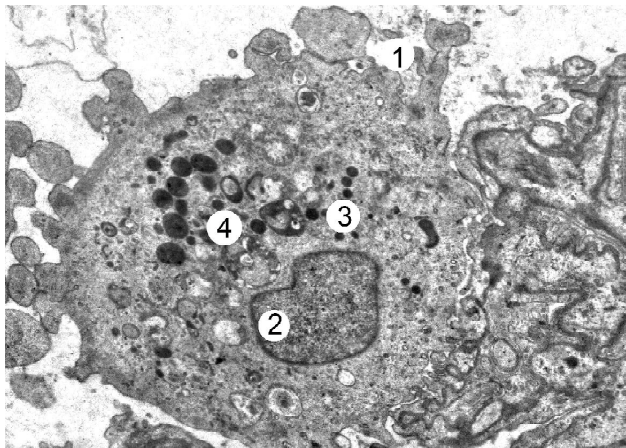


Рис. 5. Ультраструктурний стан альвеолярного макрофага респіраторного відділу легені на 14 добу після термічної травми та застосуванні коригуючих препаратів. Цитоплазматичні вирости плазмолемі (1), ядро (2), лізосоми (3), фагосоми (4). $\times 9\ 000$.

чинників виявили нормально функціонуючі клітини та альвеолоцити в стані підвищеної функціональної активності. Ядра таких клітин округло-овальної форми, з чіткими контурами каріолемі в яких переважає еухроматин. В цитоплазмі наявна значна кількість гіпертрофованих мітохондрій із чіткими кристами та помірно електроннощільним матриксом. В навколядерній зоні спостерігаються цистерни та пухирці комплексу Гольджі. Виявляються незначно розширені вакуолі та каналці ендоплазматичної сітки, на поверхні мембран яких розміщені рибосоми. Також відмічаються чисельні вільні рибосоми та полісоми. В цитоплазмі альвеолоцитів II типу наявна значна кількість секреторних мультівезикулярних та осміювальних пластинчастих тілець. Останні характеризуються своїм поліморфізмом за розмірами, структурною організацією та ступенем зрілості (рис. 4).

В умовах застосування коригуючих чинників в пізні терміни спостереження в секреторних альвеолоцитах переважають зрілі та молоді пластинчасті тілця кулястої або овальної форми із збереженою структурою концентричних чи паралельних осміювальних пластинчастих структур. Апікальна поверхня клітин містить велику кількість мікроворсинок. Також спостерігається вихід вмісту секреторних тілець в просвіт альвеоли, для формування мембранних структур сурфактанту.

В інтерстиції виявляються чисельні пучки волокон, інтерстиційні макрофаги, фіброласти, плазмоцити та лімфоцити. В просвіті альвеол на 14 добу експерименту знаходяться альвеолярні макрофаги з ознаками підвищеної функціональної активності. Їх плазмолема утворює чисельні, потовщені цитоплазматичні вип'ячування та інвагінації. Їх ядра округлої форми, з помірно осміювальною каріоплазмою та інвагінаціями мембран ка-

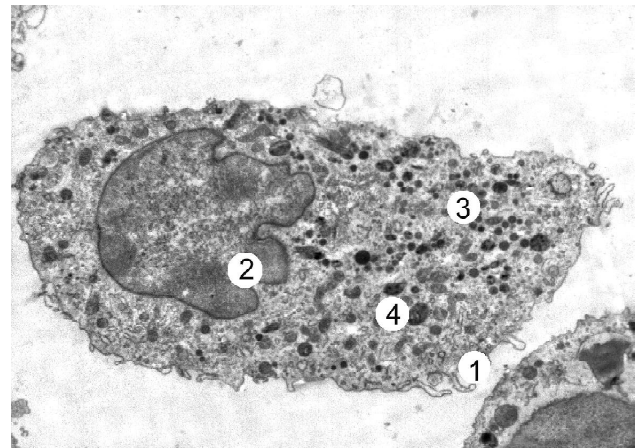


Рис. 6. Субмікроскопічна організація альвеолярного макрофага на 21 добу після експериментальної термічної травми та застосуванні коригуючих препаратів. Цитоплазматичні вирости плазмолемі (1), ядро з інвагінаціями (2), чисельні лізосоми (3), поодинокі фагосоми (4). $\times 8\ 000$.

ріолемі. Синтетичний апарат макрофагів представлений чисельними вільними рибосомами та полісомами, помірно розширеними каналцями ендоплазматичної сітки і гіпертрофованими диктіосомами комплексу Гольджі (рис. 5).

Субмікроскопічно на 21 добу в альвеолярних макрофагах виявляється добре виражений лізосомальний апарат, який представлений дрібними осміювальними первинними лізосомами та поодинокими великими фагосомами, які містять в тому числі осміювальні пластинчасті фрагменти. Їх плазмолема утворює тонкі, невеликі цитоплазматичні вирости (рис. 6).

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Таким чином, отримані результати субмікроскопічних досліджень свідчать, що раннє видалення некротичних ділянок шкіри після термічного ураження та закриття рани подрібненим субстратом ліофілізованої ксеноскіри із одночасним введенням препарату сурфактанту запобігає дії патогенного фактора на легені та зменшує ступінь пошкодження структур респіраторного відділу. Поєднане застосування препаратів створює умови для активного протікання регенераторних процесів в компонентах аерогематичного бар'єру, що забезпечує поступове покращення їх ультраструктури. Тому, в кінці досліду відбувається відносна нормалізація структурних компонентів стінки альвеол та гемокاپілярів.

У подальших експериментальних дослідженнях планується вивчити структурну реорганізацію компонентів легень при термічній травмі з використанням інших коригуючих чинників.

Список літератури

Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні мето-

ди досліджень у нормі та при патології / Горальський Л. П., Хомич В.

Т., Кононський О. І. - Житомир: Полісся, 2011. - 288 с.

- Ершов А. Повреждение и замещение сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме взрослых / А. Ершов // Режим доступа : <http://www.critical.ru/actual/IT/surfactant.htm>
- Нагайчук В. І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В. І. Нагайчук // Мистецтво лікування. - 2010. - № 5. - С. 24-27.
- Нетюхайло Л. Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // Світ медицини та біології. - 2011. - № 1. - С. 127-131, 131-135.
- Новиков Н. Ю. Патоморфологические изменения аэрогематического барьера при остром респираторном дистресс-синдроме в эксперименте / Н. Ю. Новиков, Л. В. Тышкевич, К. Н. Джансыз // Патология. - 2012. - № 1 (24). - С. 53-56.
- П'ятницький О. Ю. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей субстрату кріоконсервованої шкіри свині / Ю. С. П'ятницький, Л. В. Яковлева, О. Ю. Кошова // Клінічна фармація. - 2013. - Т. 17, № 1. - С. 56-62.
- Цимбалюк А. В. Використання подрібненого субстрату ліофілизованого ксенодермоімплантата для місцевого лікування опікових хворих з інфікованими ранами III-IV ступенів / А. В. Цимбалюк, Н. В. Гуда, О. О. Кирик // Шпитальна хірургія. - 2013. - № 1. - С. 81-84.
- Dreyer N. Exogenous surfactant application in a rat lung ischemia reperfusion injury model: effects on edema formation and alveolar type II cells / N. Dreyer, C. Mühlfeld, A. Fehrenbach // Respiratory Research. - 2008. - Vol. 9 (1) : 5. - Режим доступу до журн. : <http://respiratory-research.com/content/9/1/5>.
- Lachmann B. Surfactant Replacement Therapy: in Neonatal and Adult Respiratory Distress Syndrome / B. Lachmann. - Berlin : Springer-Verlag, 2012. - 378 p.
- Lepekha L. N. In vitro effects of pulmonary surfactant on macrophage morphology and function / L. N. Lepekha, E. A. Alexandrova, M. V. Erokhina // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2012. - Vol. 152. - P. 489-493.
- The comparative characteristics of pulmonary and renal ultrastructural changes in burn sepsis / B. V. Vtiurin, I. A. Chekmareva, E. N. Gordienko [et al.] // Arh. Patol. - 2008. - Vol. 70, № 1. - P. 29-35.

Небесна З. М.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА РЕСПИРАТОРНОГО ОТДЕЛА ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОЖОГАХ В УСЛОВИЯХ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТРАТА ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ КСЕНОКОЖИ И ЭКЗОГЕННОГО ПРЕПАРАТА СУРФАКТАНТА

Резюме. В эксперименте на белых крысах проведено изучение субмикроскопического состояния компонентов аэрогематического барьера респираторного отдела легких после термической травмы в условиях проведения ранней некрэктомии и применении измельченного субстрата лиофилизированной ксенокожи и введение препарата сурфактанта. Установлено, что совместное применение данных корректирующих средств предотвращает развитие деструктивных изменений в структурах аэрогематического барьера и положительно влияет на течение регенераторных процессов и их нормализацию в поздние сроки эксперимента.

Ключевые слова: аэрогематический барьер, ультраструктурные изменения, термическая травма, субстрат лиофилизированной ксенокожи, сурфактант.

Nebesna Z.M.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF COMPONENTS OF THE RESPIRATORY PORTION AERO-HEMATIC BARRIER OF THE LUNGS AFTER EXPERIMENTAL BURNS UNDER COMBINED USING OF LYOPHILIZED XENOGRAFT SUBSTRATE AND EXOGENOUS SURFACTANT PREPARATION

Summary. In the experiment on white rats the state of submicroscopic components of aero-hematic barrier of the respiratory portion of the lung was studied after thermal trauma in terms of early necrectomy and using of lyophilized xenograft substrate and injection surfactant. It was established that the combined using of correction data prevents development of destructive changes in the structures of aero-hematic barrier and have positive affect on the course of regenerative processes and their normalization in the later stages of the experiment.

Key words: aero-hematic barrier, ultrastructural changes, thermal trauma, lyophilized xenograft substrate, surfactant.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2015р.

Небесна Зоя Михайлівна - к. біол. н., доцент кафедри гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; Zoyadacenko@gmail.com

© Мельник А.В.

УДК: 546.221.1

Мельник А.В.

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

**ВПЛИВ РІЗНОЇ НАСИЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ САМОК ЩУРІВ
ЕСТРАДІОЛОМ НА УТВОРЕННЯ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В МІОКАРДІ**

Резюме. У роботі показано, що продукція гідроген сульфїду в міокарді детермінується рівнем естрадіолу: кастрація самок викликає достовірне зменшення в міокарді вмісту H_2S , активності цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ), максимальної швидкості утворення H_2S з цистеїну за участі ЦГЛ (V_{max}), а також підвищення константи Міхаеліса (K_m) цього ензиму в порівнянні з контролем. Проведення замісної гормонотерапії за допомогою естрадіолу наближає показники продукції H_2S і кінетичні

параметри ЦГЛ до рівня в контрольній групі.

Ключові слова: гідроген сульфід, цистатіонін- γ -ліаза, кінетичні параметри, самки, естрадіол, міокард

Вступ

В останні роки накопичені численні клінічні, експериментальні та епідеміологічні дані, які засвідчують, що стать відіграє вагомий роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [Tostes et al., 2008]. Найбільш вразливими щодо ССЗ є жінки старшого і похилого віку, а між тим за прогнозами ВООЗ в найближчому майбутньому кожна друга жінка світу буде старше 45 років. Тому такої значимості набувають проблеми гендерної кардіології, адже відмінності у факторах ризику, клінічних проявах, діагностичних і лікувальних підходах для чоловіків та жінок є найбільш значимими саме при ССЗ [Барна, 2007].

Статеві відмінності поширеності кардіоваскулярної патології значною мірою пов'язані з різними біологічними ефектами тестостерону та естрогенів. Як відомо, вплив статевих гормонів на організм і серцево-судинну систему зокрема, реалізується через геномні та негеномні механізми [Tarhouini, 2013]. До негеномних ефектів можна віднести пряму дію статевих гормонів на судини і продукцію ними вазорегуляторних молекул. Естрогени посилюють утворення вазодилататорів, зокрема простагліцинів, але гальмують продукцію констрикторних молекул - ендотеліну-1, лейкотрієнів, катехоламінів.

Останнім часом увагу науковців привертає біологічно-активна речовина гідроген сульфід (H_2S), яка синтезується в серцево-судинній системі в достатніх кількостях і активно бере участь в регуляції судинного тону та скоротливості міокарду [Gadalla, Snyder, 2010]. Основним джерелом її синтезу в серці та судинах є реакція десульфуровування цистеїну за участі ензиму цистатіонін- γ -ліази. Однак, на сьогодні залишається нез'ясованою причетність статевих гормонів, зокрема естрадіолу, до регуляції продукції H_2S в серцево-судинній системі.

Метою дослідження було оцінити вплив естрадіолу на вміст H_2S , активність ЦГЛ та її кінетичні параметри (K_m , V_{max}) в міокарді щурів.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 45 білих нелінійних щурах самках (*Rattus norvegicus*). Всі 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.

Експериментальну модуляцію вмісту естрадіолу в організмі щурів виконували за допомогою кастрації тварин (оваріектомія) під каліпсоловим наркозом (10 мг/

кг) хірургічним методом через серединний розтин передньої черевної стінки згідно загальноприйнятих методик. Дослідження проводились через 21 день після кастрації [Aloisi et al., 2003; Joshi et al., 2003]. Контрольним тваринам виконували розтин передньої черевної стінки з наступним пошаровим зашиванням рани ("псевдооперовані").

Замісну гормонотерапію у самок кастрованих щурів відтворювали введенням естрадіолу гемігідрату ("Естримакс", АО Гедеон Рихтер), 150 мг/кг внутрішньошлунково протягом 14 днів [Ali et al., 2001; Yuzurihara et al., 2003]. Ефект замісної терапії оцінювали за рівнем статевих гормонів в сироватці крові, а у самок ще і за допомогою вагінальних мазків.

Вміст естрадіолу в гепариновій плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом стандартними наборами DRG Estradiol ELISA фірми DRG (USA) згідно інструкцій фірм-виробників.

Вміст H_2S визначали за методикою [Wilinski et al., 2011]. Міокард промивали холодним 1,15% розчином KCl, підірбнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 M NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв. (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50% ТХО, центрифугували при 1200 г 15 хв., в супернатанті визначали вміст H_2S спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном в присутності $FeCl_3$. Всі маніпуляції проводили у стерильних герметизованих пластикових пробірках типу Eppendorf (для попередження втрат H_2S).

Для інших досліджень міокард гомогенізували в середовищі 0,25 M сахарози, 0,01 M Трис (pH 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об./хв. (тефлон-скло), центрифугували 30 хв. при 600 г при температурі 4-6°C, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірці Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20°C. Активність цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1) визначали за швидкістю утворення сульфід-аніону [Ольховський з співавт., 2011].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки ($M \pm m$). Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, при цьому вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Кореляційний зв'язок між показниками визначали за допомогою обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Розрахунки проводили за допомогою пакету статистичних програм "Microsoft Excel".

Результати. Обговорення

Встановлено, що різна насиченість організму самок естрадіолом має значний вплив на обмін H_2S в міокарді (табл. 1). Так, кастрація самок спричиняла

Таблиця 1. Вплив кастрації самок щурів та замісної гормонотерапії естрадіолом на активність ЦГЛ та вміст H_2S в міокарді ($M \pm m$, $n=30$).

Групи тварин	ЦГЛ, нмоль H_2S / хв. х мг протеїну	H_2S , нмоль / мг протеїну
Псевдооперовані самки	$0,378 \pm 0,013$	$3,11 \pm 0,10$
Кастрація	$0,301 \pm 0,008^*$	$2,60 \pm 0,08^*$
Кастрація + ЗГТ	$0,358 \pm 0,011^\#$	$3,07 \pm 0,06^\#$
	Кореляція з рівнем естрадіолу ($n=30$)	
	$+0,51^*$	$+0,45^*$

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно псевдооперованих самок щурів; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно кастрованих самок щурів; ° - достовірність кореляцій ($p < 0,05$) з рівнем естрадіолу.

Таблиця 2. Вплив кастрації самок щурів та замісної гормонотерапії естрадіолом на кінетичні параметри ЦГЛ в міокарді ($M \pm m$, $n=5$).

Групи тварин	K_m , мМ	V_{max} , нмоль H_2S / хв. х мг протеїну
Псевдооперовані самки	$2,40 \pm 0,03$	$0,596 \pm 0,003$
Кастрація	$2,97 \pm 0,05^*$	$0,498 \pm 0,004^*$
Кастрація + ЗГТ	$2,37 \pm 0,02^\#$	$0,592 \pm 0,005^\#$
	Кореляція з рівнем естрадіолу ($n=30$)	
	$-0,68^*$	$+0,61^*$

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно псевдооперованих самок щурів; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно кастрованих самок щурів; ° - достовірність кореляцій ($p < 0,05$) з рівнем естрадіолу.

достовірне зниження активності ЦГЛ на 25,6% та вмісту H_2S на 19,4% в міокарді щурів, порівняно з контрольною групою. Проведення замісної гормонотерапії кастрованим тваринам практично повністю нормалізує метаболізм H_2S в міокарді щурів. Введення естрадіолу оварієктомованим самкам викликає зростання активності

ЦГЛ та вмісту H_2S відповідно на 16,0 та 15,3%, порівняно з кастрованими тваринами. Проведений кореляційний аналіз показав, що між рівнем естрадіолу в плазмі крові та вмістом H_2S й активністю ЦГЛ в міокарді існують достовірні прямі зв'язки.

В подальшому ми оцінили вплив естрадіолу на кінетичні параметри реакції десульфування цистеїну за участі ЦГЛ в міокарді щурів (рис. 1).

Показано, що в міокарді самок за низьких концентрацій цистеїну (0,12-0,95 мМ) реєструвалась пряма залежність з швидкістю ензиматичної реакції (вона знаходилась в діапазоні 0,025-0,148 нмоль H_2S / хв. х мг протеїну). За умов подальшого збільшення концентрації цистеїну темпи приросту швидкості реакції зменшувались і при вмісті цистеїну 7,5 мМ крива виходила на плато. Зростання кількості цистеїну вище 7,5 мМ супроводжувалось явищем субстратного інгібування, тобто зменшенням активності реакції, каталізованої ЦГЛ. За умов гонадектомії самок відмічалось збільшення кінетичної кривої в прямих координатах праворуч, а кривої в координатах Лайнуївера-Берка - ліворуч. Поряд з цим реєструвалось статистично вірогідне збільшення K_m за цистеїном (на 23,8%) та зменшення V_{max} (на 16,4%) реакції утворення H_2S , каталізованої ЦГЛ (табл. 2). Проведення замісної гормонотерапії естрадіолом наближало кінетичні криві до таких у контрольній групі щурів, а кінетичні параметри (K_m та V_{max}) статистично вірогідно не відрізнялись від псевдооперованих самок щурів. Кореляційний аналіз показав існування значних за силою зв'язків між рівнем естрадіолу в плазмі крові та K_m (обернений за направленістю) й V_{max} реакції утворення H_2S за участі ЦГЛ (прямий за направленістю).

Таким чином жіночі статеві гормони є одним із визначальних чинників регуляції метаболізму H_2S в міокарді щурів. За умов дефіциту естрадіолу (кастрація самок), реєструється зниження рівня H_2S та змень-

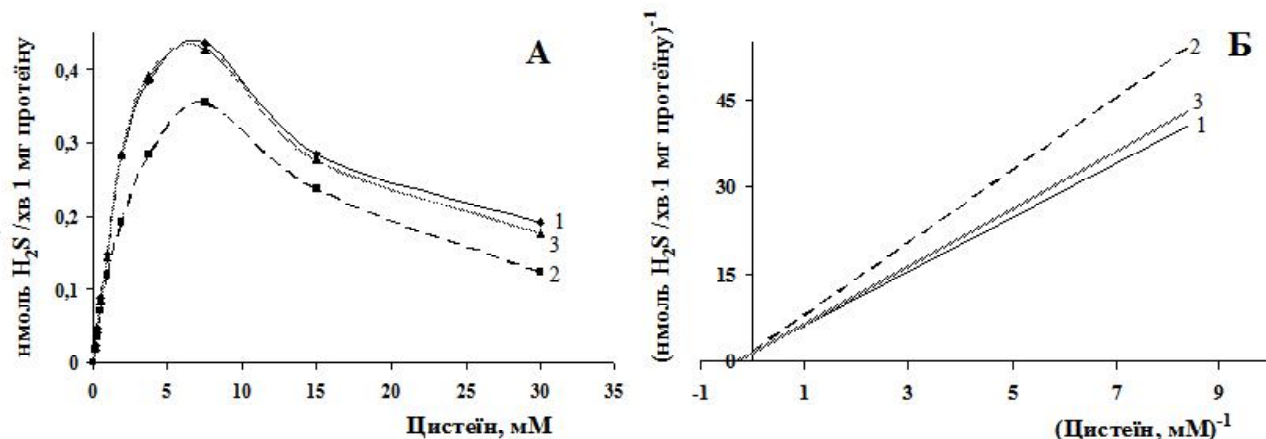


Рис. 1. Кінетика утворення H_2S з цистеїну за участі ЦГЛ в міокарді самок щурів у прямих координатах (А) та координатах Лайнуївера-Берка (Б). Примітки: 1. - псевдооперовані самки; 2 - кастровані самки; 3 - кастровані тварини, яким проводилась ЗГТ естрадіолом.

шення активності ЦГЛ, порівняно з відповідною групою контролю. Проведення ЗГТ кастрованим тваринам естрадіолом сприяє відновленню метаболізму H_2S в міокарді щурів до рівня контрольних тварин.

Різна насиченість організму щурів естрадіолом не лише впливає на активність синтезу H_2S в міокарді щурів, а й змінює кінетичні параметри ензиматичної реакції, каталізованої ЦГЛ. Оваріектомія самок спричиняє вірогідне зниження спорідненості ЦГЛ до цистеїну (достовірно зростає K_m) та V_{max} . Замісне введення статевих гормонів кастрованим тваринам забезпечує відновлення в міокарді самок кінетичних параметрів ензиматичної реакції за участі ЦГЛ до рівня тварин без змін гормонального статусу.

Виникає питання щодо молекулярних механізмів, які інтегровані у регуляторний вплив жіночих статевих гормонів на метаболізм H_2S в міокарді. Відомо, що естрогени володіють антиоксидантними властивостями, тому, ймовірно накопичення вільних радикалів, за умов дефіциту естрадіолу створює умови для ковалентної модифікації активного центру ензиму ЦГЛ та зміни його просторової будови. Можливо, за цих умов надлишок активних форм кисню викликає окисну деградацію H_2S до сульфідів та сульфатів [Stein, Bailey, 2013]. Останім часом показано, що утворення H_2S активується під впливом нітроген монооксиду (NO), синтез якого потенціюється естрадіолом [McGuire et al.,

2007; Stein, Bailey, 2013]. Тому на тлі дефіциту естрадіолу зменшується продукція NO, що супроводжується зниженням активності ЦГЛ та синтезу H_2S . Не виключено також, що одним із ймовірних механізмів впливу статевих гормонів на продукцію H_2S є їх здатність модулювати експресію генів, які відповідальні за синтез білка-ензиму ЦГЛ. Однак, остаточні молекулярні механізми регуляторного впливу естрадіолу на обмін H_2S залишається нез'ясованим.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гонадектомія самок супроводжується достовірним зниженням активності цистатіонін- γ -ліази (на 25,6%, $p < 0,05$), вмісту H_2S (на 19,4%, $p < 0,05$), спорідненості цистатіонін- γ -ліази до цистеїну (на 23,8%, $p < 0,05$) та максимальної швидкості утворення H_2S (на 16,4 %, $p < 0,05$) в міокарді щурів.

2. Проведення замісної гормонотерапії естрадіолом кастрованим самкам наближає продукцію H_2S та кінетичні параметри цистатіонін- γ -ліази в міокарді до рівня тварин без змін гормонального статусу.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять поглибити існуючі уявлення щодо молекулярних механізмів регуляторного впливу жіночих статевих гормонів на метаболізм гідроген сульфід у серцево-судинній системі.

Список літератури

- Барна О. М. Гендерна кардіологія. Проекція на аритмії у жінок / О. М. Барна // Медицинские аспекты здоровья Женщины. - 2007. - Т. 4, № 7. - С. 14-18.
- 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. - С. 133 - 137.
- Ali B. H. Sex Difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy / B. H. Ali, T. H. Ben Ismail, A. A. Basir // Indian Journal of Pharmacology. - 2001. - Vol. 33. - P. 369-373.
- Aloisi A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A. M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2003. - Vol. 1007. - P. 232-237.
- Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice / B. Wiliński, J. Wiliński, E. Somogyi [et al.] // Pharmacol Rep. - 2011. - 63, № 5. - P. 1243-1247.
- Endothelin, sex and hypertension / R. C. Tostes, Z. B. Fortes, G. E. Callera [et al.] // Clin. Sci. (Lond). - 2008. - Vol. 114 (2). - P. 85-97.
- Gadalla M. M. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / M. M. Gadalla, S. H. Snyder // J. Neurochem. - 2010. - 113. - P. 14-26.
- Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / B. B. McGuire, R. W. Watson, F. Perez-Barriocanal [et al.] // Kidney Blood Press Res. - 2007. - Vol. 30, № 2. - P. 67-80.
- Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats / M. Yuzurihara, Y. Ikarashi, M. Noguchi, Y. Kase // Urology. - 2003. - Vol. 62, № 5. - P. 947-951.
- Key role of estrogens and endothelial estrogen receptor α in blood flow-mediated remodeling of resistance arteries / K. Tarhouni, A. L. Guihot, M. L. Freidja [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2013. - Vol. 33 (3). - P. 605-611.
- Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S. A. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V. V. Khole // Reproduction. - 2003. - Vol. 125, № 4. - P. 3495-3507.
- Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology / A. Stein, Sh. M. Bailey // Redox Biology - 2013. - № 1. - P. 32-39.

Мельник А.В.

ВЛИЯНИЕ РАЗНОЙ НАСЫЩЕННОСТИ ОРГАНИЗМА САМОК КРЫС ЭСТРАДИОЛОМ НА ОБРАЗОВАНИЕ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В МИОКАРДЕ

Резюме. В работе показано, что продукция гидроген сульфид в миокарде детерминруется уровнем эстрадиола: кастрация самок вызывает достоверное уменьшение в миокарде содержания H_2S , активности цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ), максимальной скорости образования H_2S из цистеина при участии ЦГЛ (V_{max}), а также повышение константы Михаэлиса (K_m) этого энзима по сравнению с контролем. Проведение заместительной гормонотерапии с помощью эстрадиола приближает показатели продукции H_2S и кинетические параметры ЦГЛ до уровня в контрольной группе.

Ключевые слова: гидроген сульфид, цистатионин- γ -лиаза, кинетические параметры, самки, эстрадиол, миокард.

Melnik A.V.

INFLUENCE OF ESTRADIOL VARIOUS SATURATION IN FEMALE RATS ON THE HYDROGEN SULFIDE FORMATION IN THE MYOCARDIUM

Summary. It is shown that the production of hydrogen sulfide in the myocardium is determined by the level of estradiol: castration of females causes a significant decrease in myocardial H_2S content, cystathionine γ -lyase (CSE) activity, maximum rate of H_2S formation from cysteine with CSE (V_{max}), as well as an increase in Michaelis constant (K_m) of this enzyme in comparison with the controls. Hormone replacement therapy with estradiol approximates H_2S production and CSE kinetic parameters to the levels of the control group.

Key words: hydrogen sulfide, cystathionine γ -lyase, kinetic parameters, female, estradiol, myocardium.

Стаття надійшла до редакції 21.11.2014 р.

Мельник Андрій Володимирович - к.мед.н., доцент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М.І. Пирогова; +38 093 670-27-08; anderneting@gmail.com

© Ткаченко М.М., Черкасова Л.А.

УДК: 100.42:621.90.02.001.5:612.627:612.621:575.191:613.954

Ткаченко М.М., Черкасова Л.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (проспект Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 02000)

ВІКОВІ ВІДМІННОСТІ ЕХОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ МАТКИ ТА ЯЄЧНИКІВ У РІЗНІ ФАЗИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ У ОСІБ ПІДЛІТКОВОГО ТА ЮНАЦЬКОГО ВІКУ ІЗ РІЗНИМИ СОМАТОТИПАМИ

Резюме. У здорових міських дівчаток і дівчат Поділля різних соматотипів встановлені вікові відмінності ехометричних параметрів матки та яєчників у різні фази менструального циклу (МЦ). Найбільша кількість достовірних вікових відмінностей досліджуваних показників у різні фази МЦ встановлена у дівчат і дівчаток екоморфів, а найменша кількість - у представниць мезоморфного соматотипу. У дівчат різних соматотипів 16-18 років більшість розмірів матки і яєчників у різні фази МЦ достовірно більші порівняно із дівчатками 13-15 років (за виключенням довжини шийки матки у ендомезоморфів і товщини міометрію у екоморфів у всі фази МЦ, передньо-заднього розміру матки у мезо- та екоморфів, які більші у дівчаток підліткового віку). Найбільша кількість достовірних вікових відмінностей розмірів матки і яєчників встановлена у фолікулінову фазу МЦ.

Ключові слова: ехометричні показники яєчників, соматотип, менструальний цикл, здорові дівчатка, здорові дівчата, вікові відмінності.

Вступ

У сучасній медичній науці вивчення здоров'я людини переорієнтовано на індивідуальний принцип. Гостру необхідність в знаннях про індивідуально-типологічні і вікові особливості організму відчуває клінічна антропологія, завданням якої є виявлення і вивчення конституційно-детермінованих закономірностей прояву хвороби [Столяренко, Столяренко, 2004].

В тій чи іншій мірі параметри матки і яєчників визначаються конституцією тіла і віком жінки [Каарама, 1991]. Багато в чому вони залежать і від кількості вагітностей, абортів, пологів, перенесених захворювань та інших факторів. Таким чином, розміри матки у різних дівчат і жінок будуть різними. Тим не менш, є рамки, які визначають норму величини здорової матки. Розміри матки і яєчників змінюються відповідно до визначених важливих періодів і моментів в житті жінки, а саме: з настанням статевого дозрівання, під час вагітностей і в період постменопаузи [Каарама, 1991; Хомутов, 2002; Озерская и др., 2007]. Визначення розмірів для кожної жінки є індивідуальним. Зазначені рамки норми - лише орієнтир, але ніяк не обов'язкова догма [Литвинов, 2006].

З клінічної точки зору чималий інтерес представляє виявлення особливостей статевого дозрівання з ураху-

ванням як вікових, так і конституціональних змін зростаючого організму. Виявлені вікові особливості розмірів матки і яєчників можуть бути використані при ультразвуковому дослідженні статевих органів в акушерстві, гінекології та в комплексній судово-медичній експертизі встановлення віку жінки.

У зв'язку з цим, метою даного дослідження було визначення вікових відмінностей ехографічних розмірів жіночих статевих органів у здорових міських дівчат і дівчаток Поділля різних соматотипів у різні фази МЦ.

Матеріали та методи

Для виконання поставленої мети нами із банку даних науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова були взяті первинні показники ультразвукового дослідження правого й лівого яєчників (довжина, ширина, товщина та об'єм) 120 здорових міських дівчаток віком від 13 до 15 років та 108 дівчат віком від 16 до 18 років у різні фази МЦ.

Матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977),

відповідним положенням ВООЗ та законам України.

УЗД яєчників проводили на 7, 14 та 21 добу після початку менструації (відповідно фолікулінова, фаза овуляції та лютеїнова фаза МЦ) за допомогою апаратів "Toshiba SSA-220A" (конвексний датчик 3.75 МГц) та Voluson 730 Pro (конвексний датчик 4-10 МГц). При сонографічному дослідженні за стандартною методикою М.В. Медведєва та ін. [1997] у різні фази МЦ визначали: довжину, товщину та ширину правого й лівого яєчників. Зазначені розміри яєчників використовували для визначення їх об'єму за формулою F. Sample: $V=d_1 \times d_2 \times d_3 \times 0,523$, де d_1 - довжина, d_2 - ширина, d_3 - товщина яєчника.

Антропометричне обстеження дівчат проведено за схемою В.В. Бунака [1941]. Соматотип досліджуваних визначався нами за методикою J. Carter і В. Heath [1990].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням програми "STATISTICA 6.1" з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення по кожній ознаці, що вивчалася, стандартні відхилення та процентильний розмах. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні, а між залежними - за допомогою критерію Вілкоксона.

Результати. Обговорення

В результаті порівняння параметричних характеристик матки та яєчників у дівчат 16-18 років із розмірами зазначених органів аналогічної вибірки дівчаток 13-15 років у дослідженні І.Г. Левківської [2010, 2010] встановлено наступні їх вікові відмінності (у таблицях 1-3 зазначені середні значення розмірів, які мають достовірні вікові відмінності та показники їх статистичної значущості різниці у осіб жіночої статі підліткового та юнацького віку з однаковим соматотипом під час різних фаз МЦ).

Довжина тіла матки під час фолікулінової та лютеїнової фази МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більша порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу. Також цей розмір під час фолікулінової фази МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більший порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Довжина шийки матки під час всіх фаз МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) менша порівняно із 13-15 річними дівчатками екто-мезоморфами.

Ширина матки під час всіх фаз МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більша порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Передньо-задній розмір матки під час фолікулінової фази МЦ у дівчат мезоморфів та ектоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) менший порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу. Зазначений розмір у лютеїнову фазу МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більший порівняно із

дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Товщина ендометрію у лютеїнову фазу МЦ у дівчат мезоморфів та екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,01$) більший порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Товщина міометрію під час всіх фаз МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) менша порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Довжина правого яєчника під час фолікулінової фази МЦ у дівчат мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,01$) більша порівняно із дівчатками 13-15 років мезоморфного соматотипу.

Ширина, товщина та об'єм правого яєчника під час фолікулінової фази МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більші порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Довжина лівого яєчника під час овуляційної фази МЦ у дівчат ектоморфів та екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більша порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Ширина лівого яєчника під час овуляційної фази МЦ у дівчат ектоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більша порівняно із 13-15-річними дівчатками ектоморфами.

Об'єм лівого яєчника під час овуляційної фази МЦ у дівчат ектоморфів та екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більший порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу.

Товщина лівого яєчника під час фолікулінової фази МЦ у дівчат екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більша порівняно із 13-15-річними дівчатками екто-мезоморфами.

Яєчничково-маточний індекс під час фолікулінової фази МЦ у дівчат мезоморфів і екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більший порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу. Зазначений розмір під час овуляційної фази МЦ у дівчат ектоморфів і екто-мезоморфів 16-18 років достовірно ($p<0,05$) більший порівняно із дівчатками 13-15 років однакового соматотипу.

Решта розмірів (товщина ендометрію та довжина, ширина, товщина, об'єм лівого яєчника у фолікулінову фазу; довжина тіла матки, товщина ендометрію, довжина, ширина, об'єм лівого яєчника і товщина обох яєчників у фазу овуляції; довжина, ширина, об'єм обох яєчників і товщина правого яєчника, яєчничково-маточний індекс у лютеїнову фазу) не мали достовірних вікових відмінностей.

Результати наукових досліджень показали залежність статевого дозрівання від фізичних даних дівчаток-підлітків. Незважаючи на те, що підлітки відрізняються пропорційністю анатомічної будови, у них відрізняються темпи статевого дозрівання і відповідно розмірні характеристики репродуктивних органів. Так, згідно результатів дослідження ряду авторів [Хомутов, 2002; Искра, 2006; Engeland et al., 2008], відомо, що у дівчат-підлітків пікнічної тілобудови, в порівнянні з астениками і нормостениками, спостерігається більш рання ак-

Таблиця 1. Достовірні вікові відмінності ехометричних параметрів статевих органів під час фолікулінової фази МЦ у осіб 13-15-ти та 16-18-ти років із різними соматотипами ($M \pm \sigma$).

Показники	Соматотип	13-15 річні	16-18 річні	p
Довжина тіла матки (мм)	Екто-мезом.	46,95±3,77	49,29±5,38	p<0,05
	Ендо-мезом.	49,87±3,09	51,56±3,97	p<0,05
Довжина шийки (мм)	Ендо-мезом.	27,87±2,67	24,94±3,04	p<0,05
Ширина матки (мм)	Ектоморф.	37,83±4,16	40,50±5,06	p<0,05
Передньо-задній розмір матки (мм)	Мезоморф.	30,91±2,66	29,39±3,29	p<0,05
	Ектоморф.	28,90±3,20	27,30±2,77	p<0,05
Товщина міометрію (мм)	Ектоморф.	12,83±1,49	12,10±1,12	p<0,05
Довжина правого яєчника(мм)	Мезоморф.	26,51±2,51	28,71±2,99	p<0,01
Ширина правого яєчника (мм)	Ендо-мезом.	24,73±2,19	26,63±1,408	p<0,05
Товщина правого яєчника (мм)	Ендо-мезом.	21,07±2,96	23,31±1,89	p<0,05
Об'єм правого яєчника (см ³)	Ендо-мезом.	7,706±2,118	9,539±1,833	p<0,05
Яєчничково-маточний індекс (відн. од.)	Мезоморф.	2,299±0,560	2,743±0,804	p<0,05
	Екто-мезом.	2,457±0,622	2,804±0,540	p<0,05

Примітки: тут і в подальшому p - показник статистичної значущості різниці ехометричних параметрів статевих органів у осіб жіночої статі 13-15-ти та 16-18-ти років у з однаковим соматотипом.

Таблиця 2. Достовірні вікові відмінності ехометричних параметрів статевих органів під час овуляційної фази МЦ у осіб 13-15-ти та 16-18-ти років із різними соматотипами ($M \pm \sigma$).

Показники	Соматотип	13-15 річні	16-18 річні	p
Довжина шийки (мм)	Ендо-мезом.	27,87±2,67	24,94±3,04	p<0,05
Ширина матки (мм)	Ектоморф.	38,08±4,24	40,65±5,12	p<0,05
Товщина міометрію (мм)	Ектоморф.	12,98±1,80	12,10±1,12	p<0,05
Довжина лівого яєчника (мм)	Ектоморф.	28,15±3,48	30,30±2,97	p<0,05
	Екто-мезом.	28,73±2,85	31,00±2,54	p<0,05
Ширина лівого яєчника (мм)	Ектоморф.	24,35±3,53	26,45±3,27	p<0,05
Об'єм лівого яєчника (см ³)	Ектоморф.	7,455±2,941	9,335±3,224	p<0,05
	Екто-мезом.	8,043±2,630	9,773±1,966	p<0,05
Яєчничково-маточний індекс (відн. од.)	Ектоморф.	2,435±0,825	2,820±0,677	p<0,05
	Екто-мезом.	2,517±0,657	3,050±0,550	p<0,05

тивация гіпофізарно-яєчничкової системи. У дівчат-підлітків астеничної статури, порівняно із дівчатами-підлітками нормостенічного і пікнічного типу тілобудо-

ви, спостерігається запізнена активація гіпофізарно-яєчничкової системи.

У дівчат старшого віку і різних соматотипів стан активності 16-18 гіпофізарно-яєчничкової системи стабілізується і не має таких яскравих конституціональних відмінностей, як у підлітків. Підлітки мезоморфного та брахіморфного типів тілобудови порівняно із доліхоморфами до початку юнацького віку по розмірним характеристикам наближаються до старшої вікової групи і тому будуть мати меншу розмірну варіабельність матки та яєчників [Каарма, 1991; Бородин и др., 2004]. Цілком закономірно очікувати більшу кількість вікових відмінностей при порівнянні осіб із доліхоморфним типом тілобудови [Хомутов, 2002].

Так, у нашому дослідженні у дівчат мезоморфів 16-18 років порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу встановлені статистично значуще менші ($p<0,05$) значення передньо-заднього розміру матки та достовірно ($p<0,05-0,01$) більші значення довжини правого яєчника, яєчничково-маточного індексу під час фолікулінової фази МЦ і товщини ендометрію під час лютеїнової фази МЦ.

У дівчат ектоморфів 16-18 років порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу встановлені статистично значуще більші ($p<0,05$) значення ширини матки під час всіх фаз МЦ; довжини, ширини об'єму лівого яєчника та яєчничково-маткового індексу під час лютеїнової фази МЦ та достовірно менші значення ($p<0,05$) передньо-заднього розміру матки під час фолікулінової фази МЦ та товщини міометрію під час всіх фаз МЦ.

У дівчат екто-мезоморфів 16-18 років порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу встановлені статистично значуще більші ($p<0,05$) значення довжини тіла матки під час фолікулінової та лютеїнової фази МЦ; яєчничково-маткового індексу під час фолікулінової та овуляційної фази МЦ; довжини і об'єму лівого яєчника у фазу овуляції і товщини лівого яєчника у лютеїнову фазу МЦ.

У дівчат ендо-мезоморфів 16-18 років порівняно із дівчатками 13-15 років аналогічного соматотипу встановлені статистично значуще менші ($p<0,05$) значення довжини шийки матки під час всіх фаз МЦ; та достовірно більші ($p<0,05$) значення величини довжини тіла матки і ширини, товщини, об'єму правого яєчника під час фолікулінової фази МЦ; передньо-заднього розміру матки і товщини ендометрію у лютеїнову фазу МЦ.

Отже, найбільшу кількість вікових відмінностей розмірів матки і яєчників ми встановили у дівчат і дівчаток ектоморфів порівняно із досліджуваними інших соматотипів. Крім того, найменша кількість вікових відмінностей розмірів спостерігалась у дівчат і дівчаток мезоморфного соматотипу.

За даними Е.К. Айламазяна [2004], до 16-17 років розміри матки наближаються до її розмірів у дорослих жінок. Проте наше дослідження показало, що зростання частин матки не завершується в даному віці. Довжи-

Таблиця 3. Достовірні вікові відмінності ехометричних параметрів статевих органів під час лютеїнової фази МЦ у осіб 13-15-ти та 16-18-ти років із різними соматотипами ($M \pm \sigma$).

Показники	Соматотип	13-15 річні	16-18 річні	p
Довжина тіла матки (мм)	Екто-мезом.	47,91±3,96	49,93±5,08	p<0,05
Довжина шийки (мм)	Ендо-мезом.	27,87±2,67	24,94±3,04	p<0,05
Ширина матки (мм)	Ектоморф.	38,69±4,38	41,30±5,06	p<0,05
Передньо-задній розмір матки (мм)	Ендо-мезом.	34,13±3,14	36,56±3,05	p<0,05
Товщина ендометрію (мм)	Мезоморф.	8,429±1,008	9,214±0,917	p<0,01
	Ендо-мезом.	8,267±1,335	9,438±0,727	p<0,01
Товщина міометрію (мм)	Ектоморф.	12,85±1,49	12,10±1,12	p<0,05
Товщина лівого яєчника (мм)	Екто-мезом.	20,59±3,36	22,29±1,49	p<0,05

на, ширина і товщина матки збільшуються у дівчат 16-18 років порівняно із підлітковою групою. Наші дані збігаються з даними В.І. Кулакова і др., [1997] М.Н. Кузнецова і Н.С. Мартиш (1997), В.Ф. Коколіної [2001], О.В. Сирової [2008], в яких вивчення вікової мінливості довжини шийки матки виявило її зменшення в період від 17 до 19 років. Крім того, менша величина довжини шийки матки спостерігалась саме у 16-18-річних дівчат ендо-мезоморфів порівняно із дівчатками підліткового віку аналогічного соматотипу. Це пояснюється більш швидким дозріванням дівчат ендо-мезоморфного соматотипу, а отже більш значним розмірним діапазоном довжини шийки матки [Искра, 2006; Сирова, 2008].

У дівчат ектоморфів встановлено достовірно більш значення товщини міометрію в усі фази МЦ порівняно із старшою віковою групою дівчат, що, можливо, пов'язано із віковими особливостями морфологічних перебудов стінки матки у даного соматотипу [Kurjak, Kupesic, 2010; Ікре et al., 2012].

Встановлено меншу кількість достовірних вікових відмінностей розмірів яєчників порівняно із розмірами

матки (особливо у лютеїнову фазу МЦ), що зумовлено переважаючим модифікуючим впливом статевих гормонів на розміри яєчників і особливо меншою їх розмірною варіабельністю у фазу жовтого тіла [Engeland et al., 2008; Kurjak, Kupesic, 2010].

Отже, відомості про параметричні характеристики репродуктивних органів дівчат підліткового і юнацького віку суттєво доповнили діапазон даних про населення України. Сукупність отриманих даних може служити інформаційною вітчизняною базою для порівняння ультразвукової анатомії матки і яєчників жінок різних вікових періодів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У здорових міських дівчаток і дівчат Поділля різних соматотипів встановлені вікові відмінності ехометричних параметрів матки та яєчників (у меншій кількості) у різні фази МЦ.

2. Найбільша кількість достовірних вікових відмінностей досліджуваних показників у різні фази МЦ встановлена у дівчат і дівчаток ектоморфів, а найменша кількість - у представниць мезоморфного соматотипу.

3. У дівчат різних соматотипів 16-18 років більшість розмірів матки і яєчників у різні фази МЦ достовірно більш порівняно із дівчатками 13-15 років (за виключенням довжини шийки матки у ендо-мезоморфів і товщини міометрію у ектоморфів у всі фази МЦ, передньо-заднього розміру матки у мезо- та ектоморфів, які більш у дівчаток підліткового віку).

4. Найбільша кількість достовірних вікових відмінностей розмірів матки і яєчників встановлена у фолікулярну фазу МЦ.

Перспективи подальших досліджень полягають в тому, що отримані вікові відмінності ехографічних розмірів матки і яєчників у дівчаток і дівчат різних соматотипів у різні фази МЦ дозволять у подальшому більш коректно оцінити стан репродуктивного здоров'я жіночого населення України і використати їх у лікувально-діагностичному процесі.

Список літератури

- Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. - М.: Медпресс-информ, 2004. - 447 с.
- Антропометрические показатели репродуктивного здоровья девушек и женщин от 13 до 35 лет / Ю.И. Бородин, О.М. Хребтова, А.Н. Машак, В.А. Изранов // Морфологические ведомости. - 2004. - № 1. - С. 15-17.
- Бунак В.В. Антропометрия / В.В. Бунак. - М.: Учмедгиз Наркомпроса РСФСР, 1941. - 368 с.
- Диференціальна ультразвукова діагностика в гінекології / М.В. Медведєв, Б.І. Зикін, В.Л. Хохолін, Н.Ю. Стручкова. - М. Видар, 1997. - 63 с.
- Искра И.П. Особенности полового созревания у девушек-подростков различных соматотипов и его зависимость от медико-социальных факторов: дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И.П. Искра. - Красноярск, 2006. - 123 с.
- Каарма Х.Т. Клиническая антропология в акушерской практике / Х.Т. Каарма // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: Тез. докл. науч. конф. Томск. - 1991. - С. 27-29.
- Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей / В.Ф. Коколина. 2-е изд., перераб. М.: Мед. информ. агентство, 2001. - 287 с.
- Кулаков В.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста / В.И. Кулаков, М.Н. Кузнецова, Н.С. Мартыш. - Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 1997. - 239 с.
- Левківська І.Г. Ехометричні показники матки в різні фази менструального циклу у міських дівчат Поділля різних соматотипів / І.Г. Левківська // Клін. анатомія та оперативна хірургія. - 2010. - Т. 9, № 3. - С. 15-20.

- Левківська І.Г. Особливості ехометричних параметрів яєчників у різні фази менструального циклу дівчаток із різними соматотипами / І.Г. Левківська // Вісник морфології. - 2010. - Т. 16, № 1. - С. 202-206.
- Литвинов А.В. Норма в медицинской практике: Справочное пособие / А.В. Литвинов. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 144 с.
- Озерская И.А. Эхография репродуктивной системы девочки, подростка, девушки / И.А. Озерская, М.И. Пыков, Н.В. Заболотская. - М.: Видар-М, 2007. - 344 с.
- Столяренко В.Е. Антропология системная наука о человеке: Учебное пособие для студ. вузов / В.Е. Столяренко, Л.Д. Столяренко. - 2-ое изд., перераб. и доп. Ростов н/Д: Феникс, 2004. - 384 с.
- Сырова О.В. Ультразвуковая анатомия внутренних половых органов девушек 17-19 лет с различными формами таза и типами телосложения: дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.02 / О.В. Сырова. - Саратов, 2008. - 116 с.
- Хомутов А.Е. Возрастная антропология / А.Е. Хомутов. - Ростов н/Д: Феникс, 2002. - 384 с.
- Carter J.L. Somatotyping - development and applications / J.L. Carter, V.H. Heath. - Cambridge University Press. - 1990. - 504 p.
- Height, body mass index and ovarian sizes in different phases of ovarian cycle / A. Engeland, S. Tretli, T. Bjorge [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. - 2008. - Vol. 97. - P. 1244-1248.
- Kurjak A. An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition / A. Kurjak, S. Kupesic // The Parthenon publishing group. New York. London. - 2010. - P. 21-23.
- Ultrasound evaluation of the uterine size and endometrial changes in a normal menstrual cycle / M.C. Ikpe, A.M. Abasiattai, I. Okoye [et al.] // Tropical Journal of Medical Research. - 2012. - Vol. 16, № 2. - P. 36-41.

Ткаченко М.М., Черкасова Л.А.

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЭХОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ В РАЗНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ОСОБ ПОДРОСТКОВОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

Резюме. У здоровых городских девочек и девушек Подолья разных соматотипов установлены возрастные различия эхометрических параметров матки и яичников в разные фазы менструального цикла (МЦ). Наибольшее количество достоверных возрастных различий исследуемых показателей в разные фазы МЦ установлено у девушек и девочек эктоморфов, а наименьшее количество - у представительниц мезоморфного соматотипа. У девушек разных соматотипов 16-18 лет большинство размеров матки и яичников в разные фазы МЦ достоверно больше по сравнению с девочками 13-15 лет (по исключению длины шейки матки у эндо-мезоморфов и толщины миометрия у эктоморфов во все фазы МЦ, передне-заднего размера матки у мезо- и эктоморфов, которые больше у девочек подросткового возраста). Наибольшее количество достоверных возрастных различий размеров матки и яичников установлено в фолликулиновую фазу МЦ.

Ключевые слова: эхометрические показатели яичников, соматотип, менструальный цикл, здоровые девушки, возрастные различия.

Tkachenko M.M., Cherkasova L.A.

AGE DIFFERENCES ECHOMETRY PARAMETERS OF UTERUS AND OVARIES IN DIFFERENT PHASES OF THE MENSTRUAL CYCLE IN TEENAGE AND YOUTH AGE WITH DIFFERENT SOMATOTYPE

Summary. In healthy urban girls with various somatotypes was found age differences of echometric parameters of the uterus and ovaries in different phases of the menstrual cycle. The most significant age, differences between the studied parameters in different phases of the menstrual cycle typical for girls with ectomorphic type, and the smallest number - with mesomorphic somatotype. Girls 16-18 years old with different somatotypes most size of the uterus and ovaries in different phases of the menstrual cycle was significantly higher compared to girls 13-15 years (excluding the length of the cervix in endo-mesomorphic and thickness of myometrium in ectomorphic in all phases of the menstrual cycle, anterior-posterior uterine size and meso-ectomorphic that adolescent girls). The most significant age differences in size of the uterus and ovaries installed in the follicular phase of the menstrual cycle.

Key words: ectomorphic ovarian indicators, menstrual cycle, healthy girls, age differences.

Стаття надійшла до редакції 26.11.2014 р.

Ткаченко Михайло Миколайович - д.мед.н., проф., заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; +38 044 456-10-11

Черкасова Любов Анатоліївна - старший лаборант кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; +38 096 459-92-35

© Евтушенко В.О.

УДК: 611.637:/08:57.2

Евтушенко В.М.

Запорожский государственный медицинский университет (пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, Украина, 69001)

АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Резюме. С целью выявления возрастных морфофункциональных изменений железистого, соединительнотканного и лимфоидного компонентов предстательной железы в юношеском возрасте были исследованы 10 предстательных желез

лиц в возрасте от 17 до 21 года морфометрическим, гистологическим и статистическим методами. Установлено, что в юношеском возрасте наблюдаются усиление секреторных процессов в эпителии концевых отделов простаты, соответствие самого высокого уровня морфологической организации лимфоидных образований простаты ее наибольшей функциональной активности.

Ключевые слова: простата, фибробласты, железистый эпителий, лимфоциты.

Введение

Функциональные и морфологические особенности предстательной железы человека представляют собой важную проблему в связи с распространением многочисленных ее заболеваний, в патогенезе которых наблюдаются нарушения специфических и неспецифических механизмов защиты [Дунаевский, Арсеньева, 1994; Забарко, 2000; Мельников, Слабкий, 2001; Возианов, Шамраев, Бабюк, 2004]. Особый интерес к изучению предстательной железы возник в связи с тенденцией её тканей к усиленному росту, который с возрастом приводит к аденоме, гиперплазии, карциноме. Большую актуальность приобретает точка зрения, отдающая предпочтение соединительной ткани в развитии гипертрофических процессов в простате. Здесь большое значение имеют авторегуляторные процессы производных мезенхимы, роль гормональных факторов в регулировании последних [Пальцев, Иванов, 1995; Мильман, 2000; Лугин, Троценко, 2007].

Целью работы явилось изучение особенностей морфофункциональных и иммуноморфологических характеристик предстательной железы человека в юношеском возрасте.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования взяты 10 предстательных желез человека в возрасте от 17 до 21 года. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, а затем заключались в парафин и изготавливались серийные срезы. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Карацци и Эрлиха, эозином, азур II - эозином, ШИК-реакция. Для измерения морфометрических характеристик лимфоидной популяции использовали компьютерную систему цифрового анализа с изображением VIDAS-368 (Kotron Elektronik, Германия). Изображения, которые получали на микроскопе AXIOP с помощью высококонтрастной камеры CONU-4722 (CONU Inc., США), были введены в компьютерную систему цифрового анализа VIDAS-386 (Kotron Elektronik, Германия). Для оценки пролиферативной активности и состояния гладкой мышечной ткани использовали моноклональные антитела Ki-67 (клон MIB-1, DakoCytomation) - показатель пролиферативной активности, LSMA - маркер гладкомышечного актина. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ Statgraph на персональном компьютере "Pentium". Учитывалась средняя арифметическая величина (M), среднее квадратное отклонение (б) и стандартная ошибка

среднего арифметического (S). Сравнение средних значений проводили по показателям Фишера - Стьюдента. Различия двух средних считали достоверными при $p < 0,05$. Для вычисления исходных параметров и коэффициентов и статистического анализа использовалась программа Microsoft R Excel 2000.

Результаты. Обсуждение

Предстательная железа в 17 лет представляет вполне сформировавшийся орган, как в морфологическом, так и функциональном отношении. Секреторные отделы преобладают над выводными протоками. Основная масса эпителиального покрова образована двухрядным призматическим эпителием, клетки которого подвержены значительным изменениям, связанным с функциональным состоянием долек и характером секреторного процесса в них.

Анализ особенностей строения, морфологической и гистохимической дифференцировки показывает, что в этом возрасте ведущее место в функциональной нагрузке тканей органа принадлежит эпителию, соединительная ткань находится на стадии глубокой биохимической перестройки, предшествующей ее гистофизическим и морфологическим изменениям. Пролиферативные процессы в железистой паренхиме превалируют над этими процессами в других тканях. В этом возрасте наблюдается положительная экспрессия маркера Ki - 67 в эпителиальных клетках железистого эпителия. Среди клеточных элементов соединительной ткани, преобладают фибробласты, фиброциты, лимфоциты, а также встречаются макрофаги и тучные клетки.

Следует отметить, что усиленно процесс нарастания соединительнотканых компонентов продолжается в 17-летнем возрасте, хотя в целом разрастание эпителия превалирует над общей массой соединительной ткани и мышечных структур (рис.1).

Железистые структуры органа претерпевают большие изменения в характере динамики количественного и качественного состава полисахаридных соединений. Происходит накопление гликогена, уменьшается количество нейтральных полисахаридов. Меняется соотношение между содержанием этих веществ, в строме и паренхиме органа. При окраске альциановым синим обнаруживаются сиаломуцины, расположенные преимущественно в апикальных участках клеток.

К 18 годам морфологические структуры эпителия не претерпевают существенных изменений. Значительно изменяются гистохимические параметры

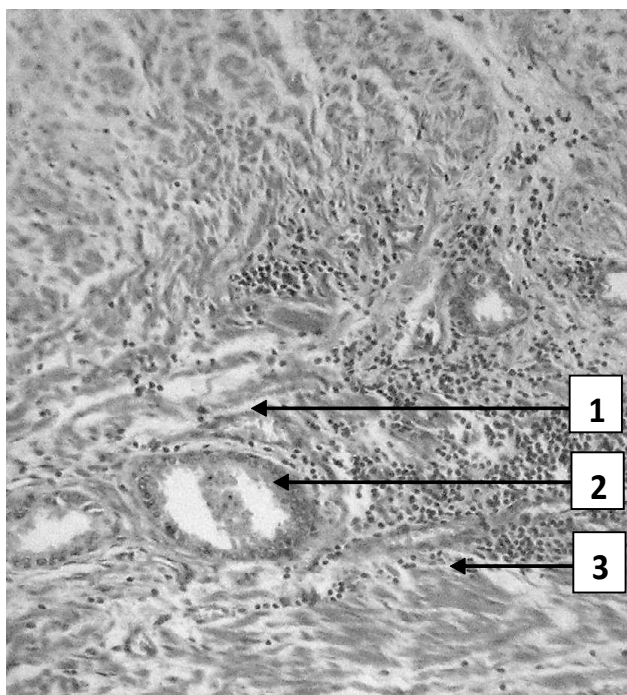


Рис. 1. Предстательная железа человека. Возраст 18 лет. 1 - кровеносный сосуд; 2 - секреторные отделы; 3 - строма предстательной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20. Ок. 10.

эпителия и соединительной ткани. Особенно много гликозаминогликанов содержится в клетках эпителия. Характерно, что одновременно с увеличением гликогена происходит нарастание других полисахаридных комплексов. Разность гистохимической дифференцировки находит отражение в количественном и качественном составе полисахаридов эпителия в соединительной ткани.

В рассматриваемом возрасте предпочтение отдается эпителию, а соединительная ткань находится в стадии подготовки к очередному этапу гистохимической дифференцировки. На это указывает не только полисахаридный состав тканей органа, где преобладают гликопротеины, но также и химическая характеристика состава и динамики некоторых ферментов.

Железистые отделы имеют самую разнообразную форму и размеры. Они окружены прослойкой, состоящей из соединительной ткани и гладких мышечных элементов. Если в капсуле органа и отходящих от нее перегородок преобладает плотная соединительная ткань, состоящая из клеточных элементов и коллагеновых волокон, то в участках, прилежащих к секреторным отделам, на первое место выходят ретикулярные и эластические элементы. В 19 лет морфологическая характеристика эпителиального покрова остается примерно такой же, как у лиц 18 лет. В анализируемом возрасте характерно наличие четкой двухрядности образованной ядрами кубичес-

ких и призматических клеток. Секреторная функция железы достигает наибольшего развития в период 18 - 40 лет, что находит отражение в гистохимической дифференцировке органа и частично сказывается с нарастанием полисахаридов в эпителии и соединительной ткани.

В период с 17 до 20 лет происходит интенсивное увеличение паренхиматозных элементов предстательной железы, при одновременном уменьшении процентного содержания соединительнотканых компонентов. Подобная картина наблюдается в несколько менее выраженном виде и в последующие годы, достигая максимума к 36-летнему возрасту. В просветах железистых отделов органа 19-летних людей встречаются единичные простатические конкреции, достигающие в отдельных случаях крупных размеров. Одновременно отмечается увеличение волокнистых компонентов соединительной ткани, особенно ретикулярных и эластических волокон. Изменение темпа процессов фибрилlogenеза и характера динамики биохимических веществ, входящих в соединительную ткань, всегда предшествует перестройке секреторной функции предстательной железы. Наблюдается положительная экспрессия гладкомышечного актина (рис.2).

Существенных морфологических изменений эпителий железистых отделов простаты не претерпевает по сравнению с выше описанными. Он представлен низкими и высокими призматическими клетками, изменяющими форму и размеры в зависимости от фазы секреторного цикла. Усиливается интенсивность секреции в органе и увеличение количества андрогеновых рецепторов на поверхности эпителиальных клеток. Можно считать, что наступает очередная волна нарастания секреторных процес-

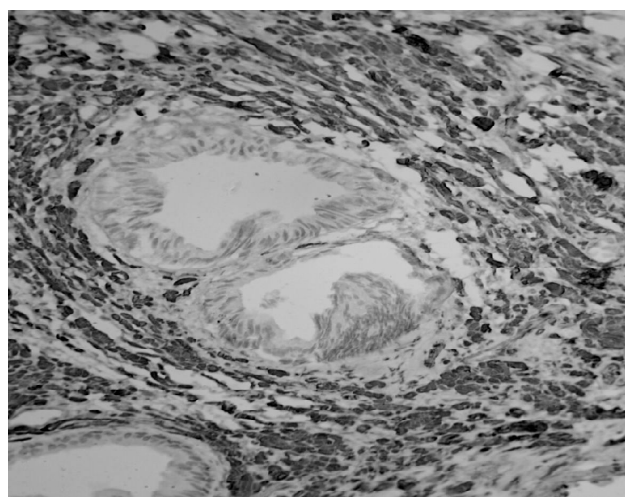


Рис. 2. Положительная экспрессия маркера гладкомышечного актина в строме предстательной железы человека. Доокрашивание гематоксилином Майера. Возраст 17 лет. Об. 20. Ок. 15.

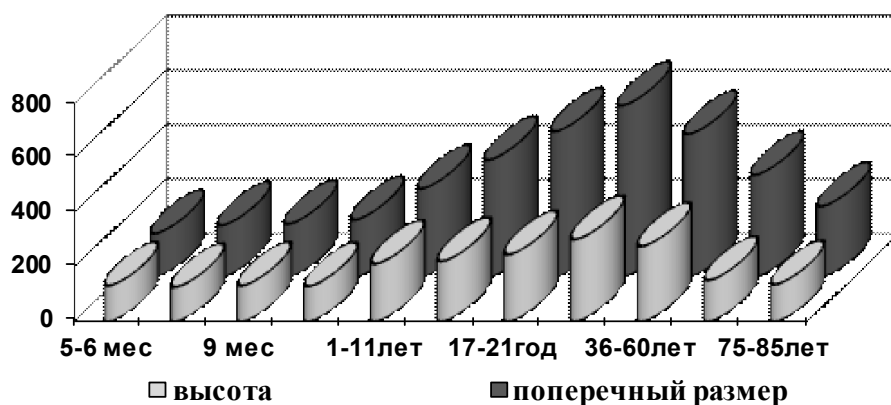


Рис. 3. Размеры лимфоидных образований предстательной железы человека (железистый отдел), ($\bar{x} \pm Sx$, мкм).

сов. Первая была описана у 13-летних мальчиков. Здесь следует отметить, что в 20 лет характер секрета и химический состав секрета несколько иные, чем у описываемого выше возраста. Сопоставление содержания гликозаминогликанов в строме и паренхиме железы показывает, что как в эпителии, так и в соединительной ткани их мало, а распределены между клеточными элементами сульфатированные полисахаридные соединения. Этого нельзя сказать о волокнистых структурах и основном веществе соединительной ткани, где они практически полностью отсутствуют.

При дифференциальной окраске полисахаридов хорошо выявляются скопления гликопротеинов в апикальных участках клеток. Они образуют в отдельных участках на вершине эпителиального покрова пленку. Продолжается дальнейшее нарастание гликогена в цитоплазме эпителиальных клеток. Несмотря на общую тенденцию увеличения железистых и мышечных элементов, присущие данной возрастной группе, строма желез в 20-летнем возрасте характеризуется преобладанием соединительнотканых компонентов. Последнее обстоятельство представляет исключение на общей тенденции динамики биометрических показателей органа в рассматриваемой возрастной группе. В просветах железистых отделов органа 19-летних людей встречаются единичные конкреции, достигающие в отдельных случаях крупных размеров.

Нужно отметить, что в рассматриваемом возрасте в волокнистых структурах соединительной ткани наблюдаются гликопротеины. Ретикулярные волокна, расположены в виде остова, пронизывающего все отделы железы. Они проникают в выпячивание слизистой, образуют в них петли, чередуются с коллагеновыми и эластическими волокнами, окружают пучки гладких мышечных клеток и железистые отделы органа, проходят вместе с коллагеновыми волокна-

ми между мышцами. Среди клеточных элементов соединительной ткани, преобладают фибробласты, фиброциты, лимфоциты, а также встречаются макрофаги и тучные клетки. Фибробласты в своей цитоплазме содержат значительное количество гликозаминогликанов.

В этом возрасте отмечается дальнейшее развитие железистых отделов, в связи с чем происходит увеличение железы. По сравнению с подростковым периодом, в юношес-

ком возрасте размеры лимфоидных узелков с центрами размножения увеличились в два раза (рис.3).

В этот возрастной период центры размножения в лимфоидных узелках крупные, так что периферическая зона узелков представляется очень узкой. В периферической зоне определялись малые и средние лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги. Эта зона выглядела более темной и имела вид "пулумесяца" окружающей центральную зону, за счет плотного скопления малых и средних лимфоцитов. Количество этих клеток достоверно увеличилось в 1,5 раза в сравнении с предыдущим периодом. Плазматические клетки наблюдались ближе к железистому эпителию. Клетки с признаками деструкции обнаруживались возле макрофагов. Периваскулярные лимфоидные узелки, расположенные по ходу венул, были округлой или овальной формы. Периферическая зона лимфоидных образований характеризуется равномерным распределением малых и средних лимфоцитов. Среди этих клеток находятся плазматические клетки продолговатой или уплощенной формы. Ядро в этих клетках относительно небольшое, овальной формы, расположено эксцентрично. Цитоплазма клеток резко базофильна, за исключением небольшой, более или менее резко очерченной, светлой перинуклеарной зоны, образующей "дворик". Наблюдается незначительное количество фагоцитирующих макрофагов. Они располагаются одиноко или небольшими группами, при этом иногда так тесно прилегают друг к другу, что внешняя форма их изменяется. Форма ядер макрофагов не всегда одинакова. Они могут быть овальными, округлыми, неправильной формы. Большей частью такая форма макрофагов наблюдается среди клеток-лимфоцитов.

Несмотря на общую тенденцию увеличения железистых и мышечных элементов, присущие данной возрастной группе, строма желез в 20-летнем возрасте характеризуется преобладанием соединитель-

нотканних компонентів. Последнє обставина представляє виключення на загальній тенденції динаміки біометричних показувачів органу в розглядаваній віковій групі. В юнацькому віці (17-21 рік) передстатевий залоза представляє сформований в функціональному і морфологічному відношенні орган. Однак морфофункціональні параметри залози підтверджені суттєвими перестройками, які найбільш чітко виявляються при аналізі гістохімічних, цитохімічних показувачів.

Висновки і перспективи подальших досліджень

1. Характерною особливістю юнацького періо-

да онтогенезу є посилення секреторних процесів в епітелії кінцевих відділів простати.

2. Встановлено відповідність самого високого рівня морфологічної організації лімфоїдних образунків простати етапам стабілізації морфообразувальних процесів і найбільшій функціональної активності передстатевий залози.

В подальшому планується дослідження рецептивної здатності з'єднаної і м'язової тканини з допомогою імуногістохімічного методу з використанням моноклональних антитіл: AR - рецептори до андрогенів, PSA - простатоспецифічний антиген і вивчення її ролі в підтримці гормонального механізму гомеостазу в тканинній системі простати.

Список літератури

- Возіанов С.А. Математичне моделювання в диференціальній діагностиці захворювань передстатевий залози / С.А. Возіанов, С.Н. Шамраєв, І.А. Бабюк // Здоров'я чоловіка. - 2004. - № 2. - С. 74-77.
- Дунаєвський Л.І. Урологія амбулаторного лікаря / Л.І. Дунаєвський, Р.В. Арсенєва. - М.: Медицина, 1994. - 285 с.
- Забарко Л.Б. Молекулярно-генетичні основи виникнення передраку та раку передміхурової залози / Л.Б. Забарко // Урологія. - 2000. - № 2. - С. 75-80.
- Лугин І.А. Органомодулююча функція мезенхіми в формуванні мікроциркуляторного русла передстатевий залози людини / І.А. Лугин, Б.В. Троценко // Морфологія. - 2007. - Т. 131, № 3. - С. 79-80.
- Мельников Ю.В. К вопросу о причинах ухудшения репродуктивного здоровья / Ю.В. Мельников, Г.А. Слабкий // Репродуктивне здоров'я: проблеми та перспективи: Матеріали наук.-практ. конф., 18 травня 2001 р. - Донецьк, 2001. - С. 4-6.
- Мільман І.А. Простатоспецифічний антиген і морфологічна структура передміхурової залози / І.А. Мільман // Урологія. - 2000. - № 4. - С. 33-35.
- Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. - М.: Медицина, 1995. - 324 с.

Євтушенко В.М.

АНАЛІЗ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА ІМУНОМОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В ЮНАЦЬКОМУ ВІЦІ

Резюме. З метою виявлення вікових морфофункціональних змін залозистого, сполучнотканинного і лімфоїдного компонентів передміхурової залози в юнацькому віці були досліджені 10 передміхурових залоз осіб віком від 17 до 21 року морфометричними, гістологічними і статистичними методами. Встановлено, що в юнацькому віці спостерігаються посилення секреторних процесів в епітелії кінцевих відділів простати, відповідність найвищого рівня морфологічної організації лімфоїдних утворень простати її найбільшій функціональній активності.

Ключові слова: простата, фіброласти, залозистий епітелій, лімфоцити.

Yevtushenko V.M.

ANALYSIS OF THE MORPHOFUNCTIONAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS PROSTATE GLAND IN ADOLESCENCE

Summary. In order to identify the age of morphological and functional changes of glandular, connective tissue and lymphoid components of the prostate gland in adolescence were investigated 10 prostate glands persons aged 17 to 21 years morphometric, histological and statistical methods. It was found that in adolescence observed increase in secretory processes in the epithelium of the terminal parts of the prostate, matching the highest level of morphological organization of lymphoid formations prostate its most functional activity.

Keywords: prostate, fibroblasts, glandular epithelium cells, lymphocytes.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2015 р.

Євтушенко Валентина Михайлівна - професор кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету; +38 095 815-99-75; kluchko_sv@mail.ru

© Желіба М. Д., Чернопищук Р. М., Бурковський М. І., Осолодченко Т. П.

УДК: 615.37:615.453.2:615.454.1

Желіба М. Д.¹, Чернопищук Р. М.¹, Бурковський М. І.¹, Осолодченко Т. П.²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра загальної хірургії, м. Вінниця, Україна (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, ro_man@mail.ru); ²Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України (вул. Пушкінська, 14, м. Харків, 61057)

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЛІАСТЕНУ В КОМБІНАЦІЇ З МАЗЯМИ НА ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ

Резюме. Проведена оцінка антимікробної активності глікопептиду клітинної стінки молочнокислих бактерій - ліастену та його комбінації із мазями на гідрофільній основі "in vitro" показала, що сам ліастен не володіє вираженою антимікробною активністю. Проте використання певних доз цього препарату у комбінації із мазями на гідрофільній основі значно підвищує антимікробну активність останніх до всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів. Отримані результати дозволяють припустити перспективність використання таких комбінацій лікарських засобів при місцевому лікуванні гнійних ран.

Ключові слова: ліастен, мазі на гідрофільній основі, антимікробна активність.

Вступ

Проблема профілактики, діагностики та лікування ранової інфекції залишається актуальною, оскільки остання посідає провідне місце у структурі захворюваності населення України та Світу. Зокрема щорічно в країнах СНД реєструється близько 5 млн. хворих із гнійно-запальними захворюваннями, а у 7-50% померлих у стаціонарі ці захворювання стали основною причиною смерті [Велігоцький, Бугаков, 2009]. Така ситуація пояснюється різними причинами, зокрема: появою антибіотикорезистентних патогенних мікроорганізмів, посиленням вірулентності умовно-патогенної мікрофлори, зниженням захисних сил макроорганізму тощо [Пастернак, Регада, 2007]. Погіршення результатів традиційного методу лікування, які головним чином базуються на антибактеріальній терапії, високі матеріальні затрати вимагають розробки і впровадження більш ефективніших засобів для корекції цієї патології.

Значні досягнення теоретичної та практичної імунології за останні роки, а також активний пошук і впровадження в клінічну практику численних імуномодуляторів різноманітних груп створюють можливість для підвищення ефективності антибактеріальної терапії [Никитин, 1987]. Проведені дослідження встановили, що деякі препарати імунорегуляторних пептидів володіють властивостями антибіотиків ендogenous походження по відношенню до музейних штамів збудників та клінічних ізолятів бактерій [Спиридонова, 2001]. При цьому на сьогодні все більше уваги вчені надають питанням вивчення можливостей застосування в профілактиці й лікуванні ранової інфекції мікробних полісахаридів, які окрім імуностимулюючих властивостей можуть слугувати основою для приєднання інших активних компонентів [Перегутов, 1986]. На українському ринку представлений препарат ліастен - глікопептид клітинної стінки молочнокислих бактерій [Мосієнко та ін., 1999]. Проведені дослідження вказують на його здатність підвищувати клітинний і гуморальний імунітет, покращувати мікроциркуляцію, стимулювати діяльність ретикуло-ендотеліальної системи та репаративних процесів. При цьому на тлі розробки методів системної дії імунопре-

паратів, надзвичайно перспективним є можливість їх місцевого використання у вогнищі ранової інфекції [Латюшина, 2008]. Відсутність інформації про антимікробні властивості імуностимулятора ліастену та його комбінації із мазями на гідрофільній основі зумовило проведення цього мікробіологічного дослідження.

Тому метою нашої роботи стало вивчення антимікробної активності ліастену та його композиції із мазями левомеколь, мірамістин, нітацид та інфларакс.

Матеріали та методи

Для дослідження використовувались розчин ліастену у концентраціях 0,008 г/мл, 0,004 г/мл, 0,002 г/мл, 0,001 г/мл, 0,0005 г/мл, 0,00025 г/мл та їх комбінація із мазями левомеколь 20 г, мірамістин 20 г. Також проводилось вивчення антимікробної активності комбінації розчину ліастену 0,002 г/мл із мазями інфларакс 20 г та нітацид 20 г. В якості контролю проводились дослідження цих же мазей без додавання будь-яких сторонніх речовин.

Визначення активності антибактеріальних препаратів проводилось методом дифузії в агар "колодцями" на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі, висотою 10 мм, використовували "голодні" незасіяні середовища (агар-агар, вода, солі). На цю основу встановлювали 3-6 тонкостінних циліндри із нержавіючою сталі діаметром 8 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, який складався із ретельно змішаного поживного агаризованого середовища із внесеною добовою культурою тест-мікроорганізма, об'ємом 14-16 мл. Для цього, у відповідності із рекомендаціями ВООЗ, використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Мікробне навантаження становило 10⁷ мікробних тіл на 1 мл середовища, що встановлювалось апаратним методом за стандартом McFarland. Для дослідження використовували агар Мюллера-Хінтона. Після застигання циліндри стерильним пінцетом видалялись і втворені

Таблиця 1. Антибактеріальні властивості мазей левомеколь, мірамістин, нітацид, інфларакс та їх комбінації із препаратом ліастен.

Досліджувані зразки	Діаметри зон затримки росту, мм (n = 6)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
Левомеколь	24,0±0,36	23,0±0	22,33±0,21	21,33±0,21	25,0±0	13,33±0,21
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,008	24,67±0,21	22,67±0,21	20,33±0,21*	18,67±0,21*	22,0±0,36*	-
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,004	25,67±0,21	23,67±0,21	23,0±0,36	20,33±0,21	23,0±0*	.*
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,002	26,0±0,36	24,67±0,21*	24,33±0,21*	23,33±0,21*	27,33±0,21*	13,67±0,21
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,001	25,67±0,21	25,33±0,21*	24,67±0,21*	24,67±0,21*	27,0±0,36*	13,67±0,21
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,0005	26,33±0,21*	26,33±0,42*	25,0±0*	23,67±0,21*	27,0±0,36*	14,0±0
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,00025	25,33±0,21	25,0±0,36*	25,33±0,21*	23,33±0,21*	27,33±0,21*	13,67±0,21
Мірамістин	24,67±0,21	23,67±0,21	20,67±0,21	19,67±0,21	26,33±0,21	14,67±0,21
Мірамістин 20,0 + Ліастен 0,008	21,0±0,36*	19,67±0,21*	.*	.*	21,33±0,42*	.*
Мірамістин 20,0 + Ліастен 0,004	22,67±0,21*	19,67±0,21*	.*	.*	20,33±0,21*	.*
Мірамістин 20,0 + Ліастен 0,002	22,0±0*	20,0±0*	15,33±0,21*	15,0±0*	18,33±0,21*	14,0±0*
Мірамістин 20,0 + Ліастен 0,001	22,67±0,21	21,0±0	20,33±0,21	20,0±0,36	24,0±0,36*	13,67±0,21
Мірамістин 20,0 + Ліастен 0,0005	24,67±0,21	23,67±0,21	23,67±0,21*	23,0±0*	27,67±0,21	14,67±0,21
Мірамістин 20,0 + Ліастен 0,00025	27,33±0,42*	26,67±0,21*	21,33±0,21	20,33±0,21	27,67±0,21	15,67±0,21
Нітацид	26,0±0,36	26,33±0,21	24,67±0,21	21,67±0,21	28,0±0,36	0
Нітацид + Ліастен 0,002	28,67±0,21*	27,0±0	25,67±0,21	26,0±0,36*	29,67±0,21	13,33±0,21*
Інфларакс	26,33±0,21	27,67±0,21	24,33±0,21	21,67±0,21	27,33±0,21	15,33±0,21
Інфларакс + Ліастен 0,002	28,67±0,21*	28,67±0,21	26,67±0,21	26,33±0,21	29,67±0,21	14,33±0,21

Примітки: ".*" - діаметр затримки росту менше 10 мм; * - достовірна різниця ($p \leq 0,05$) між даним показником та показником, визначеним для відповідної мазі без комбінації.

лунки поміщали досліджуваний матеріал в об'ємі 0,3 мл. Чашки підсушувались 30-40 хвилин при кімнатній температурі і поміщались в термостат на 24 години. Оцінка антимікробної дії проводилась за ступенем затримки росту у зоні нанесення досліджуваної композиції. Для цього використовувались наступні критерії: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також затримка до 10 мм вказували на відсутність чутливості мікроорганізму до досліджуваного препарату; зона затримки росту діаметром 10-15 мм вказувала на низьку чутливість культури до досліджуваної концентрації антибактеріальної речовини; зона затримки росту діаметром 15-25 мм розцінювалась як показник чутливості мікроорганізму до досліджуваної лікарської речовини; зона затримки росту більше 25 мм вказувала на високу чутливість мікроорганізму до досліджуваних препаратів [Волянський та ін., 2004, 2004; Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007].

Статистичне опрацювання результатів здійснювали з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 6.1.

Результати. Обговорення

Діаметр зони затримки росту тест мікроорганізмів на тлі використання розчину ліастену різної концентрації не перевищував 14 мм, що вказувало на відсутність

або ж низьку антимікробну активність досліджуваної речовини. Дані результатів дослідження антимікробної активності мазей та їх комбінацій із Ліастеном наведено у таблиці 1.

Отримані дані вказують на різницю діаметру затримки росту мікроорганізмів у всіх дослідних групах в порівнянні з відповідною контрольною. При цьому визначення дозозалежності препарату ліастен та антимікробні властивості мазей дозволило встановити, що для левомеколя оптимальна концентрація цього імуностимулятора становить 0,00025 г на 20,0 г мазі. При цьому штамми мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 виявили статистично достовірно вищу ($p > 0,05$) чутливість до цієї концентрації (зона затримки росту перевищувала 25 мм). Виключення становила лише *Candida albicans* ATCC 653/885, діаметр затримки росту якої не відрізнявся від контрольної групи. Збільшення чи зменшення вмісту імуномодулятора у мазі левомеколь супроводжувалось пригніченням антимікробних властивостей комбінації. Проведені подібні дослідження із маззю мірамістин підтвердили загальну концепцію впливу препарату ліастен на антимікробні властивості мазі. При цьому було встановле-

но, що штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Escherichia coli* ATCC 25922 проявляють високу чутливість до комбінації мірамистин-ліастен, де 20 г мазі містить 0,00025 г імунотропного препарату. Достовірно більшу затримку росту штамів *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Proteus vulgaris* ATCC 4636 виявила комбінація із вмістом ліастену 0,0005 г на 20 г мазі.

Результати комбінування мазей інфларакс 20,0 г та нітацид 20,0 г із ліастеном у концентрації 0,002 г також характеризувались підвищенням антимікробної активності у порівнянні із контрольною групою. При цьому дослідження комбінації цього імуностимулятора із мазю нітацид встановило її низьку чутливість до штаму *Candida albicans* ATCC 653/885 (діаметр затримки росту

13,33±0,21), на відміну від просто мазі, до якої збудник виявився нечутливим (затримка росту менше 10 мм).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані результати вказують на дозозалежну потенціюючу антимікробну дію препарату ліастен на усі досліджувані зразки мазей на гідрофільній основі.

Наявна імуномодулююча дія препарату та його здатність підвищувати антимікробні властивості антибактеріальних засобів "in vitro" надає перспективу для подальших досліджень можливостей використання подібних комбінацій при лікуванні інфікованих ран в експерименті та клінічних умовах.

Список літератури

- Бластен - новий вітчизняний імуномодулятор біологічного походження / В.С. Мосієнко, М. Д. Мосієнко, З. Д. Савцов [та ін.] // Журнал АМН України. - 1999. - Том 5. - № 1. - С. 79-86.
- Велігоцький М.М. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами / М. М. Велігоцький, І. Є. Бугаков // Український журнал хірургії. - 2009. - № 1. - С. 22-23
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод, рекомендації: [наук. ред. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широкобоков та ін.]. - Київ, 2004. - 38 с.
- Волянський Ю.Л. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широкобоков: Метод, рекомендації. - Київ, 2004. - 38 с.
- Латюшина Л. С. Клинико-иммунологическая оценка локальной иммунокоррекции Ронколейкином в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Л. С. Латюшина // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - Т. XV. - № 2. - С. 182-185.
- Наказ МОЗ України "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" від 05.04.2007 № 167.
- Никитин А. В. Роль иммуномодуляции в антибактериальной терапии / А. В. Никитина // Вопросы антибактериальной терапии инфекционных осложнений в неинфекционной клинике: всесоюзный семинар, 17-18 ноября 1987 г.: тез. докл. - Москва, 1987. - С. 145-146.
- Пастернак Ю.Б. Застосування мазей для місцевого лікування ран м'яких тканин / Ю. Б. Пастернак, М. С. Регада / Львівський мед. часопис. - 2007. - Т. XIII. - № 1-2. - С. 149-151.
- Перспективы использования микробных полисахаридов в профилактике и лечении раневой инфекции / И. Г. Перегудов, Н. П. Елинов, К. К. Зайцева [и др.] // Раны и раневая инфекция: II всесоюзная конф., 28-29 октября 1986 г.: тез. докл. - Москва, 1986. - С. 170-171.
- Спиридонова Т. Г. Консервативное лечение ожоговых ран / Т. Г. Спиридонова // Русский медицинский журнал. - 2001. - Т.9. - № 13. - С. 560-562.

Желиба Н. Д., Чернопищук Р. Н., Бурковский Н. И., Осолодченко Т. П.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИАСТЕНА В КОМБИНАЦИИ С МАЗЯМИ НА ГИДРОФИЛЬНОЙ ОСНОВЕ

Резюме. Проведена оценка антимикробной активности гликопептида клеточной стенки молочнокислых бактерий - лиастена и его комбинации с мазями на гидрофильной основе "in vitro" показала, что сам лиастен не обладает выраженной антимикробной активностью. Однако использование определенных доз этого препарата в сочетании с мазями на гидрофильной основе значительно повышает антимикробную активность последних ко всем исследуемым штаммам микроорганизмов. Полученные результаты позволяют предположить перспективность использования таких комбинаций лекарственных средств при местном лечении гнойных ран.

Ключевые слова: лиастен, мази на гидрофильной основе, антимикробная активность.

Zheliba M. D., Chornopyshchuk R. M., Burcovskiy M. I., Osolodchenko T. P.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY LIASTENUM COMBINED WITH HYDROPHILIC OINTMENTS

Summary. The evaluation of the antimicrobial activity of the glycopeptide cell wall of lactic acid bacteria - Liastenum and its combination with hydrophilic ointment on the basis of "in vitro" showed that the Liastenum itself doesn't have expressed antimicrobial activity. However, the use of certain doses of this medicine in combination with hydrophilic ointments greatly enhances the antimicrobial activity of the latter for all tested strains of microorganisms. These results suggest the use of such promising drug combinations in the topical treatment of purulent wounds.

Key words: Liastenum, hydrophilic ointments, antimicrobial activity.

Стаття надійшла до редакції 12.01..2015 р.

Желиба Микола Дмитрович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; m.d.zheliba@rambler.ru

Бурковський Микола Іванович - кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; burcov@gmail.com

Осолодченко Тетяна Павлівна - кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ Інституту мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України; imitayana@mail.ru

Чорнопищук Роман Миколайович - магістрант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 097 212-89-63; ro_man@mail.ru

© Лукьянцева Г.В.

УДК: 519.443:[613.648.4+613.37

Лукьянцева Г.В.

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины (ул. Физкультуры, 1, г. Киев, Украина, 03680)

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЭПИФИЗАРНОГО ХРЯЩА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ ПРИ НАНЕСЕНИИ ДЕФЕКТА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА

Резюме. В эксперименте на 280 белых крысах установлено, что нанесение дефекта в большеберцовой кости после 60-дневного введения натрия бензоата сопровождается снижением костеобразовательной функции проксимального эпифизарного хряща плечевой кости в сравнении с группой, где натрия бензоат не вводился. При дозировке натрия бензоата в 1000 мг/кг выраженность изменений была больше, чем при дозировке 500 мг/кг. Одновременное введение натрия бензоата и мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела сглаживало угнетение костеобразовательной функции проксимального эпифизарного хряща плечевой кости после нанесения дефекта в большеберцовых костях.

Ключевые слова: скелет, костный дефект, эпифизарный хрящ, натрия бензоат, мексидол.

Введение

Пищевые добавки широко используются в процессе производства пищевых продуктов, их упаковки, транспортировки или хранения для улучшения их органолептических свойств и увеличения сроков хранения. В частности, к ним относится E211, или натрия бензоат (натриевая соль бензойной кислоты, НБ), который в виде естественного природного компонента в небольших дозах содержится в яблоках, изюме, клюкве, корице и т.д. [Сарафанова, 2004]. Доказано мощное проокислительное действие НБ на популяции аэробных дрожжей [Piper, 1999]. Кроме того, E211 оказывает мутагенное воздействие на митохондриальную ДНК, приводит к угнетению клеточного дыхания и окислительному стрессу в клетках эпителия желудочно-кишечного тракта при употреблении пищи, содержащей данный компонент [Ikarashi et al., 2010].

Имеются сведения, что длительное применение НБ в дальнейшем сопровождается угнетением темпов роста костей скелета и снижением костеобразовательной функции эпифизарных хрящей и надкостницы, дестабилизацией ультраструктуры и фазового состава костного биоминерала, выраженность которой зависит от концентрации вводимого препарата [Лукьянцева, 2011; Лукьянцева, 2014а, 2014б]. Однако сведения о морфогенезе скелета при нанесении дефекта в одной из костей, то есть на фоне так называемого "синдрома перелома", после длительного введения НБ в доступной литературе нам найти не удалось.

Цель исследования: изучить гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевой кости у половозрелых белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-дневного внутрижелудочного введения НБ в различных концентрациях и обосновать возможные пути коррекции препаратом мексидол.

Материалы и методы

Статья является фрагментом НИР ГУ "Луганский государственный медицинский университет" и Националь-

ного университета физического воспитания и спорта Украины (Киев) "Морфогенез различных органов и систем организма при нанесении дефекта в большеберцовых костях после 60-дневного введения бензоата натрия либо тартразина" (№ государственной регистрации 0113U005755).

Представленное исследование было проведено на 280 белых беспородных крысах-самцах репродуктивного периода онтогенеза с исходной массой тела 200-210 г. Все манипуляции над подопытными животными проводились в соответствии с правилами, установленными "Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей" [Strasbourg, 1986].

Подопытные животные были распределены на 8 групп: 1 группу составили контрольные животные, которые ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (группа К). 2 и 3 группы - крысы, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл НБ в дозировке 500 мг/кг и 1000 мг/кг массы тела соответственно (производитель "Eastman Chemical B.V., Нидерланды") (группы НБ1 и НБ2). 4 группу составили крысы, которым в срок, соответствующий окончанию введения НБ во 2-3-й группах, наносили сквозной дефект диаметром 2,2 мм в проксимальных отделах диафиза обеих большеберцовых костей (Д). В 5-6-й группах на 1 день по окончании цикла введения НБ наносили дефект большеберцовой кости (ДНБ1 и ДНБ2). 7 и 8 группа - животные, которым до нанесения костного дефекта наряду с НБ вводили внутримышечно мексидол из расчета 50 мг/кг массы тела ежедневно (производитель ООО Медицинский центр "Эллара", Российская Федерация) (группы НБ1М и НБ2М). Расчёт дозировки вводимых препаратов производили с учётом рекомендаций Ю.Р. Рыболовлева и Р.С. Рыболовлева [1979].

Препараты вводили в первой половине дня (как правило с 700 по 800). Учитывая положительную

динамику роста крыс в конце каждой недели установленного срока производилась коррекция дозы вводимых пищевых добавок.

По окончании эксперимента (через 3, 10, 15, 24 и 45 дней после окончания введения НБ, что соответствует традиционно выделяемым стадиям процесса репаративной регенерации кости [Корж, Дедух, 2006]) животных декапитировали под эфирным наркозом и выделяли плечевые кости. Проксимальные эпифизы плечевых костей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали, обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 6-8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали при помощи окулярного винтового микрометра МОВ-1-15Х ГОСТ 7865-56 по общепринятой методике [Автандилов, 1990]. При морфометрии проксимального эпифизарного хряща ББК использовалась морфофункциональная классификация В.Г. Ковешникова [1980]. Помимо этого в области проксимального метафиза плечевой кости рассчитывали площадь, занятую костными трабекулами, а также количество клеток на их поверхности. Калибровку измерительных приборов производили с помощью миллиметрового отрезка ГОСТ 2 07513-55 2.

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [Лапач и др., 2001]. Достоверными считали отличия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты. Обсуждение

В предшествующих исследованиях нами было установлено, что внутривенное введение НБ в течение 60-ти дней у половозрелых белых крыс сопровождается нарушением гистологического строения проксимального эпифизарного хряща плечевых костей, выраженность которого зависит от дозировки вводимого препарата. Это проявлялось признаками снижения костеобразовательной функции эпифизарных хрящей: сужением эпифизарных хрящей и их отдельных зон, а также уменьшением объемного содержания первичной спонгиозы и количества остеобластов в зоне остеогенеза [Лукиянцева, 2014в].

Нанесение сквозного дырчатого дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовой кости (группа Д) также сопровождалось угнетением морфо-функционального состояния проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей. Общая ширина эпифизарного хряща была меньше аналогичных значений группы К в период с 10 по 45 день наблюдения соответственно на 4,82%, 8,48%, 8,25% и 3,82%, что происходило за счет сужения всех его зон.

Ранее всего на воздействие условий группы Д реагировала зона остеогенеза: ее ширина была меньше значений группы К с 3 по 45 день наблюдения соответственно на 4,62%, 6,34%, 10,72%, 13,40% и 3,93%. При этом ширина зон индифферентного и пролиферирующего

хряща, а также зоны деструкции была меньше аналогичных значений группы К с 10 по 24 день наблюдения соответственно на 4,84%, 7,27% и 5,97%, на 5,33%, 8,53% и 7,62%, и на 5,29%, 9,06% и 8,19%. Наконец, ширина зоны дефинитивного хряща была меньше аналогичных значений группы К с 15 по 45 день наблюдения соответственно на 7,65%, 7,58% и 4,83%.

Вместе с этим объемное содержание первичной спонгиозы и количество клеток на поверхности костных трабекул в зоне остеогенеза в период с 10 по 24 день наблюдения были меньше значений группы К соответственно на 4,12%, 5,53% и 5,50%, и на 5,42%, 6,46% и 5,64%.

Наконец, в области проксимального метафиза плечевой кости площадь, занятая костными трабекулами, была меньше аналогичных значений группы К с 3 по 45 день наблюдения соответственно на 4,02%, 3,89%, 5,46%, 5,85% и 3,64%, а количество клеток на поверхности трабекул с 10 по 45 день - на 6,15%, 5,46%, 6,33% и 4,71%.

У подопытных животных группы НБ1Д в сравнении с группой Д гистологическое строение проксимального эпифизарного хряща плечевых костей в период с 3 по 24 день наблюдения нарушалось сильнее, но на 45 день наблюдения достоверные отличия от группы Д уже не наблюдались.

Общая ширина проксимального эпифизарного хряща была меньше значений группы Д с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 6,40%, 4,81%, 4,10% и 5,08%. При этом ширина зоны деструкции была меньше значений группы Д с 3 по 15 день наблюдения на 7,28%, 5,08% и 4,34%, а ширина зоны индифферентного хряща на 3 день - на 8,15%. Также, ширина зон пролиферирующего, дефинитивного хряща и остеогенеза, с 3 по 24 день наблюдения была меньше значений группы Д соответственно на 6,28%, 4,40%, 3,83% и 5,41%, на 5,39%, 5,68%, 5,07% и 5,18%, и на 6,56%, 4,84%, 4,295 и 7,09%.

При этом на 3 день наблюдения объемное содержание межклеточного вещества в эпифизарном хряще было больше значений группы Д на 4,73%, а количество клеток на поверхности трабекул в области проксимального метафиза - меньше на 5,37%. Удельное количество клеток на поверхности трабекул в зоне остеогенеза было меньше значений группы Д на 3 и 24 день наблюдения на 5,59% и 3,79%, а объемная доля первичной спонгиозы в зоне остеогенеза и площадь занятая костными трабекулами в проксимальном метафизе на 24 день - на 5,03% и 4,17%.

Увеличение дозировки предварительно вводимого НБ до 1000 мг/кг в группе НБ2Д сопровождалось более выраженным угнетением костеобразовательной функции эпифизарных хрящей плечевой кости в сравнении с группой в течение всего периода наблюдения.

Общая ширина эпифизарного хряща была меньше значений группы Д с 3 по 45 день наблюдения соответственно на 8,89%, 6,81%, 6,50%, 6,65% и 3,13%. В те же

сроки меньше значений группы Д была и ширина зон пролиферирующего хряща и остеогенеза - соответственно на 9,99%, 7,56%, 6,81%, 7,27% и 3,61%, и на 6,43%, 6,86%, 5,28%, 7,19% и 4,51%. При этом ширина зон индифферентного и дефинитивного хряща, а также зоны деструкции была меньше значений группы Д с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 8,56%, 4,45%, 4,83% и 4,01%, на 8,73%, 6,97%, 7,32% и 6,15%, и на 9,03%, 6,34%, 6,32% и 7,84%.

В этих условиях объемное содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза с 3 по 45 день наблюдения было меньше значений группы Д соответственно на 5,09%, 4,69%, 5,34%, 6,30% и 3,82%, а количество клеток на поверхности трабекул там же с 3 по 24 день - на 7,44%, 5,98%, 4,02% и 3,90%. В области проксимального метафиза плечевой кости количество клеток на поверхности трабекул было меньше значений группы Д с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 7,35%, 4,03%, 4,84% и 3,94%, а площадь, занятая костными трабекулами, с 10 по 45 день - на 5,65%, 5,07%, 5,33% и 5,19%.

Применение мексидола на фоне введения НБ после нанесения дефекта в большеберцовых костях сопровождалось явлениями сглаживания негативного влияния условий эксперимента на структуру проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей.

У подопытных животных группы НБ1ДМ сравнении с показателями группы НБ1Д общая ширина эпифизарного хряща была больше контрольной в период с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 2,84%, 4,63%, 2,25% и 3,68%. Ширина зоны индифферентного хряща была больше значений группы НБ1Д на 3 и 10 день наблюдения на 6,67% и 6,81%, ширина зоны пролиферирующего хряща на 10 и 24 день - на 5,25% и 4,09%, а ширина зоны дефинитивного хряща на 24 день - на 3,97%. Также, ширина зоны деструкции была больше значений группы НБ1Д на 10 день на 4,78%, а ширина зоны остеогенеза на 24 день - на 4,62%.

Наконец, количество клеток на поверхности клеток в зоне остеогенеза было больше значений группы НБ1Д на 24 день на 4,10%, а в области проксимального метафиза плечевой кости - на 15 и 24 день наблюдения на 3,26% и 3,69%.

В группе НБ2ДМ общая ширина проксимального эпифизарного хряща плечевой кости была больше значений группы НБ2Д в период с 3 по 24 день наблюдения соответственно на 2,95%, 4,22%, 3,26% и 3,51%. Ширина зоны индифферентного хряща была больше значений группы НБ2Д на 3 и 10 день наблюдения на 4,93% и 5,77%, ширина зоны пролиферирующего хряща с 10 по 24 день - на 4,86%, 4,05% и 4,78%, а ширина зоны дефинитивного хряща на 45 день - на 3,69%. Также, ширина зоны деструкции была больше значений группы НБ1Д на 10 и 24 день на 5,79% и 4,18%, а ширина зоны остеогенеза на 10 и 15 день - на 4,14% и 3,88%.

Изменения объемных компонентов эпифизарного

хряща в условиях группы НБ2ДМ были следующими: объемное содержание межклеточного вещества в хряще на 10 день наблюдения было меньше контрольного на 5,25%, а удельное количество клеток на поверхности трабекул в зоне остеогенеза - больше на 5,10%. При этом объемное содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза было больше значений группы НБ2Д на 24 и 45 день наблюдения на 3,74% и 4,06%.

Наконец, в области проксимального метафиза плечевой кости площадь, занятая костными трабекулами, была больше значений группы НБ2Д на 10, 24 и 45 день наблюдения соответственно на 3,57%, 3,85% и 4,55%, а количество клеток на поверхности трабекул на 15 день - на 3,52%.

Полученные нами результаты можно предположительно объяснить таким образом: после перелома кости концентрация АКТГ в крови увеличивается в 14 раз, что приводит к увеличению секреции надпочечными железами кортизола, который резко возрастает в первые часы после перелома, к 7 дню уменьшается и лишь к 45 дню возвращается к исходному уровню [Свешников, Офицерова, 1986]. В результате ингибируется синтез ИПФР, который увеличивает синтез остеобластами коллагена и неколлагеновых белков костного матрикса [Solheim, 1998].

Также, после перелома кости содержание ПТГ в крови возрастает и достигает максимального значения к 14 суткам [Герасимов, Фурцева, 1986]. ПТГ при регенерации принимает участие в нормализации функционирования сосудов [Simmons, 1995], а также активирует клетки-предшественники остеокластов, которые принимают участие в ремоделировании костных фрагментов, резорбции некротизованной кости, излишнего периостального и эндостального регенератов. На стадии формирования тканеспецифических структур регенерата ПТГ стимулирует метаболизм хондроцитов, а на стадии ремоделирования - активирует остеокластическую резорбцию избыточного периостального и эндостального регенератов.

Также увеличивается и уровень кальцитонина, но значительно медленнее: в 2 раза к 14 дню; в 3 раза - к 28 дню и достигает максимума к 45 дню после перелома. Его основная функция в процессах регенерации кости - оптимизация костеобразования путем активации синтеза щелочной фосфатазы и стимуляция пролиферации остеобластов.

Описанные процессы необходимы для физиологического течения процессов репаративной регенерации кости и формирования полноценного регенерата. Однако, и кортизол, и ПТГ действуют не только в пределах поврежденного костного органа, но и во всем организме. В результате чего в ранние сроки после перелома ускоряются резорбтивные процессы, проявления которых и были зарегистрированы нами при оценке полученных результатов. После 14 дня, по мере нарастания уровня кальцитонина, отклонения постепенно нивели-

руются.

При этом НБ в тонкой кишке вступает в реакцию с аскорбиновой кислотой и синтезируется бензол, который вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что приводит к нарушению синтеза АТФ в клетках организма и, в частности, в клетках реактивных отделов скелета - эпифизарных хрящей и надкостницы [Manhattan, Kansas, 2006]. Это сопровождается нарушением физиологической регенерации кости и создаются предпосылки для усугубления проявлений "синдрома перелома" со стороны костной системы в целом, и эпифизарных хрящей в частности.

Корригирующее и профилактическое влияние мексидола в условиях нашего эксперимента может объясняться наличием у него мембранопротекторного, антиоксидантного, стресс-протекторного и антигипоксического действия [Воронина, 2009].

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Нанесение половозрелым крысам сквозного дырчатого дефекта диаметром 2,2 мм на границе проксимального метафиза и диафиза большеберцовой кости сопровождается снижением костеобразовательной функции проксимального эпифизарного хряща плечевых костей, которое достигает максимума к 24 дню наблюдения, а затем сглаживается.

2. Нанесение дефекта в большеберцовой кости подопытным животным, которые в течение 60 дней предварительно получали натрия бензоат сопровождается манифестацией угнетения морфофункциональной активности проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей. В группе НБ1Д в сравнении с группой Д эти явления наблюдаются с 3 по 24 день наблюдения, а в группе НБ2Д - с 3 по 45 день.

3. Нанесение дефекта в большеберцовой кости после одновременного введения натрия бензоата и мексидола в дозировке 50 мг/кг сопровождается сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на структуру проксимальных эпифизарных хрящей плечевых костей. Это проявляется в преобладании показателей, характеризующих костеобразовательную функцию хряща, в группе НБ1ДМ над показателями группы НБ1Д в период с 3 по 24 день наблюдения, а в группе НБ2ДМ над показателями группы НБ2Д в период с 3 по 45 день.

В дальнейших исследованиях с целью выяснения морфологических механизмов нарушения гистологического строения эпифизарных хрящей в условиях нашего эксперимента мы планируем провести макро- и микроэлементного состава различных костей на фоне перелома одной из них и длительного употребления в пищу натрия бензоата.

Список литературы

- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. - 384 с.
- Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Фарматека. - 2009. - № 6. - С. 28-31.
- Герасимов А.М. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии / А.М. Герасимов, Л.Н. Фурцева. - М.: Медицина, 1986. - 240 с.
- Ковешников В.Г. Зональное строение эпифизарного хряща / В.Г. Ковешников // Антропогенетика, антропология, спорт. - Винница, 1980. - Т. 2. - С. 251-252.
- Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2006. - № 1. - С. 77-84.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: "Морион", 2001. - 210 с.
- Лукьянцева Г.В. Гистологическое строение диафиза плечевой кости у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата / Г.В. Лукьянцева // Світ медицини та біології. - 2014. - № 4 (47). - С. 161-164. (а)
- Лукьянцева Г.В. Особенности роста костей скелета у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата и возможности его коррекции / Г.В. Лукьянцева // Український морфологічний альманах. - 2014. - Т. 12, № 2. - С. 120-124. (б)
- Лукьянцева Г.В. Структурно-функциональное состояние проксимального эпифизарного хряща плечевой кости у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата / Г.В. Лукьянцева // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - 2014. - Вип. 28. - С. 118-128. (в)
- Лукьянцева Г.В. Фазовый состав биоминерала тазовой кости у белых крыс после двухмесячного употребления в пищу натрия бензоата / Г.В. Лукьянцева // Український морфологічний альманах. - 2011. - Т. 9, № 4 (додаток). - С. 41-44.
- Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. - 1979. - Т. 247, № 6. - С. 1513-1516.
- Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: Энциклопедия / Л.А. Сарафанова. - Санкт-Петербург: ГИОРД, 2004. - 808 с.
- Свешников А.А. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования / А.А. Свешников, Н.В. Офицерова // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1986. - № 2. - С. 67-70.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
- Ikarashi Y. Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens / Y. Ikarashi, T. Uchino, T. Nishimura // Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhiin Eisei Kenkyusho Hokoku. - 2010. - Vol. 128. - P. 85-90.
- Piper P.W. Yeast superoxide dismutase

mutants reveal a pro-oxidant action of weak organic acid food preservatives / P.W. Piper // Free Radic. Biol. Med. - 1999. - Vol. 27. - P. 1219-1227. Production of Benzene from Ascorbic Acid

and Sodium Benzoate. A White Paper Produced by AIB International. - Manhattan, Kansas, 2006. - 4 p. Simmons D.J. Fracture Healing perspectives / D.J. Simmons // Clin.

Orthop. and Related Research. - 1995. - Vol. 200. - P. 100-113. Solheim E. Growth factors in bone / E. Solheim // Int. Orthop. - 1998. - Vol. 22, № 6. - P. 410-416.

Лук'янцева Г.В.

ГІСТОЛОГІЧНА БУДОВА ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПІФІЗНОГО ХРЯЩА ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ ПРИ НАНЕСЕННІ ДЕФЕКТУ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТКИ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ НАТРІЮ БЕНЗОАТУ

Резюме. В експерименті на 280 білих щурах встановлено, що нанесення дефекту великогомілкової кістки після 60-денного введення натрію бензоату супроводжується зниженням кістковоутворювальної функції проксимального епіфізного хряща плечової кістки у порівнянні з групою, де натрію бензоат не вводився. При дозуванні натрію бензоату в 1000 мг/кг виразність змін була більше, ніж при дозуванні 500 мг/кг. Одночасне введення натрію бензоату і мексидола з розрахунку 50 мг/кг маси тіла згладжувало зниження кістковоутворювальної функції проксимального епіфізного хряща плечової кістки після нанесення дефекту великогомілкової кістки.

Ключові слова: скелет, кістковий дефект, епіфізний хрящ, натрію бензоат, мексидол.

Lukyantseva G.V.

HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE PROXIMAL EPIPHYSEAL CARTILAGE OF THE HUMERUS DURING APPLICATION TIBIAL DEFECTS WITH ADMINISTRATION OF SODIUM BENZOATE

Summary. In the experiment on 280 white rats found that the application of the defect of the tibia after 60-day administration of sodium benzoate is accompanied by decreasing bone formation at proximal epiphyseal cartilage of the humerus compared with the group without administration of sodium benzoate. Under dosage of sodium benzoate of 1000 mg/kg, the severity of the changes was larger than that at a dose of 500 mg/kg. The simultaneous administration of sodium benzoate and mexidol at dosage of 50 mg/kg body weight smoothed decreasing bone formation at proximal epiphyseal cartilage of the humerus after application defect of the tibia.

Key words: skeleton, bone defect, epiphyseal cartilage, sodium benzoate, mexidol.

Стаття надійшла до редакції 17.02.2015 р.

Лук'янцева Галина Володимирівна - к.б.н., доцент кафедри анатомії, фізіології і спортивної медицини Національного університету фізичного виховання і спорту України; lukjantseva@gmail.com

© Нефедов А.А.

УДК: 616.832-004-002-021.5-092.9-08:615.357

Нефедов А. А.

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины", Украина (ул. Дзержинского, 9, г. Днепропетровск, 49044)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА В УСЛОВИЯХ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ СОЛУ-МЕДРОЛОМ

Резюме. В работе проведен сравнительный анализ нейропротективного действия цитиколина, нейровитана и α -липоевой кислоты на модели экспериментального эквивалента рассеянного склероза у крыс в условиях базовой гормональной терапии метилпреднизолоном (солу-медролом). Экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) развивался на 9 - 11 сутки после инокуляции энцефалитогенной смеси у 92% крыс контрольной группы. У большинства грызунов группы контроля преобладало тяжелое и длительное течение ЭАЭ (средний кумулятивный индекс 27,2; средняя продолжительность болезни 16,4 дня). Введение солу-медрола (СМ, 3,4 мг/кг в вену в течение недели) предупреждало развитие ЭАЭ у 20% животных, а у заболевших грызунов в 2 - 3 раза (по сравнению с контролем) уменьшало тяжесть и длительность неврологических нарушений. Курсовое применение нейровитана (25 мг/кг) и берлитиона (50 мг/кг) на фоне терапии солу-медролом предупреждало развитие ЭАЭ у 25% животных, существенно не изменяя, по сравнению с группой СМ, изучаемых характеристик экспериментального эквивалента рассеянного склероза. У животных, получавших цитиколин (500 мг/кг), ЭАЭ развивался только после окончания курса введения препарата (на 19 - 20 день), протекал кратковременно (в среднем, 5 дней) и в легкой форме (средний кумулятивный индекс 6,6). Высокая эффективность цитиколина при ЭАЭ опосредуется, вероятно, ослаблением активности фосфолипазы A_2 и активацией нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз с одной стороны, а с другой - ингибированием глутамат-индуцированного апоптоза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, солу-медрол, нейропротекция.

Введение

Рассеянный склероз (РС) - тяжелое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы,

возникающее в результате развития аутоиммунных реакций к белкам миелина с последующим аксональ-

ным повреждением нейронов разной степени [МакДональд с соавт., 2003]. РС является одной из социально значимых проблем современной неврологии, что определяется его распространенностью, непредсказуемостью течения, поражением в основном лиц молодого, трудоспособного возраста и частой инвалидизацией [Owens, 2003].

Общепризнанной моделью РС у лабораторных животных является экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ), который имеет сходные с рассеянным склерозом клинические проявления и патогенетические механизмы [Заргарова, Фаворова, 1999].

Основным стандартным методом терапии РС является использование схем внутривенного введения кортикостероидов в пульс-дозах: признанным считается назначение пульс-терапии метилпреднизолоном. Метилпреднизолон (солу-медрол) вводится по 500-1000 мг в 200-400 мл физраствора в вену капельно по 25-30 капель в минуту 1 раз в день в течение 3-7 дней [La Mantia et al., 1994].

Однако, несмотря на активное изучение, РС продолжает оставаться проблемой со многими нерешенными вопросами. Это касается не только происхождения и сущности болезни, но и ее клиники, которая, казалось бы, изучена с достаточной полнотой [Шмидт, Яхно, 2003].

Стремление к повышению эффективности терапии рассеянного склероза привело к разработке и применению новых универсальных терапевтических подходов к лечению РС, одним из которых является нейропротекция, направленная на регуляцию баланса иммунных и нейротрофических факторов, процессов ремиелинизации. Целесообразность ее назначения определяется необходимостью поддержания функции аксонов и предупреждения развития аксонопатии. Необходимость нейропротекции обусловлена повреждением при РС как миелиновых оболочек нервных волокон, так и самих нейронов (это приводит к возникновению атрофии вещества мозга), а также олигодендроцитов (глиальных клеток, обеспечивающих поддержание и воспроизводство миелина) [Евтушенко, Деревянко, 2006].

С учетом современного уровня развития знаний о нейропротекции при РС, оптимальную нейропротективную терапию при лечении этого заболевания с позиций практической неврологии осуществляют посредством применения следующего нейропротективного комплекса [Одинак, Бисага, 2005]: противовоспалительная терапия: антагонисты TNF α (трентал); трофические факторы (церебролизин); торможение глутаматной эксайтотоксичности (амантадин - ПК-мерц); антиоксидантная терапия: α -липоевая кислота, церебролизин; ремиелинизирующая терапия: иммуноглобулины, "В"-витаминные комплексы.

Применение компонентов нейропротективно-антиоксидантного комплекса способствует торможению

прогрессирования РС, замедляя скорость апоптоза нейронов и олигодендроцитов, а также уменьшая интенсивность повреждения миелина свободными радикалами, антителами и воспалительными цитокинами [Одинак, Бисага, 2005; Евтушенко, Деревянко, 2006].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ протективного действия цитиколина, нейровитана и α -липоевой кислоты на модели ЭАЭ у крыс на фоне применения метилпреднизолона.

Материалы и методы

До начала выполнения работ комиссией по вопросам биоэтики утвержден протокол предстоящих исследований. Согласно требованиям GLP и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для опытных и других целей, согласованы все процедуры, связанные с содержанием животных, гуманным обращением с ними и их использованием в эксперименте.

Животных содержали в стандартных условиях со световым режимом день - ночь 12 час/12 час при температуре воздуха 20 - 22 °С со свободным доступом к воде и пище. ЭАЭ индуцировали однократной подкожной инокуляцией энцефалитогенной смеси (ЭГС) в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) из расчета 100 мг гомогената гомологичного спинного мозга; 0,2 мл ПАФ (содержание убитых микобактерий 5 мг/мл) и 0,2 мл физиологического раствора на животное. ЭГС вводили в основание хвоста под легким эфирным наркозом в объеме 0,4 мл [Degano, Roth, 2000]. Иммунизированные животные были разделены на 5 групп: I - животные с ЭАЭ (контроль), n=12; II - ЭАЭ + солу-медрол (СМ: 3,4 мг/кг), n=10; III - ЭАЭ + СМ + нейровитан (25 мг/кг в пересчете на октотиамин), n=8; IV - ЭАЭ + СМ + цитиколин (500 мг/кг), n=8; V - ЭАЭ + СМ + берлитион (50 мг/кг α -липоевой кислоты), n=8.

Солу-медрол вводили животным II - VI групп согласно клиническому алгоритму применения препарата [La Mantia et al., 1994] из расчета 3,4 мг/кг в вену капельно в объеме физиологического раствора, составляющего 1/10 ОЦК [Стефанов, 2002] в течение недели. У грызунов III - VI групп дополнительно, на фоне базовой гормональной терапии, внутривенно один раз в сутки вводили исследуемые вещества в указанных дозах со второго по 16-й день после индукции ЭАЭ (латентная фаза + клиническая фаза до окончания пика заболевания). Группой контроля выступали животные с индуцированным ЭАЭ (I группа), в течение 16 дней внутривенно получавшие дистиллированную воду.

Ежедневно в течение месяца (средняя продолжительность ЭАЭ) животных взвешивали и оценивали их неврологический статус: регистрировали время начала заболевания, его продолжительность и тяжесть неврологических нарушений, которую оценивали в баллах по клиническому индексу. Клинический индекс

(Клини) определяли по шкале: мышечная слабость одной конечности - 1/2 балла, парез - 1 балл, паралич - 1 1/2 балла. При вовлечении в процесс нескольких конечностей баллы суммировали. Отсутствие нарушений принимали за 0 баллов, летальный исход - 6 баллов. Животных с клиническим индексом 1/2 - 2 1/2 балла считали легко болеющими; 3 - 6 баллов соответствовало тяжелому течению ЭАЭ. Для интегративной оценки тяжести ЭАЭ для каждого животного рассчитывали кумулятивный индекс (Кумули) - сумму индивидуальных клинических индексов за период болезни [Серебряная с соавт., 2010].

Для оценки эффективности протективного действия исследуемых препаратов на модели ЭАЭ для каждой группы крыс рассчитывали: 1) продолжительность латентного периода; 2) общее число заболевших и тяжело больных крыс (в % от числа в группе); 3) средний клинический индекс на пике заболевания; 4) средний кумулятивный индекс болезни; 5) среднюю длительность заболевания. Все показатели сравнивали с соответствующими показателями животных контрольной группы и группы, получавшей базовую терапию солу-медролом.

Цифровые экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с помощью персональной компьютерной техники - Intel Pentium-IV и программы статистического анализа AnalystSoft, StatPlus. Версия 2006. Математическая обработка полученных данных включала в себя расчет средних арифметических значений (M), их ошибок ($\pm m$).

Сравнительный анализ клинического и кумулятивного индекса проведен с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки достоверности различий долей больных и тяжело больных крыс по сравнению с контролем использовали более точный критерий Фишера, а для анализа латентного периода и продолжительности ЭАЭ - критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты. Обсуждение

Результаты проведенных исследований (табл. 1) свидетельствуют, что в условиях однократной подкожной инокуляции ЭГС в полном адьюванте Фрейнда у животных контрольной группы регистрировалось развитие неврологических нарушений различной степени тяжести; летальный исход заболевания наблюдался у одного из 12 грызунов (8,3%). В области инокуляции были отмечены проявления воспаления, сохранившиеся более 20 суток.

После индукции ЭАЭ у крыс группы контроля первые неврологические симптомы заболевания были зафиксированы на 9 - 11 сутки. Пик клинических проявлений энцефаломиелита у большинства животных развивался на 12 - 14 сутки и продолжался в среднем 4 дня; при этом длительность ЭАЭ составила $16,4 \pm 1,8$

дней при среднем кумулятивном индексе 27,2 баллов.

На пике клинических проявлений ЭАЭ количество животных с клиническим индексом 1/2 - 2 1/2 балла составило 41,7% крыс, что соответствовало легкой степени заболевания, а тяжелое течение ЭАЭ наблюдалось у 58,3% грызунов (клинический индекс 3 - 6 баллов).

Анализом полученных экспериментальных данных установлено, что динамика и тяжесть развития неврологических нарушений соответствовала проявлениям ЭАЭ, описанным ранее нами или другими авторами [Семенова с соавт., 2003; Нефьодов с соавт., 2014].

Введение солу-медрола (3,4 мг/кг в вену капельно в течение недели) устраняло летальные исходы, полностью предупреждало развитие неврологических нарушений у 20% животных, а также уменьшало количество грызунов с тяжелым течением ЭАЭ до 30%.

При этом первые неврологические симптомы ЭАЭ были зарегистрированы в среднем через 16,8 дней, протекали кратковременно (продолжительность ЭАЭ укорачивалась в 2 раза, $p < 0,05$) и в легкой или среднетяжелой форме (клинический индекс на пике заболевания уменьшался в 1,5 раза ($p < 0,05$), кумулятивный - практически в 3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Курсовое применение нейровитана (25 мг/кг в пересчете на октотиамин) со второго по 16 день после инокуляции ЭГС на фоне терапии солу-медролом предупреждало развитие ЭАЭ лишь у 25% животных с легким течением заболевания, существенно не изменяя продолжительность латентного периода ЭАЭ по сравнению с группой СМ.

При этом нейровитан в среднем, в 1,1 - 1,2 раза уменьшал клинический индекс на пике патологии, а также кумулятивный индекс и продолжительность заболевания по сравнению с группой, получавшей базовую гормональную терапию (табл. 1, рис. 1).

Терапевтический эффект нейровитана в отношении проявлений экспериментального аллергического энцефаломиелита в условиях базовой терапии солу-медролом опосредуется входящим в его состав комплексом витаминов группы "В" в высокой дозировке. Это обеспечивает развитие нейропротективных, антиоксидантных и трофических, способствующих ремиелинизации, эффектов. Свойство данной комбинации основано на фармакологических эффектах, характерных для высоких доз этих витаминов, и не зависит от их дефицита. Очевидно, октотиамин посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки [Мамчур и др., 2009].

Сочетанное применение антиоксиданта берлитиона (50 мг/кг α -липовой кислоты) и метилпреднизо-

Таблица 1. Оценка курсового введения нейровитана (Н), цитиколина (Ц) и α -липовой кислоты (АЛК) на течение ЭАЭ в условиях базовой терапии солу-медролом (СМ)

Показатели	Группы животных				
	Контроль, ЭАЭ (n=12)	СМ (n=10)	Н + СМ (n=8)	Ц + СМ (n=8)	АЛК+ СМ (n=8)
% заболевших животных, всего/ тяжело	91,7/58,3	80/30	75/25	62,5/12,5	75/25
Латентный период ЭАЭ, дни (тест Стьюдента)	10,6 \pm 1,2	16,8* \pm 1,8	17,6 \pm 2,1	19,4 \pm 2,1	18,2 \pm 1,9
Средний Клини на пике ЭАЭ, баллы (тест Манна-Уитни)	2,4	1,6*	1,5	1**	1,3
Средний Кумули, баллы (тест Манна-Уитни)	27,2	9,4*	8,8	6,6	7,8
Длительность ЭАЭ, дни (тест Стьюдента)	16,4 \pm 1,8	8,4* \pm 0,9	7,2 \pm 0,7	5,0? \pm 0,4	6,3 \pm 0,6

Примечания: * - $p < 0,05$ (отличия достоверны по сравнению с контролем); ** - $p < 0,05$ (отличия достоверны по сравнению с группой СМ).

лона полностью предотвращало развитие ЭАЭ также у 25% животных с легким течением заболевания. У остальных грызунов введение препарата на фоне базовой гормональной терапии умеренно ослабляло тяжесть и длительность ЭАЭ: клинический индекс на пике патологии уменьшался на 19%, кумулятивный - на 17%, а длительность ЭАЭ - в 1,3 раза по сравнению с группой, получавшей солу-медрол (табл. 1, рис.1).

Терапевтическое действие липовой кислоты при ЭАЭ реализуется за счет ее антиоксидантных свойств, что связано с наличием в структуре препарата тиоловых групп. Кроме того, α -липоат в качестве кофактора регенерирует в окислительно-восстановительных реакциях альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, тормозит экспрессию адгезивных молекул, синтез провоспалительных цитокинов, увеличивает внутриклеточный пул глутатиона [Packer et al., 1997], обладает антирадикальным действием [Suzuki et al., 1991].

Курсовое применение цитиколина (500 мг/кг) со второго по 16 день после инокуляции ЭГС на фоне терапии солу-медролом предупреждало развитие ЭАЭ у 37,5% животных, а также уменьшало количество грызунов с тяжелым течением ЭАЭ до одного из восьми (12,5%).

По сравнению с моновведением глюкокортикоида, сочетанное применение цитиколина и метилпреднизолона сильнее уменьшало выраженность неврологических нарушений. В частности, в данной серии исследований на 38%

снижался клинический индекс на пике ЭАЭ, на 30% - кумулятивный индекс заболевания, а также укорачивалась продолжительность ЭАЭ с 8,4 до 5 дней по сравнению с группой, получавшей базовую гормональную терапию.

Экзогенный цитиколин, являясь нейропротекторным средством, участвует в биосинтезе мембранных фосфолипидов нейронов, в первую очередь фосфатидилхолина (лецитина). Фосфолипиды формируют структурно-функциональную основу нейронных мембран, обеспечивающих деятельность нервных клеток и мозга в целом. Цитиколин при экзогенном введении быстро гидролизует в организме на циркулирующие цитидин и холин, из которых ресинтезируется ЦДФ-холин. Основным механизмом действия цитиколина, определяющим его нейропротекторные свойства, является обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран, прежде всего, путем ослабления активности фосфоли-

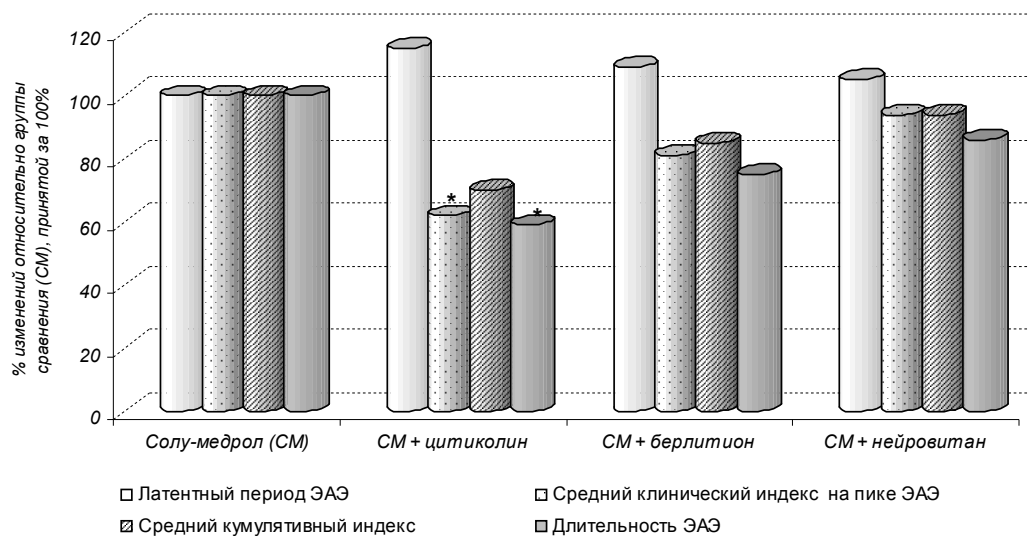


Рис. 1. Влияние курсового введения нейровитана, цитиколина и α -липовой кислоты на показатели ЭАЭ в условиях базовой терапии солу-медролом.

Примечания: * - $p < 0,05$ (различия достоверны по сравнению с группой СМ).

пазы A_2 , активации нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз и ингибирования глутамат-индуцированного апоптоза [Adibhatla et al., 2003; Mir et al., 2003].

Таким образом, наиболее оптимальным средством нейропротекции при ЭАЭ в условиях терапии солумедролом является цитиколин, который наиболее эффективно предупреждает развитие неврологических нарушений и статистически достоверно, в 3,3 - 4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля уменьшает тяжесть и длительность течения экспериментального эквивалента рассеянного склероза у животных. Умеренная выраженность терапевтического эффекта берлитиона и нейровитана в наших условиях эксперимента указывает, очевидно, на необходимость проведения более продолжительного курса применения этих компонентов антиоксидантной и ремиелинизирующей терапии.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Инокуляция энцефалитогенной смеси на 9 - 11 сутки у 91,7% животных группы контроля вызывает развитие ЭАЭ, характеризующегося тяжелым и длительным течением.

2. Курсовое применение цитиколина, нейровитана и α -липовой кислоты при ЭАЭ в условиях базовой терапии солумедролом в различной степени предупреждает развитие заболевания; при этом у заболевших животных ЭАЭ протекает кратковременно и преимущественно в легкой форме.

3. Способность предотвращать развитие неврологических нарушений и уменьшать тяжесть и длительность течения экспериментального эквивалента рассеянного склероза убывает в ряду цитиколин (500 мг/кг) > берлитион (50 мг/кг) > нейровитан (25 мг/кг в пересчете на октотиамин).

Список литературы

- Евтушенко С.К. Современные подходы к лечению рассеянного склероза (II сообщение) / С.К. Евтушенко, И.Н. Деревянко // Международный неврологический журнал. - 2006. - № 2 (6). - С. 70 - 85.
- Заргарова Т.А. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит - модель рассеянного склероза / Т.А. Заргарова, О.О. Фаворова // Иммунология. - 1999. - № 2. - С. 5 - 8.
- Исследование протективного действия препарата ферровир при остром экспериментальном аллергическом энцефаломиелите / Н.Б. Серебряная, Н.М. Карпенко, Ю.Л. Житнухин [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2010. - Т. IX, №1. - С. 33 - 38.
- МакДональд В.Я. Диагностика рассеянного склероза / В.Я. МакДональд, Ф. Фазекас, А.Д. Томпсон // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. - 2003. - № 2. - С. 4 - 9.
- Мамчур В.И. Клинико-фармакологические аспекты применения комплексов витаминов группы "В" в терапии вертеброневрологических болевых синдромов / В.И. Мамчур, С.Н. Дронов, В.И. Жилюк // Здоров'я України. - 2009. - № 9. - С. 60 - 61.
- Нефьодов О.О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, Ю.В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. - 2014. - Вип. IV, №2 (114). - С. 205 - 208.
- Одинак М.М. Нейропротекция при рассеянном склерозе / М.М. Одинак, Г.Н. Бисага // Нейроиммунология. - 2005. - Т. 3, №2. - С. 105 - 106.
- Особенности патоморфологических изменений в спинном мозге крыс при лечении экспериментального аллергического энцефаломиелита нейронально- и глиальнообогатенными фракциями клеток головного мозга / В.М. Семенова, Н.И. Лисяный, О.В. Маркова [и др.] // Укр. нейрохірург. журн. - 2003. - № 2. - С. 15 - 20.
- Программа статистического анализа [Электронный ресурс]: Режим доступа - www.analystsoft.com/ru/.
- Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств / А.В. Стефанов - Киев: Авиценна, 2002. - 568 с.
- Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. - М.: Медицина, 2003. - 160 с.
- Adibhatla R.M. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // J. Neurochem. - 2003. - Vol. 80, № 1. - P. 12 - 23.
- Degano A.L. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations / A.L. Degano, G.A. Roth // J Neurosci Res. - 2000. - Vol. 59, №2. - P. 283 - 290.
- Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses / L. La Mantia, M. Eoli, C. Milanese [et al.] // Europ. Neuro. - 1994. - № 34. - P. 199 - 203.
- Mir C. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons / C. Mir, J. Clotet, R. Alejo [et al.] // J. Mol. Neurosci. - 2003. - Vol. 20, №1. - P. 53 - 60.
- Owens T. The enigma of multiple sclerosis: inflammation and neurodegeneration cause heterogeneous dysfunction and damage / T. Owens // Curr. Opin. Neurol. - 2003. - Vol. 16, №3. - P. 259 - 265.
- Packer L. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid / L. Packer, H.J. Tritschler, K. Wessel // Free Radic Biol Med. - 1997. - Vol. 22, №1-2. - P. 359 - 378.
- Suzuki Y.J. Thiocetic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species / Y.J. Suzuki, M. Tsuchiya, L. Packer // Free Radic Res Commun. - 1991. - Vol. 15, №5. - P. 255 - 263.

Нефьодов О.О.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ ЗА УМОВ БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ СОЛУМЕДРОЛОМ

Резюме. В роботі проведений порівняльний аналіз нейропротективної дії цитиколіну, нейровітану і α -ліпової кислоти на моделі експериментального еквіваленту розсіяного склерозу у щурів за умов базової гормональної терапії метилпреднізолоном (солумедролом). Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) розвивався на 9-11 добу після інюкуляції енцефалітогенної суміші у 92% щурів контрольної групи. У більшості гризунів групи контролю переважало важкий і тривалий перебіг ЕАЕ (середній кумулятивний індекс 27,2; середня тривалість хвороби 16,4 дні). Введення солумедролу (СМ, 3,4 мг/

кг у вену протягом тижня) попереджало розвиток ЕАЕ у 20% тварин, а у хворих гризунів в 2-3 рази (порівняно з контролем) зменшувало тяжкість і тривалість неврологічних порушень. Курсове застосування нейровітану (25 мг/кг) та берлітіону (50 мг/кг) на фоні терапії солу-медролом попереджало розвиток ЕАЕ у 25% тварин, істотно не змінюючи, в порівнянні з групою СМ, досліджуваних характеристик експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. У тварин, які отримували цитиколін (500 мг/кг) за умов курсової гормональної терапії СМ, ЕАЕ розвивався тільки після закінчення курсу введення препарату (на 19-20 день), характеризувався коротким перебігом (в середньому, 5 днів) в легкій формі (середній кумулятивний індекс 6,6). Висока ефективність цитиколіну при ЕАЕ опосередковується, ймовірно, ослабленням активності фосфоліпази А₂ і активацією нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз з одного боку, а з іншого - інгібуванням глутамат-індукованого апоптозу.

Ключові слова: розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, солу-медрол, нейропротекція.

Nefyodov O.O.

PERFORMANCE EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE THERAPY OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS UNDER BASIC THERAPY WITH SOLU-MEDROL

Summary. A comparative analysis of the neuroprotective effect of Citicoline, Neurovitan and α -lipoic acid on the model of experimental equivalent of multiple sclerosis in rats under baseline hormone therapy with methylprednisolone (Solu-Medrol) was conducted. Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) was developed on 9-11 days after inoculation of encephalitogenic mixture in 92% of the rats in the control group. In most rodent of control group prevailed severe and prolonged during course of EAE (mean cumulative index of 27,2; mean duration of illness of 16,4 days). Injection of Solu-Medrol (SM, 3,4 mg/kg intravenously over a week) prevented the development of EAE in 20% of animals and from infected rodents in 2-3 times (compared with control) reduced the severity and duration of neurological disorders. Course application of Neurovitan (25 mg/kg) and Berlitione (50 mg/kg) during therapy with Solu-Medrol prevented the development of EAE in 25% of the animals, did not change significantly compared with the SM group studied the characteristics of the experimental equivalent of multiple sclerosis. The animals treated with Citicoline (500 mg/kg) in a course of hormone therapy SM, EAE developed only after completion of drug injection (on 19- 20 day), leaking momentarily (average 5 days) and mild (average cumulative index 6.6). High efficiency of Citicoline with EAE mediated the weakening of the activity of phospholipase A₂ activation and neuronal mitochondrial cytochrome oxidase on the one hand, and the other - the inhibition of glutamate-induced apoptosis.

Key words: multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, Solu-Medrol, neuroprotection.

Стаття надійшла до редакції 17.02.2015 р.

Нефедов Александр Александрович - к.мед.н., доцент кафедри фармакології и клинической фармакології ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"; +38 056 713-55-53, +38 099 003-38-79; nefedov911@mail.ru

© Motruk I.I., Kremenska L.V., Palamarchuk O.O., Rodinkova V.V.

UDC: 581.9(477):616-022.854

Motruk I.I., Kremenska L.V., Palamarchuk O.O., Rodinkova V.V.

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University (Pirogov str., 56, Vinnitsa, Ukraine, 21018)

POLLEN SPECTRUM SEASONAL OVERVIEW IN RELATION TO HAY FEVER TYPE PREVALENCE IN VINNITSA, UKRAINE

Summary. The article aimed the establishment of the main pollen spectrum of the ambient air of Vinnitsa city located in Central Ukraine in relation with patients' sensitivity. Study performed by volumetric sampling showed *Urtica*, *Betula*, *Pinus*, *Alnus*, *Fraxinus*, *Ambrosia*, *Artemisia*, *Juglans*, *Carpinus*, *Populus*, *Quercus*, *Acer*, *Salix*, *Ulmus*, *Corylus*; *Poaceae*, *Amarathaceae*, *Polygonaceae*, *Asteraceae*, *Brassicaceae*, *Ranunculaceae*, *Cannabaceae* pollens are the main airborne allergen types in the urban atmosphere. As it was shown children were sensitive to the weed pollens including ragweed, mugwort and grass while adults are more sensitive to the tree and grass pollens. The further studies of the pollen spectrum and its change in the ambient air of city mentioned are required in order to control the hay fever symptoms.

Key words: pollen spectrum, hay fever, pollen sensitivity types

Introduction

Allergy is the most common chronic disease in Europe, with 20% or more than 150 million of the population affected [The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Electronic resource, 2014]. The disease has been neglected to date because patients have been coping with their symptoms, even if severe, without much support. But the burden allergy is posing to our lives is getting worse [EFA Book on Respiratory Allergies, Electronic resource, 2011]. If no action is taken to stop the allergy epidemic, 1

in 2 Europeans will suffer from allergy by 2025 with no age, social or geographical distinction [Press Realise of European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Electronic resource, 2015]. Furthermore, allergy imposes a significant social and economic burden on EU citizens and health systems. The avoidable indirect costs of failure to treat allergy properly in the EU is estimated to be between 55 and 151 billion Euro per annum.

One of the most common allergy reason is the *Plantago*

pollen. These harmless environmental molecules are mistaken for parasites and the immune system elicits a strong Th2 and IgE-driven response that fails to remove these "irrelevant threats" yet does induce the clinical symptoms of rhinorrhoea, nasal congestion, and itching [Cezmi et al., 2015]. There are a few other pollen types responsible for symptoms provocation. Tree, weed and grass pollen are among them including birch, alder, ash, oak, dandelion, mugwort and ragweed pollen grains.

As recent studies shows allergic symptoms are set to worsen due to climate change, as air pollution increases the aggressiveness of pollen particles and extends the reproductive season of Plantagots [Electronic resource European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015]. Pollen of the invasive species which is not common for the pollen spectrum of certain area is another important reason of the pollen allergy number increase [Thibaudon, 2013]. While climate and flora change gradually for different regions it's important to know exact species provoking allergy symptoms in certain area for exact time period. In order to control pollen allergy symptoms it's necessary to study the pollen spectra peculiar for the given region through the pollen season.

Thus, the *aim* of our work was to establish the main pollen spectrum of ambient air of Vinnitsa, city located at the Central Ukraine in relation with patients' sensitivity in this city.

Materials and methods

Pollen collection was done by volumetric sampling in Vinnitsa employing a Burkard trap placed at a height of 25 meters above the ground on the roof of a Vinnitsa Medical University building for years 2009 - 2014. Samples were taken from the March 1 until October 31.

Pollen grains were identified by using the Pollen Identification Key Program [Sulmont, 2008] and Pollen Atlas issued under edition of American National Aerobiology Bureau [Kagen et al. 2005].

Symptoms of seasonal allergy were analyzed by reviewing the medical records from allergy specialty clinics at Vinnitsa Regional Clinical Children's Hospital and at Vinnitsa Municipal Hospital Number 1, Vinnitsa, Ukraine. 38 patients aged from 3 to 16 years were reviewed with 20 selected for further analysis among children admitted from 2004 to 2013. 38 patients aged from 18 to 45 were selected for analysis in Municipal Hospital as well. Prick tests for inhalant pollens using extracts made in Ukraine were done. The results of 50 separate clinical testing of children and 38 testing of adults of study group were analyzed.

Results and discussion

Study showed the annual prevalence of stinging nettle (*Urtica*) pollen and tree pollen in the ambient air of Vinnitsa city. Birch (*Betula*), pine tree (*Pinus*), alder (*Alnus*) and ash (*Fraxinus*) pollens were dominating among tree ones. The list of dominating pollen species included ragweed

(*Ambrosia*), grass (*Poaceae*), mugwort (*Artemisia*), walnut (*Juglans*), hornbeam (*Carpinus*), poplar (*Populus*), oak (*Quercus*), maple (*Acer*), willow (*Salix*), elm (*Ulmus*), hazelnut (*Corylus*) pollens; amaranth (*Amarathaceae*), knotweed (*Polygonaceae*) including Rumex, aster (*Asteraceae*), cabbage (*Brassicaceae*), buttercup (*Ranunculaceae*) and hemp (*Cannabaceae*) Families' plant pollens as well (Table 1).

There were two main periods of pollen concentration increase in Vinnitsa. They were related to the trees pollination with intensive period of particles emission on April. The pollen peaks were the most common at the third ten-day period of April in this case and were related to the birch, hornbeam and ash pollination. Year 2014 was characterized by unusual earl birch pollination with a peak occurring at the first ten-day period of April.

The second pollen concentration increase was seen from the mid of June till the end of August. It was related to the *Urtica*, *Ambrosia*, *Artemisia* pollination. Peaks were associated to *Urtica* pollination at the first ten-day period of July. Nettle pollen concentrations were high till the end of August exceeding mugwort peak at the first ten-day period of August. Ragweed completed the pollen season peaking at the third ten-day period of August mostly. Grass pollen which is considered to be an important allergen was seen in the ambient air from the beginning of May till the mid of July. The most intensive Poaceae pollination was recorded at the last ten-day period of June and at the first ten-day period of July (Fig. 1).

While analyzing the medical records, it was established, 17 or 85% of children patients were males. The same number of them live in rural areas and just 3 represent Vinnitsa city. Two of three infants admitted to allergy-testing cabined being aged from 1 to 5 were tested repeatedly at the age of 6-10. Maximal numbers of hospital testing applied to one patient were 5. Children' age for 6-10 years old was noted as the time of symptoms appearance for most patients: 13 or 65% of children were tested at this age for the first time. Sensitization to pollen significantly prevalented over the susceptibility to other types of allergen in children aged from 6 to 16. Ragweed and sunflower allergens were leading causal agents for allergy symptoms for children aged from 3 to 5 years (patients showed the very high sensitivity). Reaction to *Poaceaeae* allergens showed mild sensitivity.

Versus clinical picture mentioned, children aged from 6 to 10 were sensitized to grasses mostly (*Festuca*, *Trigonella*, *Phlūm*, *Poa*). Sensitivity to ragweed and sunflower pollen varied from mild to very high (2 observations from 6). Sensitivity to tree pollen was at low level with some cases of moderate reaction to alder and hazelnut allergens from the side of Vinnitsa inhabitants. Recorded cases of birch and hornbeam allergy at one of this child were at a low level. However, reaction to grass or weed allergens (despite widespread of both of the plant categories in Vinnitsa as well) was absent or very low.

Table 1. Pollen spectra in Vinnitsa for Ukraine, years 2009-2014.

No	2009	%	2010	%	2011	%	2012	%	2013	%	2014	%
1	<i>Urtica</i>	42	<i>Urtica</i>	31	<i>Urtica</i>	29	<i>Urtica</i>	37	<i>Urtica</i>	49	<i>Betula</i>	49
2	<i>Pinus</i>	12	<i>Betula</i>	23	<i>Ambrosia</i>	11	<i>Betula</i>	21	<i>Betula</i>	10	<i>Urtica</i>	23
3	<i>Poacea</i>	9	<i>Alnus</i>	12	<i>Pinus</i>	9	<i>Alnus</i>	6	<i>Fraxinus</i>	6	<i>Alnus</i>	5
4	<i>Artemisia</i>	9	<i>Poacea</i>	4	<i>Fraxinus</i>	7	<i>Artemisia</i>	6	<i>Artemisia</i>	5	<i>Ambrosia</i>	3
5	<i>Amaranthaceae</i>	3	<i>Artemisia</i>	4	<i>Artemisia</i>	6	<i>Pinus</i>	6	<i>Alnus</i>	4	<i>Poacea</i>	3
6	<i>Betula</i>	3	<i>Populus</i>	3	<i>Alnus</i>	6	<i>Ambrosia</i>	5	<i>Carpinus</i>	4	<i>Juglans</i>	2
7	<i>Populus</i>	3	<i>Ambrosia</i>	3	<i>Poacea</i>	5	<i>Poacea</i>	4	<i>Poacea</i>	4	<i>Artemisia</i>	2
8	<i>Ambrosia</i>	3	<i>Fraxinus</i>	3	<i>Salix</i>	4	<i>Amaranthaceae</i>	3	<i>Juglans</i>	4	<i>Ostrya</i>	2
9	<i>Juglans</i>	2	<i>Carpinus</i>	2	<i>Juglans</i>	3	<i>Juglans</i>	2	<i>Ambrosia</i>	2	<i>Populus</i>	1
10	<i>Polygonaceae</i>	2	<i>Amaranthaceae</i>	2	<i>Quercus</i>	3	<i>Ranunculaceae</i>	2	<i>Populus</i>	2	<i>Acer</i>	1
11	<i>Rosaceae(herba)</i>	2	<i>Pinus</i>	2	<i>Amaranthaceae</i>	3	<i>Polygonaceae</i>	1	<i>Cannabaceae</i>	2	<i>Ulmus</i>	1
12	<i>Plantago</i>	2	<i>Juglans</i>	2	<i>Betula</i>	2	<i>Populus</i>	1	<i>Amaranthaceae</i>	1	<i>Salix</i>	1
13	<i>Asteraceae</i>	2	<i>Asteraceae</i>	2	<i>Ulmus</i>	2	<i>Fraxinus</i>	1	<i>Quercus</i>	1	<i>Pinus</i>	1
14	<i>Salix</i>	1	<i>Polygonaceae</i>	2	<i>Polygonaceae</i>	2	<i>Ostrya</i>	1	<i>Acer</i>	1	<i>Fraxinus</i>	1
15	<i>Carpinus</i>	1	<i>Cannabaceae</i>	1	<i>Carpinus</i>	2	<i>Quercus</i>	1	<i>Ranunculaceae</i>	1	<i>Amaranthaceae</i>	1
16	<i>Quercus</i>	1	<i>Acer</i>	1	<i>Asteraceae</i>	2	<i>Rumex</i>	1	<i>Rumex</i>	1	<i>Quercus</i>	1
17	<i>Rosaceae (arbo)</i>	1	<i>Corylus</i>	1	<i>Acer</i>	2	<i>Carpinus</i>	1	<i>Pinus</i>	1	<i>Brassicaceae</i>	1
18	<i>Acer</i>	1	<i>Ulmus</i>	1	<i>Ostrya</i>	1	<i>Corylus</i>	1	<i>Asteraceae</i>	1	<i>Carpinus</i>	1
19	<i>Ulmus</i>	1	<i>Quercus</i>	1	<i>Corylus</i>	1	<i>Plantago</i>	1	<i>Moraceaeceae</i>	1	<i>Cannabaceae</i>	<1
20	<i>Fraxinus</i>	1	<i>Ostrya</i>	1	<i>Plantago</i>	1	<i>Asteraceaeeraceae</i>	1	<i>Salix</i>	1	<i>Rumex</i>	<1

The reaction to trees became prominent in patients from rural areas aged over 11. At this age such children became moderately and very sensitive to birch, alder and hazelnut pollen. However, the sensitivity to the grass and weed pollen prevalent over the severity of allergic reaction to tree pollen. Except very high sensitivity to grass allergens mentioned above, children showed moderate susceptibility to mugwort and sunflower and moderate to very high sensitivity to dandelion and ragweed allergens. Sensitivity to birch and alder pollen were dominating in the adult

patients' group. Although *Alnus spp.* pollen held the second position after *Betula spp.* in total quantity of airborne pollen collected in Vinnitsa, *Alnus spp.* was determined as a main pollen type for patient's sensitivity. From 36 patients tested, 33 (80%) had acute reaction to *Alnus* pollen even for 1:1000 000 dilution of the allergen. *Betula* and *Carpinus betulus* pollen being significant for 1999 and 2000 year studies [Rodinkova, 2005] showed the second and third levels of sensitivity of the patients with 72% and 60% of patients sensitive to pollen types mentioned. The sensitivity to the hazelnut pollen recorded in top-20 in pollen spectra of years 2010 and 2011 was unexpectedly high. 40% of patients examined showed were sensitive for pollen mentioned. 10% of volunteers demonstrated the sensitivity to the oak pollen. Sensitivity to maple, poplar, ash, willow and walnut pollens was uncertain.

High reactivity to the hazelnut pollen which count was relatively low (Table 1.) might be explained by the cross-reactions of pollen within Betulaceae Family including birch, hornbeam and hazelnut plants [European Pollen Information, Electronic Resource].

Conclusions

1. Study shows *Urtica, Betula, Pinus, Alnus, Fraxinus, Ambrosia, Artemisia, Juglans, Carpinus, Populus, Quercus, Acer, Salix, Ulmus, Corylus, Poaceae, Amaranthaceae, Polygonaceae,*

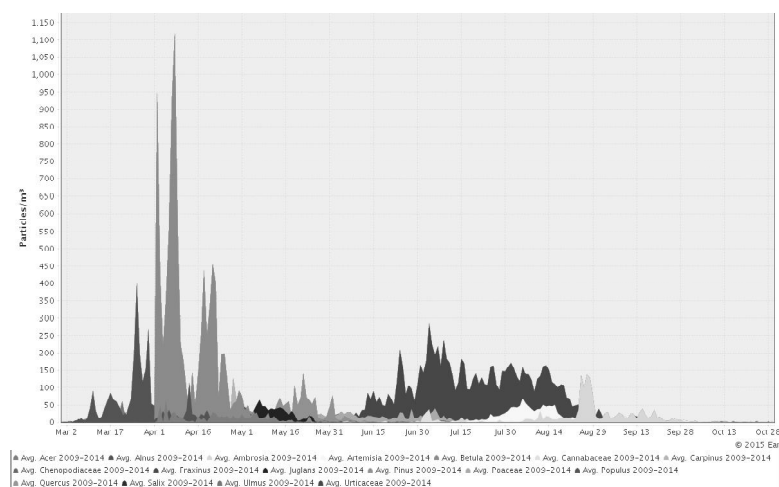


Fig. 1. The timing and intensity of pollen emission by main species in Vinnitsa, 2009-2014.

Asteraceae, Brassicaceae, Ranunculaceae, Cannabaceae are main airborne pollen types in the urban atmosphere of Vinnitsa city.

2. As it was shown *Urtica* pollen is prevalent in the ambient air of city mentioned. However, pollen of the nettle is not present in the list of the regional causal allergens due to its low allergenicity. *Ambrosia* and *Artemisia* pollens are more allergic being important for children while tree pollens like *Betula* and *Alder* ones are important for the adults of the Vinnitsa population.

3. There were noted children from rural territories of central region of Ukraine were much more susceptible to

the grass and weeds allergens than to arboreal ones from the early childhood time. The severity of sensitization to tree pollen increases with age. However, reaction to grass and weed allergens stays at high and very high level in these patients as well.

Acute reaction of patients to *Alnus spp.* pollen might be explained by highest tree pollen peak was recorded in Vinnitsa for this category. Also increased abundance of this pollen type and peaks which are determined month early than 10 years ago might be important for patients' sensitivity. Thus, data of constant airborne pollen monitoring remains significant for pollinosis' control.

Citation

- EFA Book on Respiratory Allergies : Raise Awareness, Relieve the Burden [Electronic resource] / ed.: E. Valovirta - Brussels (Belgium), 2011. - 59 p. : Retrieved from URL: <http://www.efanet.org/images/documents/EFABookonRespiratoryAllergiesFINAL.pdf>.
- Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis / eds.: Cezmi A. Akdis, Peter W. Hellings, Ioana Agache. - Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. - Zurich, Switzerland, 2015. - 442 p.
- Kagen S. The Classic Collection Transcribed / Steve Kagen, Walter H. Lewis, Estelle Levitin ; Aeroallergen PhotoLibrary of North America. - Appleton (Wisconsin) : DePass Media Productions, 2004-2005. - P. 35, 132.
- More Europeans will be allergic to pollen if no measure is taken to reduce exposure [Electronic resource] : PRESS RELEASE of European Academy of Allergy and Clinical Immunology, European Aerobiology Society, European Federation of Allergy and Airway Diseases Patients Associations and International Ragweed Society : 2015 : Retrieved from URL : http://eaaci.org/images/EAACI_-_EAS_-_EFA_-_IRS_Joint_PR_-_International_Ragweed_Day_2015.pdf.
- Stronger together: Collaboration at policy level to tackle the allergy epidemic in Europe : Press Realise of European Academy of Allergy and Clinical Immunology [Electronic resource] : 2015, Barcelona, Spain : Retrieved from URL : http://www.eaaci2015.com/wp-content/uploads/2014/05/Press-Release_Stonger-Together-Collaboration-at-policy-level-to-tackle-the-allergy-epidemic_-_EAACI-Congress2015_Final1.pdf.
- Sulmont G. The pollen content of the air : identification key [Electronic Resource] / G. Sulmont ; translation: Beverly Adams-Groom; production: Julie Collet ; Studio Bouquet. - Saint Etienne (France), 2008. - (Reseau National de Surveillance Aerobiologique). - 1 CD-ROM ; 12 sm. - System Requirements: 32, 64 Mb RAM ; Windows 2000, XP.
- The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe - Concerted Policy Action Needed [Electronic resource] : December 2014 version, - 6 pages : Retrieved from URL : <http://www.eaaci.org/images/resources/fellowships/awardees/EAACI-Advocacy-manifesto-Nov2014.pdf>.
- Thibaudon M. Pollen: a biological pollutant? [Electronic resource] / M. Thibaudon // International Aerobiology Newsletter. - 2013. - July, issue 75. - P. 1. - Retrieved from URL : https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWVpbn_xhZXJvYmIvbG9neWudGVybW0aW9uYWw_8Z3g6N2YyZThiZjE5MDVINGQ5NQ
- Rodinkova V. V. Povitryanii monitoring pilku allergenich roslin urbanizovanoii ekosistemi na priklyadi m. Vinnici : avto ref. dis. na zdobuttia nauk. stup. kand. biol. nauk : spec. 03.00.16 "Ekologia" / V. V. Rodinkova. - Chernivci, 2005. - 20, [1] c.
- European Pollen Information [Electronic Resource] : [European Aeroallergen Network / Medizinische Universit?t Wien]. - Retrieved from URL : <https://ean.polleninfo.eu/Ean>.

Мотрук І.І., Кременська Л.В., Паламарчук О. О., Родінкова В.В.

ОБЗОР СЕЗОННОГО ПИЛКОВОГО СПЕКТРУ ТА ТИПИ ЧУТЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ДО ПИЛКУ, ЩО ПЕРЕВАЖАЮТЬ У ВІННИЦІ, УКРАЇНА

Резюме. Стаття присвячена питанню встановлення основного пилкового спектру у атмосферному повітрі міста Вінниці, яке знаходиться у Центральній Україні та порівняння його із чутливістю пацієнтів до пилку. Дослідження, що виконувались волюметричним методом, виявили, що основними пилкопродуцентами повітря Вінниці були рослини родів Кропива, Береза, Сосна, Вільха, Ясен, Амброзія, Полін, Горіх, Граб, Тополя, Дуб, Клен, Верба, В'яз, ліщина; родин Тонконогові, Амарантові, Гречкові, Айстрові, Хрестоцвіті, Жовтецеві, Конопляні. Було встановлено, що діти є чутливими до пилку бур'янів, зокрема, амброзії, полину і злаків, а дорослі сильніше реагували на пилкові зерна дерев та злаків. Для ефективного контролю симптомів полінозу необхідні подальші дослідження пилкового спектра та його змін у атмосферному повітрі згаданого міста.

Ключові слова: пилковий спектр, чутливість до пилку, поліноз.

Мотрук И.И., Кременская Л.В., Паламарчук Е.А., Родинкова В.В.

ОБЗОР СЕЗОННОГО СПЕКТРА ПЫЛЬЦЫ И ТИПЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ПЫЛЬЦЕ, В ВИННИЦЕ, УКРАИНА

Резюме: статья посвящена вопросу установления основного пыльцевого спектра в атмосферном воздухе города Винницы, который находится в Центральной Украине, и сравнению его с чувствительностью пациентов к пыльце. Исследования, которые выполнялись волюметрическим методом, обнаружили, что основными продуцентами пыльцы в воздухе Винницы были растения родов Крапива, Береза, Сосна, Ольха, Ясень, Амброзия, Полынь, Орех, Граб, Тополь, Дуб, Клен, Верба, Вяз, Орешник; семейств Тонконогие, Амарантовые, Гречишные, Астровые, Крестоцветные, Лютиковые, Конопляные. Было установлено, что дети чувствительны к пыльце сорняков, в частности, амброзии, полины и злаков, а взрослые сильнее

реагировали на пыльцевые зерна деревьев и злаков. Для эффективного контроля симптомов поллиноза необходимы дальнейшие исследования пыльцевого спектра и его изменений в атмосферном воздухе упомянутого города.

Ключевые слова: пыльцевой спектр, чувствительность к пыльце, поллиноз.

The article was received 25.02.2015

Родінкова Вікторія Валеріївна - д.б.н., доцент кафедри фармації ВНМУ; +38 050 549 96 56; vikarodi@gmail.com

Мотрук Ірина Іллівна - асистент кафедри загальної гігієни та екології ВНМУ; +38 063 695 04 04; irinamotruk@ukr.net

Паламарчук Олена Олександрівна - пошукач кафедри фармації ВНМУ; +38 096 350 50 10; olena.pal@mail.ru

Кременська Лілія Вікторівна - асистент кафедри фармації ВНМУ; +38 099 549 39 64; skripchenko.l@mail.ru

© Семененко О.Н.

УДК: 616-001.17:615.348:612.46

Семененко О.Н.

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Вінниця, Україна, 21018)

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ГОМОГЕНАТАХ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИНФУЗИОННЫМИ РАСТВОРАМИ

Резюме. На модели экспериментальной ожоговой болезни у крыс (при развитии площади поражения до 21-23 %) изучено состояние окислительного стресса в тканях почек в ранние сроки ожоговой травмы в 1, 3 и 7 сутки. Установлено, что первичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) значительно возрастали в гомогенатах тканей почек, особенно при коррекции только 0,9% раствором NaCl: так, прирост триеновых кетонов увеличивался почти в 3,5-5 раз по срокам наблюдения от 1 до 7 дня опыта. Применение фармакологической коррекции лактопротеином с сорбитолом (ЛПС) или HAES-LX 5% способствовало значительному снижению накопления первичных продуктов активации ПОЛ, с большим эффектом от HAES-LX 5%. Аналогично направленной была динамика вторичного продукта ПОЛ - МДА, на фоне NaCl его уровень возрастал более чем в 3-4 раза, в то время как оба раствора сдерживали этот прирост (только 115,5%-74, 1% от HAES-LX и 108,6%-65,5% от ЛПС). Развитие окислительного стресса ассоциировалось со сниженной активностью каталазы в тканях почек, оба корректирующих раствора уменьшали её дефицит вдвое. Испытуемые растворы защищали также активность супероксиддисмутазы, повышая её в 1,8-2,7 раза, хотя полной её нормализации к 7-мудню опыта не наблюдалось. Максимальная позитивная динамика выявлена для сохранения активности глутатионредуктазы, уровень токоферола также возрастал наполовину. Очевидно, что оба инфузионных раствора опосредовано защищали ткани почек от окислительного стресса при ожоговой болезни. Дальнейшие исследования могут быть продолжены в клинических испытаниях HAES-LX 5% при ожоговой болезни.

Ключевые слова: ожоговая болезнь у крыс, лактопротеин, HAES-LX 5%.

Введение

Ожоговая болезнь (ОБ) объединяет не только локальную термическую травму кожи, но и реакцию на неё всех жизненно важных органов и систем, с нарушениями гомеостаза во всём организме. Растущая частота техногенных катастроф, военных конфликтов, производственных и бытовых термических поражений, с одной стороны, не вызывают сомнений в актуальности научных разработок этого направления. С другой стороны, актуальность подтверждают неясные вопросы патогенеза и недостаточная эффективность терапии с высокой летальностью при ОБ. Обобщая многофакторный патогенез ОБ, можно подтвердить необходимость углубленного исследования отдельных его составляющих. К ним относят нервно-болевой термический шок, нарушения микроциркуляции и гемодинамики, плазмопотерию, нарушения гормонального баланса, окислительный стресс и гемолиз эритроцитов, "цитокиновую бурю", интоксикацию, инфекционные осложнения, синдром системного воспалительного ответа, транслокацию микробов из кишечника и полиорганную недостаточность [Литовченко и др., 2008].

Очевидно, что такие нарушения должны быть лик-

видированы комплексными фармакологическими воздействиями, к которым можно отнести инфузионную терапию - как ключевой момент в лечении тяжёлой ожоговой болезни. Хотя Ю.И. Фещенко и Н.И. Гуменюк (2008) достижения инфузионной терапии считают "эпохальными открытиями" медицины как одного из основных методов терапии в реаниматологии, возникает ряд причин, способствующих дальнейшим научным разработкам в этой самостоятельной области знаний [Горюченко и др., 2008].

Прежде всего, возникает необходимость разработки фармакотерапевтических вмешательств препаратами с полифункциональными эффектами, направленными на коррекцию максимального числа патогенетических звеньев ОБ. Наиболее перспективными для этих целей можно считать кристаллоидно-коллоидные инфузионные комплексы, среди которых привлекает внимание созданный в ГУ "Институт патологии крови и трансфузионной медицины" НАМН Украины (г. Львов) инфузионный комбинированный раствор Гекотон (лабораторный код HAES-LX-5 %) на основе гидроксилоранного крахмала. Экспериментальные исследова-

ния свидетельствуют о его гепатопротекторных, дезинтоксикационных свойствах [Кондрацкий Нов, Кондрацкий та ін., 2012; Крилюк та ін., 2012].

Лечение острой почечной недостаточности и нефропротекция остаются проблематичными и вызывают ряд дискуссий [Хорошилов, Никулин, 2012; Штриголь и др., 2012]. Почки при ОБ становятся органом-мишенью на ранних стадиях процесса, соответственно тяжёлым осложнением ожогового шока.

Целью работы было изучение протекторных свойств Гекотона (HAES-LX-5 %) на экспериментальной модели ожогового поражения почек у крыс, с оценкой возможной коррекции окислительного стресса.

Материалы и методы

Модель ожоговой болезни у белых крыс-самцов, массой 160-180 г, вызывали применением четырёх медных пластинок, нагретых до 100 гр С, с площадью ожога до 21-23 % [Семененко та ін., 2010]. Крысы были разделены на несколько групп: 1 - крысы с катетеризацией бедренной вены, под легким пропофоловым наркозом (60 мг/кг), без ожога, 2 - крысы с ожогом и катетеризацией, которым вводили физиологический раствор NaCl, 3 - вводили раствор лактопротеина с сорбитолом (ЛПС), 4 - раствор HAES-LX 5%. Всем крысам корректирующие растворы вводили капельно в течение 8-10 мин (в дозах 10 мл/кг), до 7 суток ежедневно. Установлено, что все крысы с данной моделью ожога без лечения погибали к девятому дню опыта, поэтому сравнение в дальнейшем проводили относительно 2 группы крыс, получавших 0,9% раствор NaCl, в то же время в 1-й группе влияние катетеризации не было существенным (группа контроля). Крыс выводили из опыта декапитацией под пропофоловым наркозом. Гомогенаты тканей почек исследовали биохимическими методами в 1, 3 и 7 сутки. Динамику полученных показателей относили к данным контрольной группы, в которой абсолютные исходные параметры приняты за 100 %. Состав коллоидно-гиперосмолярного раствора HAES-LX 5 %: гидроксиэтилкрахмал, ксилитол, натрия лактат, натрия, калия, магния и кальция хлорид, с осмолярностью препарата до 890 мосмоль/л [Кондрацкий та ін., патент 93776 України]. В качестве референс-препарата использовали коллоидно-гиперосмолярный раствор лактопротеина с сорбитолом (ЛПС, Биофарма, Київ).

Результаты. Обсуждение

Липидно-перекисный дисбаланс оценивали по общепринятым подходам, сравнивая степень активации и защиты от окислительного стресса. Проведенный анализ динамики образования первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях почек подтвердил ожидаемый при ожоговой болезни их прирост (рис. 1 и 2). Но на фоне проводимых трёх вариантов коррекции инфузионными растворами наилучшие

результаты были получены от применения физиологического раствора NaCl, причём тенденция к ухудшению прогрессировала от 1 до 7 дня эксперимента. Так, прирост триеновых кетонов возрастал против контрольных крыс на 364, 496 и 510 % ($p < 0,01$) в первые, третьи и седьмые сутки соответственно; менее значимым, но аналогичным был прирост диеновых конъюгатов (68,3 - 86,7 %, $p < 0,05$).

Коррекция состояния крыс обоими инфузионными растворами, как ЛПС, так и HAES-LX-5 % приводила к положительным сдвигам: прирост диеновых конъюгатов на фоне гидроксиэтилкрахмала уменьшался и составлял только 54,2 - 23,3% от 1 до 7 дня, с почти подобной динамикой от ЛПС. Изменения концентраций триеновых кетонов мало отличалась по дням, но они также отражали значительное уменьшение их негативного прироста, однако без достижения полной нормализации. Так, к 7 дню опыта сохранялось избыточное накопление триенкетонов на 93 % на фоне ЛПС и 105 % на препарате крахмала, хотя наблюдалась пятикратная разница по сравнению со значительным приростом триенкетонов на фоне 0,9 % NaCl (рис. 2).

Однонаправленные изменения выявлены при оценке динамики вторичных продуктов ПОЛ - МДА в тканях почек (рис. 3). Прирост этого негативного метаболического показателя у крыс с применением 0,9 % NaCl возрастал от 310,3 % в первые сутки до 391,4% - на седьмые, в то время как оба корректирующих раствора сдерживали этот прирост в пределах до 115,5 - 74,1% или до 108,6 - 65,5 % соответственно для гекотона или ЛПС от первого до седьмого дней наблюдения.

Полученные результаты были зависимы от недостаточной антиоксидантной защиты. Анализ показателей окислительного дисбаланса при оценке активности антиоксидантных ферментов подтвердил протекторные свойства обоих инфузионных растворов. Нарастающий дефицит активности каталазы к 7 дню эксперимента на фоне 0,9% NaCl составлял (-67,2 - -81,0 %) от её уровня у крыс в контроле, в то время как применение инфузионных корректирующих растворов уменьшало этот дефицит наполовину (рис. 4). На фоне HAES-LX дефицит каталазы составлял только (-46,8, -42,6 и -43,4 %) по трём срокам наблюдения, на фоне ЛПС (-43,7, -38,7 и -43,8 %) аналогично. Очевидно, что достоверных различий между эффективностью сохранять активность каталазы в тканях почек у обоих растворов не отмечено, что свидетельствует об их терапевтической сопоставимости.

Аналогичные колебания активности ферментов установлены для супероксиддисмутазы (СОД), где различия между её дефицитом на фоне 0,9 % NaCl (он снижался до -68,2 и -72,8 %) и обоими растворами достигали 1,8 - 2,7 раза, т.е. во столько раз менее снижалась активность СОД. Однако к 7 дню наблюдения сохранялся дефицит активности до -27,6 % - для HAES-LX и -25,7 % - для ЛПС (рис. 5), без полной нормали-

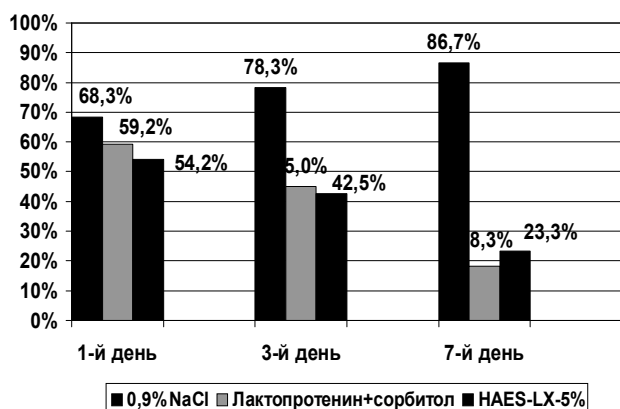


Рис. 1. Динамика диеновых конъюгатов в почках крыс с ожоговой болезнью на фоне внутривенной инфузии 0,9 % NaCl, лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX - 5% (прирост в % от уровня контрольных крыс).

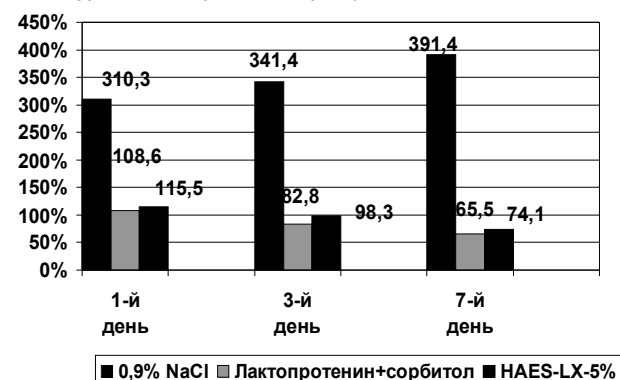


Рис. 3. Динамика МДА в почках крыс с ожоговой болезнью на фоне внутривенной инфузии 0,9 % NaCl, лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX - 5% (в % от контроля).

защиты активности фермента. Наиболее значимой была позитивная динамика активности глутатионпероксидазы (ГПР), которая к 7 дню опыта была снижена только на -18,8 % и на -17,2 % соответственно для использования HAES-LX или ЛПС. Причем прослеживалась динамика улучшения именно к 7 дню, так как за первые сутки дефицит активности ГПР коррегирировался только на -42,9 % и на -42,4 % от интактных крыс, соответственно двум вариантам терапии (рис. 6). Следовательно, достоверных различий между влияниями на показатели антиоксидантной защиты от гекотона или ЛПС не установлено. Применение инфузионных растворов позволяло уменьшить и дефицит а-токоферола, который на фоне использования 0,9 % NaCl достигал почти половины от его содержания у контрольных крыс. Этот дефицит уменьшался наполовину при фармакотерапии обоими растворами, с монотонной динамикой по дням контроля.

Впервые полученные результаты в почках свидетельствуют, что эффективность исследуемого раствора HAES-LX 5% не ограничивается ранее описанными его

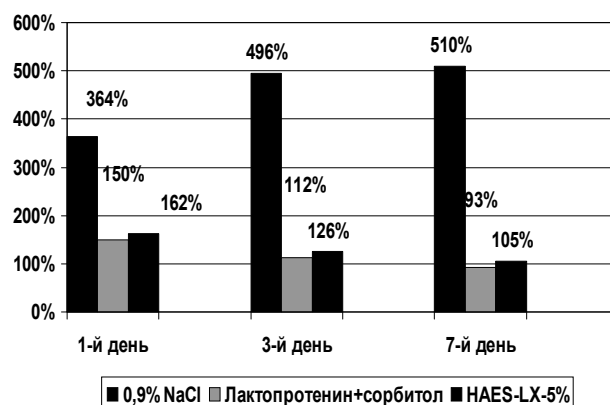


Рис. 2. Динамика триеновых кетонов в почках крыс с ожоговой болезнью на фоне внутривенной инфузии 0,9 % NaCl, лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX - 5% (в % от уровня контрольных крыс).

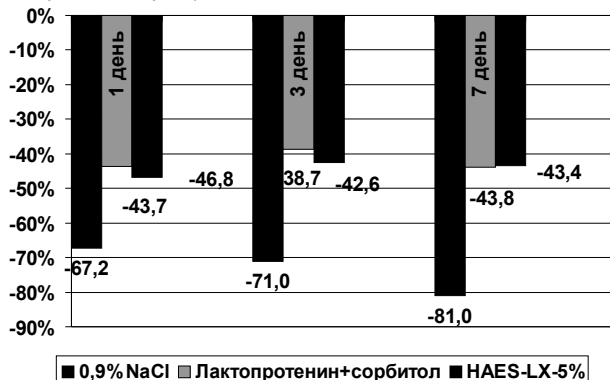


Рис. 4. Дефицит активности каталазы в почках крыс с ожоговой болезнью на фоне внутривенной инфузии 0,9 % NaCl, лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX - 5% (в % от контрольных крыс).

противошоковыми патофизиологическими возможностями и способностью нормализовать гемодинамику [Семененко, Кондрацкий, Яковлева, 2010]. Очевидно, что возникают опосредованные позитивные влияния на метаболизм почек, они реализуются через уменьшение проявлений окислительного стресса в ранние сроки ожоговой болезни у крыс. Сравнительный анализ результатов от гекотона с эффективностью ЛПС подтверждает возможность его коррегирующего влияния в условиях исходных совокупных патогенетических нарушений в тканях почек.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. В экспериментальной модели ожоговой болезни у крыс показано, что терапия физиологическим 0,9% раствором NaCl оказывала наименьшее коррегирующее влияние на проявления окислительного стресса в почках, который возрастал от первых до седьмых суток наблюдения.

2. Изучение эффективности коллоидно-гиперос-

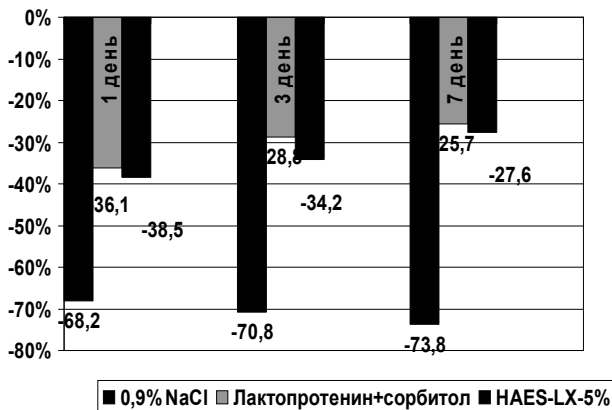


Рис. 5. Дефіцит активності СОД в почках крыс с ожоговой болезнью на фоне внутривенной инфузии 0,9 % NaCl, лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX -5%.

молярного раствора HAES-LX 5% доказало его способность нивелировать накопление продуктов ПОЛ в тканях почек и повышать активность антиоксидантных ферментов, с максимальным результатом к седьмому суткам контроля. Положительное влияние гекотона

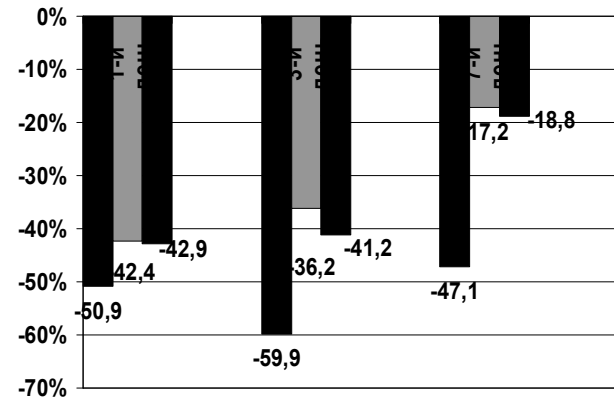


Рис. 6. Снижение активности глутатионпероксидазы в почках крыс с ожоговой болезнью на фоне внутривенной инфузии 0,9 % NaCl, лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX -5%.

сопоставимо с эффективностью референс-препарата лактопротеина с сорбитолом и не уступает ему по результативности.

В перспективе планируется внедрение данного препарата в практическую медицину.

Список литературы

- Горовенко Н.Г., Гуменюк Н.И., Деркач Н.Н. Использование инфузионных препаратов для коррекции метаболического ацидоза // Украинский химиотерапевтический журнал. - 2008. - № 1-2(22). - С. 29-33.
- Некоторые особенности инфузионной терапии ожогового шока / Литовченко А.Н., Григорьева Т.Г., Олейник Г.А., Цогоев А.А. // Украинский химиотерапевтический журнал. - 2008. - № 1-2(22). - С. 214-218.
- Кондрацкий Б.О., Новак В.Л., Кондрацкий Я.Б. Патент 93776 Украина, заявл. 25.08.99, опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5, - 12 с.
- Вивчення специфічної активності інфузійного препарату Гекотона на моделі експериментального токсичного гепатиту / Кондрацький Б.О., Новак В.Л., Кондрацький Я.Б. [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2012. - № 4(д). - С. 206-209.
- Вплив інфузійної терапії на розвиток ендогенної інтоксикації при тяжкій поєднаній травмі органів черевної порожнини в експерименті / Крилюк В.О., Рошнін Г.Г., Гудима А.А., Кондрацький Б.О. // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2012. - № 4(д). - С. 215-218.
- Семененко А.І. Оцінка впливу нового колоїдно-гіперосмолярного препарату на центральну та печінкову гемодинаміку в умовах експериментального опікового шоку / А.І. Семененко, Б.О. Кондрацький, О.О. Яковлева // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2010. - № 2(10). - С. 31-35.
- Фещенко Ю.И. Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней / Ю.И. Фещенко, Н.И. Гуменюк // Украинский химиотерапевтический журнал. - 2008. - № 1-2(22). - С. 1-5.
- Хорошилов С.Е. Возможности медикаментозной нефропротекции и профилактики острой почечной недостаточности / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин // Буковинский медицинский вестник. - 2012. - № 3(63), Ч. 2. - С. 31-35.
- Новые перспективы нефропротекции / Штрыголь С.Ю., Товчига О.В., Койро О.О. [и др.] // Буковинский медицинский вестник. - 2012. - № 3(63), Ч. 2. - С. 35-37.

Семененко О.М.

ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС В ГОМОГЕНАТАХ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ІНФУЗІЙНИМИ РОЗЧИНАМИ

Резюме. На моделі експериментальної опікової хвороби у щурів (при розвитку площі ураження до 21-23%) вивчено стан окисного стресу в тканинах нирок в ранні терміни опікової травми в 1, 3 і 7 добу. Встановлено, що первинні продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) значно зростали в гомогенатах тканин нирок, особливо при корекції тільки 0,9% розчином NaCl: так, приріст трієнових кетонів збільшувався майже в 3,5-5 разів за термінами спостереження від 1 до 7 дня дослідження. Застосування фармакологічної корекції Лактопротейн з сорбітолом (ЛПС) або HAES-LX 5% сприяло значному зниженню накопичення первинних продуктів активації ПОЛ, з більшим ефектом від HAES-LX 5%. Аналогічною була динаміка вторинного продукту ПОЛ - МДА, на тлі NaCl його рівень зростав більш ніж в 3-4 рази, в той час як обидва розчини стримували цей приріст (тільки 115,5% -74,1% від HAES-LX і 108,6%-65,5% від ЛПС). Розвиток окисного стресу асоціювалося зі зниженою активністю каталази в тканинах нирок, обидва корегуючих розчини зменшували її дефіцит вдвічі. Випробовувані розчини захищали також активність супероксиддисмутази, підвищуючи її в 1,8-2,7 рази, хоча повної її нормалізації до 7-го дня дослідження не спостерігалось. Максимальна позитивна динаміка виявлена для збереження активності глутатионредуктази, рівень токоферолу також зростав наполовину. Очевидно, що обидва інфузійних розчини опосередковано захищали тканини нирок від окисного стресу при опіковій хворобі. Подальші дослідження можуть бути продовжені в клінічних випробуваннях HAES-LX 5% при опіковій хворобі.

Ключові слова: опікова хвороба у щурів, лактопротейн, HAES-LX 5%.

Semenenko O.N.

OXIDATIVE STRESS IN EXPERIMENTAL RENAL HOMOGENATES DURING EXPERIMENTAL BURN DISEASE AND ITS CORRECTION BY MULTIFUNCTIONAL INFUSION SOLUTIONS

Summary. On the model of experimental burn disease in rats (development of area of defeat to 21-23 %) the state of oxidizing stress is studied in the tissues of the kidneys in the early terms of burn trauma on 1, 3 and 7 days. It is set that the primary products of peroxidation oxidization of lipids (POL) considerably increased in kidney tissue homogenates, especially at a correction only by 0,9% solution of NaCl: so, the increase of ketones increased almost in 3,5-5 times on the terms of supervision from 1th to the 7th day of experience. Application of pharmacological correction by lactoprotein with sorbitol (LPS) or HAES-LX 5% assisted the considerable decline of accumulation of primary products of POL activating, with a larger effect from HAES-LX 5%. A similar was a dynamics of afterproduct POL - МДА?, on a background of NaCl its level increased more than in 3-4 times, while both of solutions restrained this increase (only 115,5%-74, 1% from HAES-LX and 108,6%-65, 5% from LPS). Development of oxidizing stress associated with reduced activity of catalase in kidney tissues, both solutions diminished her deficit twice. Examinee solutions protected activity also of superoxide dismutase, promoting her in 1,8-2,7 times, but her complete normalization up to 7th day of research was not observed although. A maximal positive dynamics is educed for maintenance of activity of glutathione reductase, the level of tocopherol also grew in half. Obviously, that both solutions mediated protected kidney tissues from oxidizing stress at burn disease. Further researches can be continued in the clinical tests of HAES-LX 5% at burn disease.

Key words: burn disease in rats, lactoprotein, HAES-LX of 5%.

Стаття надійшла до редакції 7.10.2014 р.

Семененко Оксана Николаевна - ассистент кафедры фармации Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова; +38 067 286-78-06

© Юрченко П.О., Заїчко Н.В.

УДК: 546.221.1: 616.83: 616.153

Юрченко П.О., Заїчко Н.В.

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

МАРКЕРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ ТА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ З ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ ОБМІНУ ГІДРОГЕНСУЛЬФІДУ

Резюме. Досліджено вплив модуляторів обміну гідрогенсульфіду (H_2S) на вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові та поведінкові реакції в тесті "відкрите поле" у щурів за умов ізольованої гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). ГГЦ спричиняла зростання вмісту NSE та зниження вмісту BDNF в сироватці крові щурів. Інгібітори синтезу H_2S посилюють депримуєчий вплив ГГЦ на орієнтовно-дослідницьку активність та вегетативний баланс у щурів в тесті "відкрите поле", а донори H_2S проявляють протилежний ефект.

Ключові слова: гомоцистеїн, гідрогенсульфід, мозок, поведінкові реакції, аміноксиацетат, NaHS.

Вступ

Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) розглядають як незалежний фактор ризику нейроваскулярних та нейродегенеративних захворювань: інсультів, васкулярної енцефалопатії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, депресії [Petras et al., 2014]. Нейродегенеративні та нейрозапальні процеси супроводжуються змінами вмісту мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та нейронспецифічної енолази (NSE) в мозку та сироватці крові. BDNF є плейотропним цитокином, який відіграє важливу роль в регуляції нейрональної активності, синтаптичної пластичності, структурно-функціонального стану глутаматергічних синапсів, процесів навчання та пам'яті [Carvalho et al., 2008; Lu et al., 2014]. Дефіцит BDNF розглядають як чинник когнітивних розладів, хвороби Альцгеймера, депресії, хвороби Гантінгтона [Lu et al., 2014]. Виникає питання щодо ролі біологічно-активного метаболіту гідрогенсульфіду (H_2S) в механізмах ГГЦ-індукованої нейродегенерації, зокрема тих, що реалізуються через нейротрофіни. Метою роботи було вивчення впливу модуляторів обміну H_2S (NAHS, аміноксиаце-

тату) на вміст BDNF та NSE в сироватці крові та поведінкові реакції в тесті "відкрите поле" у щурів за умов ізольованої ГГЦ.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 38 білих лабораторних щурах-самцях масою 220-280 г. Тварини перебували в стандартних умовах з природнім світловим режимом день/ніч, воду і корм отримували ad libitum. Тварин годували напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою із збалансованим вмістом всіх макро- та мікронутрієнтів [Пентюк та ін., 2004]. Дослідження проведено за загальними етичними принципами експериментів на тваринах згідно Першого національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001) та "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Тварин випадковим чином розподіляли на групи, по 8-10 особин в кожній.

Модель ізольованої ГГЦ створювали шляхом вве-

дення тіолактону D,L-гомоцистеїну (Sigma, США) в/шл в дозі 200 мг/кг маси протягом 14 діб. Інгібітор синтезу H_2S амінооксиацетат (AOA) вводили в дозі 15 мг/кг 1 раз на добу в/оч, донор H_2S (NaHS) - в дозі 3 мг/кг в/оч 1 раз на добу з 10 по 14 добу. Знеживлювали тварин методом декапітації під пропофоловим наркозом ("Fresenius Kabi" 60 мг/кг в/о).

Вміст H_2S в головному мозку визначали як описано за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном [Wilinski et al., 2011]. Вміст гомоцистеїну (ГЦ), нейронспецифічної енолази (NSE) та нейротрофічного фактору (BDNF) в сироватці крові визначали методом ІФА за стандартними наборами "Homocysteine EIA" (Axis-Shield, Англія); "NSE EIA KIT" (DAI, США); "BDNF Quantikine ELISA" (R&D Systems, США).

Поведінкові реакції тварин з ізольованою ГГЦ оцінювали за допомогою нейроетологічного тесту "відкрите поле" [Кальян, 2007; Непорада та ін., 2011]. Тест "відкрите поле" проводився до початку моделювання ГГЦ (0 доба) та наприкінці досліду (14 доба). Всі маніпуляції здійснювались у стандартних умовах з 1600 до 1900 в літній період. "Відкритим полем" слугувала камера з білого пластику, розмірами 1,0 x 1,0 x 0,5 м, дно якої було розкреслене на 25 рівних квадратів. Освітлення камери здійснювалось лампою 100 Вт, що була розташована на висоті 1,5 м від дна камери. Тривалість нахождення щура в камері становила 3 хвилини. Реєстрували: 1) показники рухової та дослідницької поведінки: горизонтальну рухову активність - кількість перетятих квадратів та амбуляцію (визначається у метрах як кількість перетятих квадратів x 0,3); вертикальну рухову активність - кількість стійок на задніх лапах (реринг); час обнюхування (с); 2) показники швидкості адаптації: латентний період першого переміщення (ЛППП, с); час в центрі майданчика (с); 3) показники вегетативного балансу - загальна кількість умивань (грумінг); кількість болюсів та уринацій.

Для оцінки відмінностей досліджуваних показників застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента (при нормальному розподілі) та критерій Вілкоксона (при відхиленні від нормального розподілу), для оцінки зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Вірогідними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Ізольована ГГЦ характеризувалась зростанням (в 3,25 рази) сироваткового вмісту ГЦ та зниженням (в 2,0 рази) вмісту H_2S в мозку (табл. 1). Введення АOA підвищувало вміст ГЦ (в 1,54 рази), поглиблювало дефіцит H_2S в мозку (в 1,28 рази). Введення NaHS викликало підвищення вмісту H_2S в мозку та зменшення вмісту ГЦ в сироватці крові на 34,6 та 28,0%, відповідно.

ГГЦ спричиняла зростання (на 72,8%) вмісту NSE та зниження (на 34,4%) вмісту BDNF в сироватці крові щурів. За умов ГГЦ між рівнем ГЦ та вмістом NSE виявлявся достовірний прямий зв'язок та обернений зв'язок - з

рівнем BDNF ($r=0,52$; $-0,46$). В той же час, між вмістом H_2S в мозку та сироватковими рівнями NSE та BDNF виявлялись більш сильні, протилежно спрямовані, асоціації ($r=-0,55$; $0,77$).

Підвищення вмісту NSE в сироватці крові є чутливим маркером ушкодження нейронів [Woertgen et al., 2000]. Тіолактон ГЦ є токсичною речовиною і може викликати модифікацію протеїнів, аутоімунні реакції, накопичення амілоїду та загибель нейронів. Зростання вмісту тіолактону ГЦ в мозку асоціюється з розвитком епілептичних судом та хвороби Альцгеймера [Bogowczyk et al., 2012]. Одноразове інтрацеребральне введення ГЦ підвищувало експресію NSE та знижувало експресію синаптосом-асоційованих протеїнів [Kamat et al., 2013]. Введення АOA підвищувало нейротоксичність тіолактону ГЦ, в той час як введення NaHS зменшувало цей ефект. У щурів в групі ГГЦ+AOA вміст BDNF був достовірно нижчим на 16,2%, а NSE - вищим на 39,8%, ніж у щурів з ГГЦ. В той же час, у щурів в групі ГГЦ + NaHS вміст BDNF був вищим на 44,3%, а NSE - нижчим на 25,0%, ніж у щурів з ГГЦ. Отже, дефіцит H_2S в мозку впливає на стан нейронів, про що свідчать різноспрямовані зміни рівнів BDNF та NSE в сироватці крові у щурів з ГГЦ.

На наступному етапі ми оцінили показники поведінки контрольних щурів та щурів з ГГЦ в тесті "відкрите поле". За вихідними показниками дослідницької поведінки групи щурів вірогідно не відрізнялись між собою: амбуляція становила 7-8 м, кількість вертикальних стійок (реринг) - 13-15, час обнюхування - 36-40 с (табл. 2). За станом на 14 добу показники дослідницької діяльності у щурів контрольної групи практично не змінились. У щурів з ГГЦ спостерігалось достовірне пригнічення орієнтувально-дослідницької діяльності: кількість перетятих квадратів зменшилась на 44,8% і амбуляція скоротилась до 4,43 м; реринг зменшився на 40,9%; час обнюхування скоротився на 26,4% відносно вихідних показників.

Поглиблення дефіциту H_2S в мозку за умов ГГЦ посилювало пригнічення орієнтувально-дослідницької діяльності. На 14 добу в групі ГГЦ+AOA кількість перетятих квадратів зменшилась на 55,8%, амбуляція скоротилась до 3,27 м, реринг - на 59,8%, час обнюхування - на 32,3%. У щурів в групі ГГЦ+NaHS порушення дослідницької діяльності виявились менш виразними, ніж в групі ГГЦ: амбуляція скоротилась до 5,4 м, реринг зменшився на 31,8%, а час обнюхування - на 22,6%.

Модуляція обміну H_2S впливала на показники адаптації та вегетативного балансу тварин з ГГЦ (табл. 3). В групі ГГЦ+AOA на 14 добу ЛППП та час в центрі майданчика були достовірно вищими (на 75-76%) порівняно з вихідним рівнем і на 36-37% перевищували показники у тварин в групі ГГЦ. Після 14-добового введення тіолактону ГЦ у щурів спостерігалось підвищення (на 57-60%) кількості актів грумінгу, дефекацій та уринацій. Прояви вегетативного дисбалансу у щурів з ГГЦ поси-

Таблиця 1. Біохімічні маркери нейродегенерації у щурів з ГГЦ за умов модуляції обміну H₂S (M±m, n=8-10).

Групи щурів		H ₂ S (мозок), нмоль/мг протеїну	Сироватка крові		
			Гомоцистеїн, мкмоль/л	BDNF, пг/мл	NSE, нг/мл
1	Контроль	2,72±0,19	6,58±0,40	154±13,0	1,25±0,11
2	ГГЦ	1,33±0,15*	21,4±1,42*	101±6,01*	2,16±0,17*
3	ГГЦ + АОА	0,95±0,06*#	33,1±2,51*#	84,5±4,69*#	3,02±0,26*#
4	ГГЦ + NaHS	1,79±0,08*#§	15,4±0,86*#§	122±7,44*#§	1,62±0,13*#§

Примітки: 1. * - p<0,05 відносно групи 1; 2. # - p<0,05 відносно групи 2; 3. § - p<0,05 відносно групи 3.

Таблиця 2. Вплив модуляторів обміну H₂S на рухову активність та дослідницьку поведінку щурів з ГГЦ в тесті "відкрите поле" (M±m, n=8-10).

Групи щурів		Умови досліджу	Показники рухової та дослідницької поведінки			
			Кількість перетягів квадратів	Амбуляція, м	Реринг	Час обнюхування, с
1	Контроль	0 доба	25,2±1,89	7,57±0,57	13,9±0,81	143±6,35
		14 доба	23,4±1,85	7,03±0,55	12,8±1,15	138±6,39
2	ГГЦ	0 доба	26,8±2,21	8,03±0,66	14,1±1,11	140±5,98
		14 доба	14,8±1,52*	4,43±0,45*	8,33±1,17*	103±11,1*
3	ГГЦ + АОА	0 доба	24,7±2,03	7,40±0,61	14,4±0,82	138±5,77
		14 доба	10,9±0,95*#	3,27±0,28*#	5,78±0,43*	93,4±4,60*
4	ГГЦ + NaHS	0 доба	24,6±2,02	7,38±0,61	13,5±0,82	146±6,44
		14 доба	18,0±1,56*	5,40±0,47*	9,20±0,66*	113±6,80*

Примітки: 1. * - p<0,05 відносно вихідного стану (0 доба) в групі; 2. # - p<0,05 відносно групи 2.

Таблиця 3. Вплив модуляторів обміну H₂S на швидкість адаптації та вегетативний баланс щурів з ГГЦ в тесті "відкрите поле" (M±m, n=8-10).

Групи щурів		Умови досліджу	Швидкість адаптації		Вегетативний баланс	
			ЛППП, с	Час в центрі майданчика, с	Кількість вмивань (грумінг)	Кількість болюсів та уринацій
1	Контроль	0 доба	2,78±0,40	3,89±0,51	2,22±0,40	2,33±0,33
		14 доба	2,56±0,53	3,67±0,47	2,11±0,31	2,44±0,29
2	ГГЦ	0 доба	2,89±0,35	3,22±0,46	2,33±0,24	2,22±0,32
		14 доба	3,56±0,41	4,33±0,41	3,67±0,29*	3,56±0,34*
3	ГГЦ + АОА	0 доба	2,78±0,43	3,67±0,29	2,11±0,26	2,56±0,38
		14 доба	4,89±0,42*#	5,44±0,34*#	3,89±0,26*	3,67±0,24*
4	ГГЦ + NaHS	0 доба	2,90±0,31	3,60±0,48	2,30±0,21	2,40±0,27
		14 доба	3,50±0,37	4,10±0,43	3,40±0,27*	3,10±0,31*

Примітки: 1. * - p<0,05 відносно вихідного стану (0 доба) в групі; 2. # - p<0,05 відносно групи 2.

лювались при введенні АОА і зменшувались при введенні NaHS.

Таким чином, ГГЦ викликає зміни поведінкових реакцій щурів в тесті "відкрите поле", які свідчать про пригнічення орієнтовно-дослідницької діяльності, емоційно-мотиваційних реакцій, формування вегетативного дисбалансу та підвищення тривожності у дослідних тварин. Модулятори обміну H₂S достовірно впливають на поведінковий патерн тварин з ГГЦ. При цьому інгібітори синтезу H₂S потенціюють негативний вплив високих рівнів ГЦ на рухову активність та емоційно-мотиваційну сферу тварин, а донори H₂S проявляють протилежний ефект.

Отримані нами результати узгоджуються із результатами інших досліджень щодо здатності ГЦ та модуляторів обміну H₂S впливати на когнітивні функції у тварин. Показано, що гостра ГГЦ, індукована одноразовим в/в введенням ГЦ, викликала порушення коротко- та довготривалої пам'яті та зниження BDNF в гіпокампі у щурів [Matt et al., 2009]. У щурів з тривалою метоніновою ГГЦ знижувався рівень серотоніну та дофаміну в гомогенатах кори головного мозку, зменшувався вміст BDNF в спинномозковій рідині та виникали когнітивні розлади [Gao et al., 2012]. Введення NaHS зменшувало дефіцит пам'яті у мишей, викликаний одноразовим інтрацеребральним введенням ГЦ [Kamat et al., 2013];

покращувало моторні рефлекси, процеси пам'яті та навчання, підвищувало експресію BDNF в гіпокампі мишей в умовах гіпоксії [Wang et al., 2013]. Зміни поведінкових реакцій у тварин з ГГЦ узгоджуються зі змінами сироваткового вмісту BDNF, який визначає репаративний та трофічний потенціал нейронів, синаптичну пластичність.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Введення інгібітору цистатіонін- β -синтази амінооксиацетату (15 мг/кг) поглиблює дефіцит H_2S в мозку, потенціює підвищення вмісту NSE та зниження вмісту BDNF в сироватці крові, підвищує нейротоксичний

ефект ізольованої ГГЦ. Введення NaHS (3 мг/кг) зменшує виразність ГГЦ, підвищує вміст H_2S в мозку, що асоціюється з регресом порушень вмісту нейроспецифічних маркерів в сироватці крові.

2. Модулятори обміну H_2S (амінооксиацетат, NaHS) впливають на поведінковий патерн тварин з ГГЦ: інгібітори синтезу H_2S посилюють депримируючий вплив високих рівнів гомоцистеїну на орієнтовно-дослідницьку активність та вегетативний баланс у щурів в тесті "відкрите поле", а донори H_2S проявляють протилежний ефект.

Вивчення ролі нейротрофінів в механізмах впливу модуляторів обміну H_2S на функціональний стан центральної нервової системи та когнітивні функції тварин є перспективним напрямком подальших досліджень.

Список літератури

- Гіпергомоцистеїнемія: моделювання та вплив на стан судинної системи в експерименті / О.О. Пентюк, М. Б. Луцок, К. П. Поставітенко [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. - 2004. - № 1 (3). - С. 35-38.
- Кальян В.В. Поведінкові реакції самиць-щурів, матері яких підлягали дії різних рухових режимів, в умовах відкритого поля / В.В. Кальян // *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. Серія: біологія. - 2007. - Вип.6, № 788. - С. 134-139.
- Непорада К.С. Механізми стреспротекторної дії меланіну на підшлункову залозу залежно від стресостійкості організму / К.С. Непорада, Н.М. Слободяник, В.М. Слободяник // *Медична хімія*. - 2011. - Т.13, № 1 (46). - С. 5-8.
- Borowczyk K. Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraoxonase 1 / K. Borowczyk, D.M. Shih, H. Jakubowski // *J. Alzheimers Dis.* - 2012. - 30, №2. - P. 225-231.
- Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue concentration changes in various mouse organs / Wiliński B., Wilinski J., Somogyi E. [et al.] // *Folia Biol (Krakow)*. - 2011. - 59, №3-4. - P. 151-155.
- Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat / Gao L., Zeng X.N., Guo H.M. [et al.] // *Neurol Sci.* - 2012. - 33, № 1. - P. 39-43.
- Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice / Kamat P.K., Kalani A., Givvimani S. [et al.] // *Neuroscience*. - 2013. - № 252. - P. 302-319.
- Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders / Petras M., Tatarikova Z., Kovalska M. [et al.] // *J Physiol Pharmacol.* - 2014. - 65, №1. - P. 15-23.
- Hyperhomocysteinemia reduces glutamate uptake in parietal cortex of rats / Matt? C., Mussulini B.H., dos Santos T.M. [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* - 2010. - Т. 28, № 2. - P. 183-187.
- Lu B. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction / B. Lu, G. Nagappan, Y. Lu // *Handb. Exp. Pharmacol.* - 2014. - 220. - P. 223-250.
- Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses / A.L. Carvalho, M.V. Caldeira, S.D. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 153, Suppl 1. - P. 310-324.
- Sodium hydrosulfide prevents hypoxia-induced behavioral impairment in neonatal mice / Wang Z., Zhan J., Wang X. [et al.] // *Brain Res.* - 2013. - № 1538. - P. 126-134.
- Woertgen C. Time profile of neuron specific enolase serum levels after experimental brain injury in rat / C. Woertgen, R.D. Rothoerl, A. Brawanski // *Acta Neurochir.* - 2000. - 76, Suppl. - P. 371-373.

Юрченко П.А., Заичко Н.В.

МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ ПРИ МОДУЛЯЦИИ ОБМЕНА ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА

Резюме. Исследовано влияние модуляторов обмена гидроген сульфида (H_2S) и, а содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и нейроспецифической эналазы (NSE) в сыворотке крови и поведенческие реакции в тесте "открытое поле" у крыс в условиях изолированной гипергомоцистеинемии (ГГЦ). ГГЦ вызвала повышение уровня NSE и снижение уровня BDNF в сыворотке крови крыс. Ингибиторы синтеза H_2S усиливают депримирующее влияние ГГЦ на ориентировочно-исследовательскую активность и вегетативный баланс у крыс в тесте "открытое поле", в то время как доноры H_2S оказывают противоположный эффект.

Ключевые слова: гомоцистеин, гидрогенсульфид, мозг, поведенческие реакции, аминоксиацетат, NaHS.

Yurchenko P.A., Zaichko N.V.

MARKERS OF NEURODEGENERATION AND BEHAVIORAL RESPONSES IN RATS WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA UNDER MODULATION OF HYDROGEN SULFIDE METABOLISM

Summary. It was estimated the effect of hydrogen sulfide (H_2S) metabolism modulators on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neuron-specific enolase (NSE) serum and behavioral responses in the "open field" test in rats with HHC. HHC caused an increase of NSE serum level and decrease of BDNF serum level in rats. H_2S synthase inhibitor enhance the HHC inhibition of oriented-experimental activity and vegetative balance in rats in the test "open field" and H_2S donors have the opposite effect.

Key words: homocysteine, hydrogen sulfide, brain, behavioral responses, aminoxyacetate, NaHS.

Стаття надійшла до редакції 3.12.2014 р.

Юрченко Петро Олександрович - асистент кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М.І. Пирогова; +38 0432 66-12-24, +38 093 841-75-94; peter777ah@mail.ru

Заїчко Наталія Валентинівна - доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М.І. Пирогова

© Рикало Н.А., Андрощук О.В.

УДК: 591.461:599.323.4.:577.18:579.873.2

Рикало Н.А., Андрощук О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ НИРОК СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ УРАЖЕННІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ КОРЕКЦІЇ

Резюме. Проведено морфометричний аналіз структурних компонентів нирок статевонезрілих щурів при їх токсичному ураженні протитуберкульозними препаратами та патогенетичній корекції кверцетином та тіотриазоліном. Встановлено, що застосування обох препаратів при медикаментозному ураженні нирок ізоніазидом та рифампіцином сприяє відновленню структурних компонентів клубочків та епітеліоцитів проксимальних та дистальних канальців нирок, проте більшою мірою - тіотриазоліном. Заданими морфометричними показниками введення тіотриазоліну призводить до посилення процесів репаративної регенерації нирок, що підтверджує його більш виразний нефропротекторний ефект у порівнянні з кверцетином.

Ключові слова: статевонезрілі щури, нирки, гістологічні зміни, морфометричні показники, ізоніазид, рифампіцин, тіотриазолін, кверцетин.

Вступ

Останнім часом спостерігається тенденція до зростання числа медикаментозних уражень внутрішніх органів, зокрема, нирок, пов'язаних з прийомом антибіотиків, що зумовлено постійним збільшенням фармацевтичного ринку, частим і безконтрольним використанням лікарських засобів населенням [Якимів та ін., 2010]. Серед широкого спектру антибактеріальних лікарських препаратів, що здатні викликати ураження нирок, далеко не останнє місце займають протитуберкульозні препарати, зокрема рифампіцин та ізоніазид [Мацегора, Бєсєда, 2014]. Це пов'язано з тим, що, незважаючи на поступове зниження загальної захворюваності на туберкульоз, в Україні залишається стан епідемії туберкульозу. Окрім того, щорічно збільшується кількість хворих на хіміорезистентний туберкульоз, у тому числі на мультирезистентний, та туберкульоз із розширеною стійкістю, що підвищує ризик інфікування дітей резистентними формами збудника [Білогорцева, 2010]. Це, в свою чергу, передбачає довготривале призначення поліхіміотерапії, зокрема, комбінованого застосування рифампіцину та ізоніазиду [Фещенко та ін., 2008].

Відомо, що у дітей, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, можуть виникати нефропатії, які характеризуються вогнищевою лімфоїдно-макрофагальною інфільтрацією інтерстицію, периваскулярним та інтерстиційним склерозом, дистрофічними змінами канальців, що свідчить про розвиток тубулоінтерстиційного нефриту. Виявлено, що на характер функціональних та морфологічних змін у нирках впливає довготривалість інфікування дітей мікобактеріями туберкульозу, що супроводжується наростанням вогнищевого гломерулярного, інтерстиційного склерозу та дистрофією

епітелію канальцев [Рогацевич, 2005], а також тривалість та методи введення нефротоксичних протитуберкульозних препаратів, зокрема рифампіцину [Маслаускене, Николаева, 2005].

Мета: провести морфометричне дослідження структурних компонентів нефрону нирок статевонезрілих щурів при їх медикаментозному ураженні ізоніазидом і рифампіцином та корекції кверцетином і тіотриазоліном.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження медикаментозного ураження нирок протитуберкульозними препаратами було проведено на експериментальній моделі хронічного медикаментозного гепатиту (ХМГ) [Рикало та ін., 2012], шляхом інтрагастрального введення рифампіцину та ізоніазиду тричі на тиждень протягом 29 днів. Експериментальні тварини (48 нелінійних білих лабораторних статевонезрілих щурів з початковою масою тіла 60-70 г) були розподілені на 4 групи: 1-ша (n=12) - інтактні тварини, 2-га (n=12) - модулювання ХМГ, тваринам 3-ї групи (n = 12) паралельно із рифампіцином та ізоніазидом протягом 29 днів щоденно інтрагастрально вводили відповідно кверцетин ("Квертин", ЗАТ НВЦ "Борщівський хіміко-фармацевтичний завод") із розрахунку 75 мг/кг, 4 групи (n=12) - тіотриазолін (АТ "Галичфарм", корпорація "Артеріум") із розрахунку 22,5 мг/кг. Перерахунок ОД50 для кверцетину та тіотриазоліну проводили за методикою Ю.Р. Риболовлева [Риболовлев, Риболовлев, 1979].

Для гістологічного дослідження шматочки нирок фіксували в 10 % - му розчині забуференого нейтрального формаліну. Подальше проведення гістологі-

чних препаратів здійснювалося згідно загальноприйнятих методик [Сорочинников, Доросевич, 2000]. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм проводилося на санному мікротомі. Фарбування препаратів здійснювалося гематоксиліном і еозином пікрофуксиною сумішшю за Ван Гізон.

Морфометричними показниками, які аналізувалися при вивченні гістологічної структури нирок, були: периметр просвіту проксимальних і дистальних каналців, зовнішній периметр проксимальних і дистальних каналців, периметр просвіту збірних трубочок, площа ниркового тільця, судинного клубочка та просвіту капсули [Иржанов, 2006].

Висловлюємо подяку доценту кафедри патологічної анатомії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського Дацко Т.В. за допомогу у проведенні морфологічних досліджень.

Результати. Обговорення

При морфологічному дослідженні й аналізі морфометричних даних було виявлено, що при дії на організм тварин протитуберкульозних препаратів у порівнянні із контролем мали місце структурні зміни компонентів кіркового шару нирок, які характеризувалися збільшенням лінійних і об'ємних величин клубочкового і каналцевого апарату нирок. У тварин з ХМГ достовірно збільшувалась площа ниркових тілець на 30 % ($p < 0,001$) переважно за рахунок зростання площі судинного клубочка на 25,5 % ($p < 0,001$), що призвело до різкого зменшення просвіту капсули на 63 % ($p < 0,001$). При цьому висота клітин епітеліального шару звивистих каналців збільшувалась порівняно з контролем на 40,7 %. Діаметр проксимальних каналців збільшувався незначно - на 5,14 %, при цьому діаметр їх просвітів зменшувався на 2,32 %, в основному за рахунок виразних дистрофічних змін в епітеліоцитах, діаметр ядер епітеліальних клітин зменшувався на 55 % ($p < 0,001$). Більш виразні зміни спостерігались у дистальних каналцях - некроз набував субтотального характеру, висота епітеліоцитів збільшувалась на 46,75 % ($p < 0,001$), діаметр каналців зростав на 40,8 %, при цьому просвіт їх зменшувався на 23 %, діаметри ядер епітеліоцитів зменшувались на 62,69 %, переважно за рахунок некробіозу та некрозу (див. табл. 1).

При застосуванні кверцетину для корекції токсичного впливу протитуберкульозних препаратів в тканині нирки виявлені наступні зміни. При співставленні з показниками тварин з ХМГ, зменшувались площа ниркового тільця на 2,45 % і площа судинного клубочка на 6,3 % ($p < 0,05$), що, в свою чергу, призвело до збільшення площі просвіту капсули на 25,47 % ($p < 0,01$). Окремі зміни спостерігались і в каналцевому компоненті ниркової паренхіми. Діаметри проксимальних звивистих каналців збільшувались на 22,5 %, їх просвіти також різко розширювались (на 39,69 %). Висота епітеліоцитів при цьому майже не змінювалась, тобто зменшувалась

Таблиця 1. Морфометричні показники структурних компонентів нефрона нирки тварин при дії протитуберкульозних засобів та на фоні корекції гепатопротекторами ($M \pm m$).

Показники	Досліджувані групи			
	Контроль n=12	ХМГ n=12	ХМГ+ тіотриазолін n=12	ХМГ+ кверцетин n=12
Ниркове тільце				
S ниркового тільця	3991±98	4847±129***	4731±89	4204±113*** P ₃ - P ₄
S судинного клубочка	3295±29	4420±69***	4158±84#	3594±51*** P ₃ - P ₄
S просвіту капсули	696±50	427±18***	573±43**	610±40***
Проксимальні звивисті каналці				
D діаметр клітин	8,3±0,9	14,0±3,1	13,9±2,7	9,8±0,9
D діаметр ядра клітини	5,88±0,50	2,65±0,02***	2,04±1,10	6,20±0,90 P ₃ - P ₄
D каналця	33,2±3,2	35,0±6,6	45,15±12,7	36,6±9,4
D діаметр просвіту каналця	16,57±2,40	7,90±3,70	17,10±4,30	17,40±2,60*
Дистальні звивисті каналці				
D діаметр клітин	5,86±0,01	8,60±0,90***	8,50±0,11	6,70±0,04*** P ₃ - P ₄
D діаметр ядра клітини	1,93±0,03	0,72±0,09	1,70±0,90	2,23±0,40
D каналця	29,7±2,9	31,8±2,2	30,9±7,4	30,7±4,1
D діаметр просвіту каналця	17,98±3,01	13,88±3,00	13,90±4,60	17,30±2,90

Примітки: *** - достовірна різниця у порівнянні з контролем ($p < 0,001$); # - достовірна різниця у порівнянні з ХМГ ($p < 0,05$); ** - достовірна різниця у порівнянні з ХМГ ($p < 0,01$); *** - достовірна різниця у порівнянні з ХМГ ($p < 0,001$); P₃ - P₄ - достовірна різниця між групами ХМГ + кверцетин та ХМГ + тіотриазолін ($p < 0,05$).

лише на 0,71 %. Некротичні зміни епітеліоцитів проксимальних звивистих каналців не зменшувались, про що свідчить зменшення діаметру ядер клітин на 23 %. Висота епітеліоцитів дистальних звивистих каналців майже не змінювалась, діаметри каналців зменшувались, лише на 2,8 %, діаметр просвіту візуально також не змінювався, а при мікрвимірюванні мало місце збільшення показника всього лиш на 0,14 %. В той же час некротичні зміни епітеліоцитів регресували, про що свідчить зростання діаметрів їх ядер на 57,65 % (див. табл. 1).

При застосуванні тіотриазоліну у тварин з ХМГ площа ниркового тільця зменшувалась на 15,29 % ($p < 0,001$), що значно перевищує показники у тварин із ХМГ+ кверцетин ($p < 0,01$). При цьому зменшується площа судинного клубочка на 22,98 % ($p < 0,001$), що знову ж таки суттєво відрізняється від величини аналогічного параметра у тварин, які отримували кверцетин ($p < 0,001$). Величина площі просвіту капсули інтенсиф-

ікувалася на 30 % ($p < 0,001$), що вказує на процеси відновлення у клубочковому апараті нирок при застошування тіотриазоліну. Виразні зміни спостерігались і в канальцевій складовій нефронів. Діаметри проксимальних звивистих канальців незначно збільшувались (на 4,37 %), однак при цьому просвіти їх розширювались в основному через зменшення висоти епітеліоцитів на 42,8 %. Некротичні зміни епітеліоцитів також зменшувались, про що свідчить зростання діаметру ядер клітин у 2,3 рази, що достовірно різниться від показників у тварин з ХМГ та паралельним введенням кверцетину ($p < 0,01$). Висота епітеліоцитів дистальних звивистих канальців достовірно зменшувалась на 22,09 % ($p < 0,001$), що також значно перевищує показники попередньої досліджуваної групи ($p < 0,001$). Незначно зменшувався діаметр канальців (на 3,45 %), та діаметр їх просвіту (на 24,63 %). Поряд із цим відновлювалась структура ядер клітин та посилювалась їх регенераторна активність, що проявилось виразним зростанням діаметру ядер (див. табл. 1).

Отже, трансформацію периметрів ниркових тілець та ниркових канальців можна вважати цінними морфометричними критеріями, що характеризують ураження ниркової паренхіми в умовах токсичного впливу препаратів ізоніазиду і рифампіцину та при застошуванні кверцетину і тіотриазоліну з метою корекції побічної нефротоксичної дії зазначених протитуберкульозних середників. При цьому має місце зменшення зовнішніх периметрів ниркових та звуження їх просвіту, що є наслідком дистрофічних і некротичних змін нефротелію, а також його десквамації. Порівняльна оцінка динаміки

змін морфометричних показників ниркової тканини при використанні кверцетину і тіотриазоліну засвідчує, що саме останній має більш виразний корегуючий вплив і зменшує порушення кровопостачання структур нирки, чим сприяє швидшому відновленню епітеліоцитів проксимальних та дистальних канальців.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Морфометрично підтверджено, що інтрагастральне введення рифампіцину та ізоніазиду тричі на тиждень протягом 29 днів статевонезрілим щурам спричинює ушкодження всіх відділів нефрону.

2. При токсичному ураженні нирок протитуберкульозними препаратами застошування тіотриазоліну та кверцетину позитивно впливає на морфологічну структуру нирок, зменшує дистрофічні та некротичні зміни клуб очкового та канальцевого апарату нирок.

3. За даними показників морфометричного дослідження тіотриазолін має більш виразний нефропротекторний ефект у порівнянні з кверцетином, на що вказує достовірно зменшення площі ниркового тільця, судинного клубочка, а також зменшення некротичних змін епітеліоцитів.

В подальшому, у зв'язку з актуальністю морфологічних досліджень, метою яких є створення теоретичної основи для попередження розвитку токсичної нефропатії, викликаной протитуберкульозними засобами, перспективним є проведення подальших досліджень щодо використання нефропротекторних властивостей тіотриазоліну та кверцетину.

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.
- Иржанов С. И. Клинико-морфологические характеристики поражения почек при сепсисе / С. И. Иржанов, И. И. Ли // Вестник КазНМУ. - 2006. - № 2. - С. 201-202.
- Маслаускене Т. П. Побочное действие противотуберкулезных препаратов / Т. П. Маслаускене, С. В. Николаева / Сибирский медицинский журнал. - 2005. - Том 52. - № 3. - С. 13-19.
- Мацегора Н. А. Діагностичне значення досліджень генів ферментів детоксикації і мікроальбумінурії у хворих на вперше діагностованим туберкульозом легень / Н. А. Мацегора, Я. В. Бесєда // Сучасні медичні технології. - 2014. - № 2. - С. 63-69.
- Рикало Н. А. Експериментальна модель хронічного медикаментозного гепатиту у статевонезрілих щурів / Н. А. Рикало, О. Ю. Гумінська, О. В. Андрощук // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15. - № 3, ч. 1 (59). - С. 283-286.
- Рогацевич Т. К. Морфологические изменения в почках при нефропатиях в зависимости от длительности инфицирования детей микобактериями туберкулеза / Т. К. Рогацевич // Нефрология и диализ. - 2005. - Т. 7. - № 4. - 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.
- 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.
- Якимів А. І. До питання безпеки фармакотерапії: гепатотоксичність лікарських засобів / А. І. Якимів, Б. Л. Парновський, А. Б. Зіменковський // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. - 2010. - № 3-4. - С. 160-166.

Рыкало Н.А., Андрощук О.В.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПОЧЕК НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ПОРАЖЕНИИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Резюме. Проведен морфометрический анализ структурных компонентов почек половозрелых крыс при их токсическом поражении противотуберкулезными препаратами и патогенетической коррекции кверцетином и тиотриазолином. Установлено, что применение обоих препаратов при медикаментозном поражении почек изониазидом и рифампицином

способствует восстановлению структурных компонентов клубочков и эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев почек, но в большей степени - тиотриазолин. По данным морфометрических показателей введение тиотриазолина приводит к усилению процессов репаративной регенерации почек, что подтверждает его более выраженный нефропротекторный эффект по сравнению с кверцетином.

Ключевые слова: неполовозрелые крысы, почки, гистологические изменения, морфометрические показатели, изониазид, рифампицин, тиотриазолин, кверцетин.

Rikalo N.A., Androshchuk O.V.

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF STRUCTURAL COMPONENTS OF THE KIDNEY IMMATURE RATS WITH MEDICAL AND PATHOGENETIC INJURY COMPENSATION

Summary. An morphometric analysis of the structural components of the kidney immature rats at a toxic lesion of anti-TB drugs and pathogenetic correction of quercetin and Thiotriazoline. It was found that the use of both drugs in drug-induced renal isoniazid and rifampicin helps restore the structural components of the glomerular epithelial cells, and proximal and distal tubules of the kidneys, but to a greater extent - thiotriazoline. According to the morphometric parameters Thiotriazoline administration leads to increased process of reparative regeneration of kidneys, which confirms its nephroprotective more pronounced effect than quercetin.

Key words: immature rat kidney histological changes, morphometric parameters, isoniazid, rifampicin, thiotriazolin, quercetin.

Стаття надійшла до редакції 27.11.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - зав. кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, доктор медичних наук, доцент; rikalo77@mail.ru

Андрошчук Ольга Василівна - старший викладач кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; androshchuk75@mail.ru.

© Пінчук С.В.

УДК: 611.9:575.191:612.017.1:612:656

Пінчук С.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул, Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЗВ'ЯЗКИ КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНИХ РОЗМІРІВ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА НА МЕДІАННО-САГІТАЛЬНИХ ЗРІЗАХ З АНТРОПОСОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗДОРОВИХ ЮНАКІВ МЕЗОМОРФІВ ТА ДІВЧАТ ЕНДО-МЕЗОМОРФІВ

Резюме. В статті описані особливості зв'язків комп'ютерно-томографічних розмірів поперекового відділу хребта на медіанно-сагітальних зрізах з антропо-соматотипологічними параметрами у здорових юнаків мезоморфів і дівчат ендо-мезоморфів. Переважна більшість зв'язків комп'ютерно-томографічних розмірів досліджуваної анатомічної ділянки з антропо-соматотипологічними параметрами тіла були прямими, а з кефалометричними показниками - переважно зворотніми. Переважали середньої сили прямі та зворотні зв'язки. У юнаків мезоморфів більшість вертикальних розмірів тіл хребців мають достовірні прямі зв'язки з обхватними розмірами тіла, а у дівчат ендо-мезоморфів - із шириною дистальних епіфізів кінцівок. У юнаків мезоморфів більшість вертикальних розмірів міжхребцевих дисків між поперековими хребцями мають достовірні прямі зв'язки із мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером, а у дівчат ендо-мезоморфів - достовірні зворотні зв'язки з найбільшою шириною голови. У дівчат ендо-мезоморфів більшість поперечних розмірів тіл хребців мають достовірні прямі зв'язки із товщиною шкірно-жирових складок.

Ключові слова: комп'ютерна томографія, поперековий відділ хребта, морфометрія, здорові дівчата і юнаки, соматотип, кореляції.

Вступ

Захворювання поперекового відділу хребта у переважній більшості відрізняються значною тривалістю, клінічними проявами у вигляді неможливості працювати, самостійно пересуватися, обслуговувати себе, невисокою ефективністю існуючих консервативних і хірургічних методів лікування, що в результаті призводить до колосальних витрат на лікування даної патології [Шевелєв, Гуца, 2002; Поворознюк, 2004; Попелянський, 2008].

Дотепер із зростанням кількості проведених надсучасних оперативних втручань з попередньою оцінкою даних комп'ютерної і магніторезонансної томографії, зростало і число пацієнтів, яким операція не приноси-

ла позбавлення від симптомів і навіть посилювала наявну клінічну симптоматику [Шевелєв, Гуца, 2002]. Наймовірнішою причиною цього є нехтування анатомічними відмінностями в положенні і розмірах органів та систем у конкретного пацієнта. Це, врешті-решт, спрямувало науковців [Кондрашев, 2007; Гайворонський і др., 2008; Юхвид, 2012; Ruiz et al., 2001; Muhammad, Zahoor, 2011] на пошук даних про зв'язки особливостей тілобудови зі схильністю до різних захворювань хребта, а саме - на виділення найбільш інформативних морфометричних ознак у осіб різних конституціональних типів, які можна було б використовувати в якості анатомічних нормативів та для виз-

начення провісників розвитку даної патології.

Метою дослідження було встановлення зв'язків комп'ютерно-томографічних розмірів поперекового відділу хребта на медіанно-сагітальних зрізах з антропо-соматотипологічними параметрами у здорових юнаків мезоморфів та дівчат ендо-мезоморфів.

Матеріали та методи

Було проведено попереднє анкетування 1722 міських юнаків (17-21 років) та дівчат (16-20 років), щодо належності до слав'янської етнічної групи, проживання в третьому поколінні на території Подільського регіону України, а також відсутності скарг на стан здоров'я під час обстеження та хронічних захворювань в анамнезі. Відібраним 537 дівчатам, за допомогою спеціального опитувальника, було проведено скринінг-оцінку стану здоров'я, в результаті якої було вилучено ще 655 досліджуваних. 247 юнакам і 235 дівчатам, після проведення психофізіологічного та психогігієнічного анкетування, було проведено ряд клініко-лабораторних обстежень: ультразвукова діагностика щитоподібної залози, серця, магістральних судин, паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура, матки та яєчників (у дівчат); спірографія, стандартна реокардіографія та реовазографія; біохімічне дослідження показників крові; прик-тест з мікст-алергенами, стоматологічне обстеження тощо). Після клініко-лабораторних обстежень, 168 юнаків та 167 дівчат увійшли до загальної групи здорового населення, яким провели антропометричне обстеження згідно схеми В.В. Бунака [1941]. Із них 82 юнакам і 86 дівчатам було проведено комп'ютерну томографію поперекового відділу хребта та грудної клітки в межах планових профоглядів згідно добровільної письмової згоди досліджуваних або їх батьків.

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 14.04.2010).

Комп'ютерно-томографічне дослідження поперекового відділу хребта проводили за допомогою спірального рентгенівського комп'ютерного томографу ELscint Selekt SP відповідно до загальноприйнятого протоколу дослідження хребта в медіанно-сагітальній проекції [Коваль та ін., 2009]. Морфометрія комп'ютерно-томографічних розмірів поперекового відділу хребта включала визначення: 1) передньої висоти тіла хребця, яка вимірювалась як відстань між верхньою і нижньою поверхнями тіла хребця в медіанно-сагітальній площині на передній поверхні його тіла; 2) задньої висоти тіла хребця, яка вимірювалась як відстань між верхньою і нижньою поверхнями тіла хребця в медіанно-сагітальній площині на задній поверхні його тіла; 3) середньої висоти тіла хребця, яка вимірювалась як відстань між се-

рединними точками верхньої і нижньої поверхні тіла хребця; 4) середньої ширини тіла хребця - відстані між найвіддаленішими серединними точками бічних поверхонь тіла хребця; 5) висоти міжхребцевого диску, яка вимірювалась між замикальними пластинками верхнього і нижнього хребців на рівні пульпозного ядра, якому відповідає максимальне втягіння каудального майданчика верхнього хребця; 6) передньої висоти поперекового відділу хребта, яка вимірювалась на відрізьку вертикальної лінії, яка поєднує крайню передню точку краніальної поверхні тіла L1-хребця із крайньою передньою точкою каудальної поверхні тіла L5-хребця; 7) задньої висоти поперекового відділу хребта, яка вимірювалась на відрізьку вертикальної лінії, яка поєднує крайню задню точку краніальної поверхні тіла L1-хребця із крайньою задньою точкою каудальної поверхні тіла L5-хребця [Torsten, Reif, 2010].

Для оцінки соматотипу використовували математичну схему J. Carter і В. Heath [2003]. Встановлений наступний розподіл соматотипів серед досліджуваних юнаків та дівчат: ендоморфи - 4 і 18; мезоморфи - 37 і 10; ектоморфи - 10 і 11; ектомезоморфи - 8 і 1; ендомезоморфи - 13 і 26; представники середнього проміжного соматотипу - 10 і 12 осіб.

Для визначення показників компонентного складу маси тіла (жирового, кісткового і м'язового) використовували спеціальні формули за J. Matiegka [1921]. Крім того, м'язовий компонент маси тіла визначали за методом американського інституту харчування (AIX) [Heymselfield, 1982].

Статистична обробка отриманих результатів проведена в пакеті "STATISTICA 5,5" (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХР910А374605FA) з використанням непараметричних методів.

Результати. Обговорення

Оскільки при визначенні кореляцій сила зв'язків при вираженому зменшенні вибірки часто значно зростає, нами для коректного аналізу були взяті лише юнаки мезоморфного та дівчата ендо-мезоморфного соматотипу у яких кількість спостережень в групі була більшою 25 (відповідно $n=37$ у юнаків мезоморфів і $n=26$ у дівчат ендо-мезоморфів).

Встановлено, що у юнаків мезоморфного соматотипу встановлені наступні статистично значущі кореляції з антропометричними і соматотипологічними показниками:

передня висота тіла L1-хребця має середньої сили прямі ($r=$ від 0,33 до 0,35) зв'язки з найменшою шириною голови, масою тіла, шириною дистального епіфіза плеча, обхватом стегна;

середня висота тіла L1-хребця - середньої сили прямі ($r=$ 0,38 і $r=$ 0,46) зв'язки з обхватом стегна і стегон; середньої сили зворотній ($r=$ -0,38) зв'язок з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером;

задня висота тіла L1-хребця - середньої сили прямий

($r = 0,38$) зв'язок з найбільшою шириною голови;

передня висота тіла L2-хребця - сильний прямий ($r = 0,66$) зв'язок з обхватом стегон; середньої сили прямий ($r =$ від $0,38$ до $0,45$) зв'язки з шириною обличчя, обхватом стегна, передньо-заднім розміром грудної клітки;

середня висота тіла L2-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,33$ до $0,51$) зв'язки з шириною обличчя, масою і площею поверхні тіла, обхватом стегна і стегон, кістковим компонентом маси тіла за Матейко;

задня висота тіла L2-хребця - сильний прямий ($r = 0,64$) зв'язок з обхватом стегон; середньої сили прямий ($r =$ від $0,34$ до $0,51$) зв'язки з обхватом голови, стегна, міжгребневим розміром таза;

передня висота тіла L3-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,33$ до $0,43$) зв'язки з шириною обличчя, шириною дистального епіфіза передпліччя, обхватом стегон, товщиною шкірно-жирових складок на передній поверхні плеча, на животі, стегні і гомілці, жировим компонентом маси тіла за Матейко;

середня висота тіла L3-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,39$) зв'язок з обхватом стегон;

задня висота тіла L3-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,34$ до $0,59$) зв'язки з обхватом голови, масою і площею поверхні тіла, з обхватом стегна і стегон, жировим компонентом маси тіла за Матейко;

передня висота тіла L4-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,42$) зв'язок з обхватом стегон;

середня висота тіла L4-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,50$) зв'язок з обхватом стегон;

задня висота тіла L4-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,35$ і $r = 0,36$) зв'язки з шириною дистального епіфіза гомілки і обхватом стегон;

середня висота тіла L5-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,46$) зв'язок з обхватом стегон;

задня висота тіла L5-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,33$ до $0,42$) зв'язки з масою тіла, висотою лобкової точки, з обхватом стегна, стегон, шиї, міжвертлюговим розміром таза;

висота міжхребцевого диска між D12 і L1-хребцем - середньої сили зворотні ($r =$ від $-0,36$ до $-0,41$) зв'язки із сагітальною дугою голови, з обхватом плеча в напруженому і спокійному стані, з мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером;

висота міжхребцевого диска між L1 і L2-хребцем - середньої сили зворотні ($r =$ від $-0,37$ до $-0,44$) зв'язки з шириною нижньої щелепи і сагітальною дугою голови, шириною дистального епіфіза стегна, обхватом плеча в напруженому стані, мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером;

висота міжхребцевого диска між L2 і L3-хребцем - середньої сили прямий ($r =$ від $0,35$ до $0,40$) зв'язки з висотою плечової і пальцевої точок, з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером; середньої сили зворотній ($r = -0,44$) зв'язок з мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером;

висота міжхребцевого диска між L3 і L4-хребцем - се-

редньої сили прямий ($r =$ від $0,34$ до $0,48$) зв'язки з довжиною тіла, висотою надгруднинної, плечової і пальцевої точок, з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером; середньої сили зворотній ($r = -0,39$) зв'язок з мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером;

висота міжхребцевого диска між L5 і S1-хребцем - середньої сили прямий ($r = 0,46$) зв'язок з обхватом шиї;

середня ширина тіла L1-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,42$) зв'язок з обхватом голови; середньої сили зворотній ($r = -0,33$) зв'язок з висотою лобкової точки.

середня ширина тіла L2-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,37$) зв'язок з обхватом голови;

середня ширина тіла L4-хребця - середньої сили зворотній ($r = -0,35$) зв'язок з висотою лобкової точки;

передня висота поперекового відділу хребта - середньої сили прямий ($r = 0,33$) зв'язок з обхватом шиї;

задня висота поперекового відділу хребта - середньої сили прямий ($r =$ від $0,33$ до $0,53$) зв'язки з шириною нижньої щелепи і обличчя, висотою лобкової і вертлюгової точок, обхватом стегон і стопи, з товщиною шкірно-жирових складок на передній поверхні плеча, на передпліччі і гомілці; середньої сили зворотній ($r = -0,43$) зв'язок з поперечним середньогруднинним розміром.

У *дівчат ендо-мезоморфного соматотипу* встановлені наступні статистично значущі кореляції з антропометричними і соматотипологічними показниками:

передня висота тіла L1-хребця має середньої сили прямий ($r = 0,39$) зв'язок з обхватом передпліччя у нижній третині; середньої сили зворотній ($r = -0,47$) зв'язок з найменшою шириною голови;

середня висота тіла L1-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,43$ і $r = 0,59$) зв'язки з висотою плечової і вертлюгової точок;

задня висота тіла L1-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,41$) зв'язок з висотою вертлюгової точки;

передня висота тіла L2-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,39$) зв'язок з висотою вертлюгової точки;

середня висота тіла L2-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,39$ до $0,44$) зв'язки з шириною дистального епіфіза стегна, обхватом шиї, кістковим компонентом маси тіла за Матейко;

задня висота тіла L2-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,40$ до $0,43$) зв'язки з обхватом стегна, товщиною шкірно-жирової складки на передпліччі, кістковим компонентом маси тіла за Матейко;

передня висота тіла L3-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,39$) зв'язок з шириною дистального епіфіза стегна;

середня висота тіла L3-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,39$ до $0,45$) зв'язки з висотою вертлюгової точки, шириною дистальних епіфізів плеча і стегна, з кістковим компонентом маси тіла за Матейко;

задня висота тіла L3-хребця - середньої сили прямий ($r =$ від $0,41$ до $0,46$) зв'язки з довжиною тіла, висотою вертлюгової точки, міжгребневим розміром таза, кістковим компонентом маси тіла за Матейко;

передня висота тіла L4-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,50$) зв'язок з шириною дистального епіфіза стегна;

середня висота тіла L4-хребця - середньої сили прямі ($r =$ від 0,40 до 0,47) зв'язки з висотою вертлюгової точки, шириною дистального епіфіза плеча і стегна, з кістковим компонентом маси тіла за Матейко;

передня висота тіла L5-хребця - середньої сили прямі ($r =$ від 0,39 до 0,50) зв'язки з масою і площею поверхні тіла, шириною дистального епіфіза стегна, обхватом стегна і кисті, з товщиною шкірно-жирової складки під лопаткою, з м'язовим компонентом маси тіла за Матейко;

середня висота тіла L5-хребця - сильний прямий ($r = 0,63$) зв'язок з шириною дистального епіфіза плеча; середньої сили прямі ($r =$ від 0,40 до 0,51) зв'язки з обхватом передпліччя у верхній і нижній третині, гомілки у нижній третині, з обхватом кисті і стопи, з мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером і кістковим компонентом маси тіла за Матейко; середньої сили зворотній ($r = -0,41$) зв'язок з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером;

задня висота тіла L5-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,39$) зв'язок з шириною дистального епіфіза плеча.

висота міжхребцевого диска між D12 і L1-хребцем - середньої сили прямі ($r = 0,44$ і $r = 0,47$) зв'язки з обхватом голови і товщиною шкірно-жирової складки на гомілці;

висота міжхребцевого диска між L1 і L2-хребцем - середньої сили прямі ($r =$ від 0,39 до 0,50) зв'язки з обхватом передпліччя у нижній третині і гомілки у верхній третині, товщиною шкірно-жирових складок на передній поверхні плеча і на стегні;

висота міжхребцевого диска між L2 і L3-хребцем - середньої сили прямий ($r = 0,48$) зв'язок з обхватом передпліччя у нижній третині;

висота міжхребцевого диска між L4 і L5-хребцем - сильний зворотній ($r = -0,61$) зв'язок із шириною обличчя; середньої сили зворотні ($r =$ від -0,42 до -0,53) зв'язки з шириною дистального епіфіза гомілки, з поперечним нижньогрудним розміром, передньо-заднім розміром грудної клітки, з кістковим компонентом маси тіла за Матейко;

висота міжхребцевого диска між L5 і S1-хребцем - середньої сили зворотній ($r = -0,39$) зв'язок з товщиною шкірно-жирової складки на боці;

середня ширина тіла L1-хребця - середньої сили прямий ($r = 0,41$) зв'язок з товщиною шкірно-жирової складки на стегні; середньої сили зворотній ($r = -0,47$) зв'язок з найбільшою шириною голови;

середня ширина тіла L2-хребця - середньої сили прямі ($r =$ від 0,39 до 0,54) зв'язки з товщиною шкірно-жирових складок на передній поверхні плеча, на стегні і гомілці; середньої сили зворотній ($r = -0,54$) зв'язок з

найбільшою шириною голови;

середня ширина тіла L3-хребця - сильні прямі ($r =$ від 0,61 до 0,63) зв'язки з масою і площею поверхні тіла, з обхватом стопи; середньої сили прямі ($r =$ від 0,41 до 0,57) зв'язки з довжиною тіла, висотою надгруднинної і пальцевої точок, шириною дистального епіфіза передпліччя, обхватом плеча в напруженому стані, передпліччя у верхній і нижній третині, гомілки у верхній третині, з обхватом шії, талії, стегон, кисті, грудної клітки на вдиху, видиху і в спокійному стані, міжгребневим розміром таза, товщиною шкірно-жирової складки на стегні, з мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером, з усіма компонентами маси тіла за Матейко і з м'язовим компонентом маси тіла, визначеним за формулою AIX; середньої сили зворотній ($r = -0,53$) зв'язок з ектоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером;

середня ширина тіла L4-хребця - середньої сили прямі ($r =$ від 0,39 до 0,51) зв'язки з довжиною і площею поверхні тіла, обхватом стопи, міжгребневим розміром таза, товщиною шкірно-жирової складки на стегні, м'язовим компонентом маси тіла, визначеним за формулою AIX; середньої сили зворотній ($r = -0,49$) зв'язок з найбільшою шириною голови;

середня ширина тіла L5-хребця - середньої сили прямі ($r =$ від 0,45 до 0,49) зв'язки з довжиною тіла, шириною дистального епіфіза гомілки, обхватом стопи, з кістковим компонентом маси тіла за Матейко; середньої сили зворотній ($r = -0,44$) зв'язок з найбільшою шириною голови;

задня висота поперекового відділу хребта - середньої сили прямі ($r = 0,44$ і $r = 0,50$) зв'язки з товщиною шкірно-жирових складок на передній поверхні плеча і на стегні.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У юнаків мезоморфів більшість вертикальних розмірів тіл хребців мають достовірні прямі зв'язки з обхватними розмірами тіла, а у дівчат енто-мезоморфів - із шириною дистальних епіфізів кінцівок.

2. У юнаків мезоморфів більшість вертикальних розмірів міжхребцевих дисків між поперековими хребцями мають достовірні прямі зв'язки із мезоморфним компонентом соматотипу за Хіт-Картером, а у дівчат енто-мезоморфів - достовірні зворотні зв'язки з найбільшою шириною голови.

3 У дівчат енто-мезоморфів більшість поперечних розмірів тіл хребців мають достовірні прямі зв'язки із товщиною шкірно-жирових складок.

Отримані результати дозволять в подальшому більш коректно побудувати моделі комп'ютерно-томографічних розмірів поперекового відділу хребта на медіанно-сагітальних зрізах у юнаків та дівчат різних соматотипів.

Список літератури

Бунак В.В. Антропометрия: практический курс / В.В. Бунак. - М.: Учпед-

гиз, 1941. - 368 с.
Коваль Г.Ю. Променева діагностика /

Г.Ю. Коваль, Д.С. Мечев, Т.П. Сиваченко. - К: Медицина України,

2009. - 682 с.
 Кондрашев А.В. Соматотипологическая характеристика как морфологическая основа современных исследований с использованием новых медицинских технологий / А.В. Кондрашев // Инновационные технологии в морфологии. - 2007. - Вып. 2. - С. 92-96.
 Морфометрические характеристики поясничных позвонков взрослого человека и их прикладное значение для выполнения вертебропластики / И.В. Гайворонский, А.В. Кац, В.А. Мануковский [и др.] // Морфология. - 2008. - Т. 133, № 2. - С. 29-30.
 Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): у 2 т. / В.В. Поворознюк. - К., 2004. - 520 с.
 Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Руководство для врачей / Я.Ю. Попелянский. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 672 с.
 Шевелев И.Н. Современные аспекты спинальной хирургии / И.Н. Шевелев, А.О. Гуца // Вопр. нейрохирургии. - 2002. - № 1. - С. 34-36.
 Юхвид Е.В. Соматометрическая и оптико-топографическая характеристика позвоночного столба девушек 16-20 лет : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Е.В. Юхвид. - Тюмень, 2012. - 24 с.
 Carter J. The Heath-Carter anthropometric somatotype. Instruction manual / J. Carter; [revised by J.E.L. Carter]. - Department of Exercise and Nutritional Sciences San Diego State University. CA. U.S.A., March 2003. - 26 p.
 Heysmsfield S.B. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area / S.B. Heysmsfield // Am. J. Clin. Nutr. - 1982. - Vol. 36, № 4. - P. 680-690.
 Matejka J. The testing of physical efficiency / J. Matejka // Amer. J. Phys. Anthropol. - 1921. - Vol. 2, № 3. - P. 25-38.
 Moller B. Torsten. Pocket Atlas of Cross-Sectional Anatomy Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Volume 1: Head, Neck, Spine and Joints / Torsten B. Moller, Emil Reif; [translated by Clifford Bergman]. - Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York and Thieme Medical Publishers, Inc. New York, 2010. - 242 p.
 Muhammad Z.J. Measurements of the normal adult lumbar spinal canal / F. Muhammad, Z.J. Zahoor // Journal Of Pakistan Medical Association. - 2011. - № 2. - P. 264-268.
 Ruiz F. Morphometry of the lower lumbar vertebrae in patients with and without low back pain / F. Ruiz, S. Genaro, M. Lopez // Eur. Spine J. - 2001. - № 10. - P. 228-233.

Пинчук С.В.

СВЯЗИ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ РАЗМЕРОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА НА МЕДИАННО-САГИТАЛЬНОГО СРЕЗАХ С АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗДОРОВЫХ ЮНОШЕЙ МЕЗОМОРФОВ И ДЕВУШЕК ЭНДО-МЕЗОМОРФОВ

Резюме. В статье описаны особенности связей компьютерно-томографических размеров поясничного отдела позвоночника на медианно-сагитальных срезах с антропо-соматотипологическими параметрами у здоровых юношей мезоморфов и девушек эндо-мезоморфов. Подавляющее большинство связей компьютерно-томографических размеров исследуемой анатомической области с антропо-соматотипологическими параметрами тела были прямыми, а с кефалометрическими показателям - преимущественно обратными. Преобладали средней силы прямые и обратные связи. У юношей мезоморфов большинство вертикальных размеров тел позвонков имели достоверные прямые связи с обхватными размерами тела, а у девушек эндо-мезоморфов - с шириной дистальных эпифизов конечностей. У юношей мезоморфов большинство вертикальных размеров межпозвоночных дисков между поясничными позвонками имели достоверные прямые связи с мезоморфным компонентом соматотипа по Хит-Картеру, а у девушек эндо-мезоморфов - достоверные обратные связи с наибольшей шириной головы. У девушек эндо-мезоморфов большинство поперечных размеров тел позвонков имели достоверные прямые связи с толщиной кожно-жировых складок.

Ключевые слова: компьютерная томография, поясничный отдел позвоночника, морфометрия, здоровые девушки и юноши, соматотип, корреляции.

Pinchuk S.V.

LINKS OF COMPUTED TOMOGRAPHY SIZES LUMBAR SPINE IN THE MEDIAN-SAGITTAL SECTIONS WITH ANTHROPO-SOMATOTYPOLICAL PARAMETERS OF HEALTHY YOUNG BOY'S MESOMORPH AND ENDO-MESOMORPH GIRLS

Summary. This article describes the features links of computed tomography sizes lumbar spine in the median-sagittal sections with anthropo-somatotypological parameters of healthy young boy's mesomorph and endo-mesomorph girls. The vast majority of connections computer-tomographic studied sizes of anatomical regions with anthropo-somatotypological parameters of bodies were straight, and with cephalometric indicators - mostly reverse. Dominated the average power forward and backward linkages. In boys mesomorph most vertical size of the vertebral bodies have significant direct links with covering body size and in girl's endo-mesomorph - with width of distal epiphysis extremities. In boys mesomorph most vertical dimensions of the intervertebral discs between the lumbar vertebrae have reliable direct connections with mesomorphic somatotype component by Hit-Carter and in girl's endo-mesomorph - accurate feedback with the greatest width of the head. In girls endo-mesomorph most of transverse dimensions of the vertebral bodies have significant direct relationships with thick of skin and fat folds.

Key words: computed tomography, lumbar spine, morphometry, healthy young women and men, somatotype, correlation.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2015 р.

Пинчук Сергій Віталійович - аспірант науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 050 558-51-80

© Черешнюк І.Л., Загорій Г.В., Ходаківський О.А.

УДК: 615.217:617.735:617.731:616.133.321-005.7

Черешнюк І.Л.¹, Загорій Г.В.², Ходаківський О.А.¹

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018);

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕКСИДОЛУ В УМОВАХ ПЕРЕХІДНОЇ ІШЕМІЇ ОКА

Резюме. В умовах модельної 60 хвилинної тотальної ішемії-реперфузії ока у щурів встановлено спроможність мексидолу (100 мг/кг внутрішньоочеревинно) послаблювати деструкцію мембран нейронів сітківки, що проявилось у зменшенні в сироватці крові активності та рівня маркерів порушення мембранної цілісності нейронів сітківки - нейрон-специфічної енолази та білка S 100. Отримані результати вказують на наявність у досліджуваного препарату нейроцитопротекторних властивостей, що є підґрунтям до збереження структурно-функціональної цілісності сітківки в умовах модельної патології. Наведені дані обґрунтовують доцільність використання мексидолу в якості референсного препарату при доклінічній оцінці нейроретинотекторних властивостей біологічно-активних сполук.

Ключові слова: мексидол, нейроретинотекція, сітківка, ішемія-реперфузія ока.

Вступ

Переважає більшість судинних захворювань ока (артеріальні або венозні оклюзії судин сітківки, глаукома (особливо гострий напад), діабетична ретинопатія, ретинопатії недоношених, ішемічні оптичні нейропатії та ін.) асоціюються з ішемічно-реперфузійним (IP) ушкодженням сітківки та зорового нерва [Osborne et al., 2004]. Поява на вітчизняному фармацевтичному ринку значної кількості нових метаболітотропних лікарських засобів із цитопротекторним впливом на нейрони (цитиколін, кортексин, корвітин, тіотриазолін, мексидол та ін. похідні янтарної кислоти) дає змогу сподіватись на їх ефективність не тільки в умовах церебральної недостатності, а й при ішемічно-гіпоксичному ураженні сітківки.

Мета: охарактеризувати наявність та оцінити величину нейроретинотекторних властивостей мексидолу за маркерами нейродеструкції після ішемії-реперфузії ока.

Матеріали та методи

Оцінку ретинопротекторних властивостей мексидолу ("Мексидол", НВК Фармасофт, Росія), проведено на 35 щурах-самцях лінії Вістар масою 160-180 г. Усі тварини знаходились у віварії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (ВНМУ) на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води та корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій державного фармацевтичного центру Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України і вимог біоетики згідно до Національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (2001), що відповідають положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [Simone, Serratos, 2005]. Дослідження проводили у науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ імені М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №003/10 від

11 січня 2010 р.) та на базі клініко-діагностичної лабораторії кафедри біохімії (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.)

Для відтворення модельної ішемії сітківки використовували модель однобічної IP ока у щурів, шляхом накладання та подальшого затягування лігатур до зникнення кровотоку в судинах сітківки (термін експозиції 1 год). Через 60 хв. після ішемії, ретробульбарні лігатури обережно розпускали і знімали - кровобіг у судинах ока відновлювався самостійно. Стан судин очного дна контролювали за допомогою прямої офтальмоскопії (попередньо наносили на рогівку гель) через покривне скло [Minhas et al., 2012].

В умовах модельної IP мексидол вводили в лікувальному режимі внутрішньоочеревинно (в/о) дозою 100 мг/кг, яка забезпечує максимальну реалізацію його нейропротекторних, протигіпоксичних та антиоксидантних властивостей [Ходаківський, 2014]. Терапію розпочинали через 30 хв. після накладання ретробульбарної лігатури з наступним введенням досліджуваних речовин з інтервалом 12 год (двічі на добу). Група контрольної патології (тварини з IP) отримувала 0,9% розчин NaCl із розрахунку 2 мл/кг в/о. Псевдооперованих щурів піддавали всім втручанням (наркоз, офтальмоскопія, накладання лігатури) за виключенням затягування ретробульбарної лігатури.

Про активацію нейроретинодеструктивних процесів після експериментальної IP ока судили за рівнем нейромаркерів (нейронспецифічна енолаза (NSE) і білок S 100). Моніторинг NSE проводили в кінці першої доби, а визначення вмісту білка S 100 - сьомої доби експерименту відповідно. Вивільнення NSE з нейронів сітківки у кров свідчить про пошкодження їх мембранної цілісності, а рівень білка S 100 віддзеркалює інтенсивність поділу нейроглії. Зростання досліджуваних показників корелює із ступенем нейродеструкції [Anand, Stead, 2005; Chen et al., 2005]. Активність NSE та вміст білка S 100 у сироватці крові щурів вимірювали методом твердофазного імуноферментного ана-

лізу з використанням наборів NSE ELISA KIT (DAI, США) та S 100 ELISA KIT (Fujirebio Diagnostics Inc., Швеція) на приладі фірми "Hipson" (Чехія) [Ходаківський, 2014].

Травматичні маніпуляції (накладання лігатур) та етаназію тварин шляхом декапітації виконували в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о) [Ходаківський, 2014] ("Fresenius Kabi", Австрія).

Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували непараметричний критерій W Уайта, парний критерій \bar{K} Вілкоксона для визначення значущих змін у динаміці в середині групи.

Результати. Обговорення

Як показали результати наших досліджень, у групі контрольної патології через добу після IP ока, активність NSE була вірогідно вищою за аналогічний показник у псевдооперованих щурів в середньому в 8,88 рази ($p < 0,01$), що вказує на значну деструкцію нейрональних шарів сітківки в умовах даного патологічного стану (табл. 1).

Подібна гіперактивація NSE, опосередковано вказує на той факт, що IP ока, супроводжується розвитком некротичних процесів у нейрональних шарах сітківки. Це призводить до порушення мембранної цілісності нейроцитів і виходу енолази за межі клітин, звідки вона потрапляє в судинне русло.

Терапевтичне застосування мексидолу впродовж першої доби експерименту сприяло вірогідному ($p < 0,01$) зниженню відносно тварин контрольної патології активності досліджуваного маркера в середньому в 1,5 рази. Подібні зміни на тлі лікувального введення мексидолу в постречаналізаційний період, свідчать про послаблення деструкції в нейрональних шарах сітківки та вказують на наявність у досліджуваного препарату нейропротекторних властивостей при даній патології. Таким чином, мексидол завдяки реалізації своїх нейропротекторних програм при модельній IP ока, сприяє збереженню мембранної цілісності нейроцитів сітківки.

Як свідчать літературні дані [Chen et al., 2005], на відміну від NSE, яка є внутрішньонейрональним ферментом, і підвищення її активності безпосередньо вказує на пошкодження цілісності мембран нейроцитів, білок S 100 являє собою специфічний пептид астроцитарної глії, а зростання його рівня відображає запальну реакцію в гліальній тканині та вказує на інтенсивний поділ клітин нейроглії. Зазначені процеси характеризують етап організації ішемічного вогнища і заміщення нейрогліальними клітинами тих нейроцитів, які загинули некротичним шляхом. Розвиток запальної реакції в сітківці тканині є прямим наслідком некрозу нейронів у вогнищі ішемії і фактором, що підтримує вторинне пошкодження нервових клітин [Anand, Stead, 2005].

Моніторинг рівня білка S 100 на 7 добу експери-

Таблиця 1. Вплив внутрішньоочеревинного терапевтичного ведення мексидолу (100 мг/кг) на активність нейрон-специфічної енолази в крові щурів через 24 год після модельної ішемії-реперфузії ока ($M \pm m$, $n=7$).

Дослідні групи	Рівень активності NSE (нг/мл)
Псевдооперовані щури	0,357 \pm 0,022
IP + 0,9% р-н NaCl (контрольна патологія)	3,169 \pm 0,168*
IP + мексидол	2,118 \pm 0,012*#

Примітки: NSE - нейрон-специфічна енолаза; IP - ішемія-реперфузія; * - $p < 0,01$ відносно показника псевдооперованих щурів; # - $p < 0,01$ відносно показника контрольної патології.

Таблиця 2. Вплив семиденного терапевтичного ведення мексидолу (100 мг/кг) щурам із модельною ішемією-реперфузією ока на рівень білка S 100 ($M \pm m$, $n=7$).

Дослідні групи	Рівень білка S 100 (нг/мл)
Псевдооперовані щури	0,441 \pm 0,031
IP + 0,9% р-н NaCl (контрольна патологія)	12,861 \pm 0,116*
IP + мексидол	4,956 \pm 0,098*#

Примітки: IP - ішемія-реперфузія; * - $p < 0,01$ відносно показника псевдооперованих щурів; # - $p < 0,01$ відносно показника контрольної патології.

менту свідчить про його вірогідне зростання у щурів контрольної патології відносно псевдооперованих тварин в середньому в 29,16 рази (табл. 2). Таким чином аналіз отриманих даних вказує на те, що наприкінці першого тижня постреперфузійного періоду, в сітківці відбувається активний поділ клітин нейроглії та розвиток запальної реакції в гліальній тканині. Причому ці процеси мають прямий зв'язок із інтенсивністю нейронекрозу у першу добу відновленого кровообігу.

Лікувальне семиденне введення щурам з ішемією-реперфузією ока мексидолу (100 мг/кг) сприяло достовірному ($p < 0,01$) зменшенню рівня білка S 100 відносно тварин контрольної патології в середньому у 2,6 рази, що свідчить про меншу, ніж у контролі активацію нейроглії.

На нашу думку, в основі захисного ефекту мексидолу в умовах даного патологічного стану можуть лежати механізми тотожні з такими, що мають місце при реалізації його церебропротекторних властивостей (антигіпоксична та антиоксидантна дія, ендотеліопротекторні властивості, покращення мікроциркуляції).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, дослідження впливу ампульного розчину мексидолу ("Мексидол", НВК Фармасофт, Росія) на деструкцію мембран нейронів сітківки щурів на моделі IP ока за активністю нейрон-специфічної енолази та рівнем білка S 100, показало наявність у препарату нейроцитопротекторних властивостей, що є підґрунтям до збереження структурно-функціональної цілісності сітківки.

Отримані дані обґрунтовують доцільність клінічних випробовувань його ефективності в умовах ішемічно-гіпоксичного ураження зорового аналізатора. Мек-

сидол може використовуватись в якості референсного препарату при доклінічній оцінці нейропротекторних властивостей біологічно-активних сполук.

Список літератури

- Ходаківський О. А. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження) : автореф. дис. д. мед. н. : спец. 14.03.05 - фармакологія / О. А. Ходаківський. - Одеса., 2014. - 24 с.
- Anand N. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / N. Anand, L. G. Stead // *Cerebrovasc. Dis.* - 2005. - Vol. 20, №4. - P. 213-219.
- Chen D. Q. Dynamic change of serum protein S100b and its clinical significance in patients with traumatic brain injury / D. Q. Chen, L. L. Zhu // *Chin. J. Traumatol.* - 2005. - Vol. 8, № 4. - P. 245-248.
- Minhas G. Preclinical Models to Investigate Retinal Ischemia: Advances and Drawbacks / G. Minhas, R. Morishita, A. Anand // *J. Front Neurol.* - 2012. - Vol. 75, № 3. - P. 1-6.
- Optic nerve and neuroprotection strategies / N. N. Osborne, G. Chidlow, C. J. Layton [et al.] // *Eye.* - 2004. - Vol. 18, № 11. - P. 1075-84.
- Simone F. Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation / F. Simone; J. Serratos // *Rev. Sci. Tech. Oie.* - 2005. - Vol. 24, № 1 - P. 89-99.

Черешнюк І.Л., Загорий Г.В., Ходаковський А.А.

НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА МЕКСИДОЛА В УСЛОВИЯХ ПЕРЕХОДЯЩЕЙ ИШЕМИИ ГЛАЗА

Резюме. В условиях модельной 60 минутной тотальной ишемии-реперфузии глаза у крыс, установлена способность мексидола (100 мг/кг внутривенно) ослаблять деструкцию мембран нейронов сетчатки, что проявилось стабилизацией в сыворотке крови маркеров, которые отражают их целостность - активность нейрон-специфической енолазы и уровень белка S 100. Полученные результаты указывают на наличие у исследуемого препарата нейропротекторных свойств, что является основой для сохранения структурно-функциональной целостности сетчатки в условиях модельной патологии. Приведенные данные обосновывают целесообразность использования мексидола в качестве референсного препарата при доклинической оценке нейропротекторных свойств биологически активных соединений.

Ключевые слова: мексидол, нейропротекция, сетчатка, ишемия-реперфузия глаза.

Chereshnyuk I.L., Zagoriy G.V., Khodakovskiy O. A.

NEURORETINOPROTECTIVE EFFECTS OF MEXIDOL IN CONDITIONS OF TEMPORARY ISCHEMIA OF THE EYE

Summary. In experimental conditions (60 minutes of total ischemia-reperfusion in rats' eyes) was found mexidol ability (100 mg/kg intraperitoneally) to weaken the destruction of membranes of retinal neurons, which showed stabilization of serum markers that reflect the integrity of the membranes of neurons of the retina - the activity of neuron-specific enolase and level protein S 100. These results indicate the existence of the study drug neuroprotective activity, which is the basis for the preservation of the structural and functional integrity of the retina in a model of pathology. These data substantiate the feasibility of using mexidol as a reference drug in preclinical evaluation neuroprotective activity of biologically active compounds.

Key words: Mexidol, neuroprotective effect, retina, ischemia-reperfusion of the eye.

Стаття надійшла до редакції 22.09.2014р.

Черешнюк Ігор Леонідович - к. мед. н., ст. н. с. науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ імені М. І. Пирогова, лікар-офтальмолог вищої категорії; +38 068 210-21-01; vin19@yandex.ru

Загорий Гліб Володимирович - д. фарм. н., проф. кафедри організації та економіки фармації НМАПО імені П.Л. Шупика; +38 098 791-05-33; aleksey.hodakovskiy@bk.ru

Ходаківський Олександр Анатолійович - д. мед. н., доцент кафедри фармакології ВНМУ імені М. І. Пирогова; +38 098 791-05-33; aleksey.hodakovskiy@bk.ru

© Запорожченко М.Б.

УДК: 618.14-06.363.03-082

Запорожченко М.Б.

Кафедра акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету (пров. Валіховський 2, м. Одеса, Україна, 65082)

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Резюме. Метою роботи було удосконалити алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки. Обстежено 354 жінки з лейоміомою матки. Лікувально-профілактичні заходи проводились відповідно клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України. Було детально зібрано анамнез хворих, проведено лабораторне та інструментальне та апаратне обстеження, морфогістологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія з визначенням маркерів антигів CD34, Ki-67, CD45, α -SMA. Удосконалено алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки. Урахування багаточисельних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини є основним у визначенні комплексного етапного комбінованого лікування лейоміоми матки. Підхід до вибору лікувально-профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супутньої екстрагенітальної патології, характеристики генеративної, репродуктивної функцій, вік пацієнтки, клінічна форма лейоміоми). У хворих з простою лейоміомою матки при плануванні вагітності показано медикаментозне лікування, а у випадку відсутності ефекта - міомектомія. При відсутності онкопроцесу можливі варіанти ведення хворих з лейоміомою матки проліферативного типу: консервативна терапія, хірургічне лікування, медикаментозна терапія в комбінації з хірургічним лікуванням міоми матки, емболізація маткових артерій, кожен з яких має свої строгі показання.

Ключові слова: алгоритм ведення, лейоміома матки.

Вступ

Найпоширенішою доброякісною пухлиною репродуктивної системи жінки, що зустрічається в 20-50% випадків і має тенденцію до омолодження, є лейоміома тіла матки. В літературі не існує єдиної точки зору щодо тригерних чинників виникнення та росту вузлів матки [Буянова и др., 2008].

Хворі лейоміомою матки страждають в 100% випадків екстрагенітальною патологією: захворювання щитоподібної залози (70%), серцевосудинної системи (100%), шлунково-кишкового тракту (60%), сечовидільної системи (40%) тощо. Інфекційні захворювання геніталій визнано одним із тригерних факторів лейоміоми матки. У популяції встановлені дефіцити більшості вітамінів: аскорбінова кислота - у 40 - 100%, вітамінів групи В - 20-100% [Запорожан та ін., 2011].

Сучасні дослідження на молекулярно-генетичному рівні свідчать, що в процесі росту лейоміоми матки приймають участь понад 100 генів, кожний з яких має свої індивідуальні алелі (норма, наявність гомозиготного, гетерозиготного поліморфізму), та рецептори, які є як стимуляторами, так і інгібіторами фізіологічних і патологічних процесів [Баранов, 2009].

Залежно від рівня проліферації виділяють два клініко-морфологічних варіанти міоми матки: проста (повільнозростаюча, малосимптомна пухлина) і проліферуюча (швидкозростаюча, множинна, симптомна, за морфологічними критеріями - клітинна міома матки), що вимагає диференційованого підходу до діагностики, лікування та профілактики можливих рецидивів [Ищенко и др., 2010].

Сучасні імуногістохімічні дослідження широко застосовуються в сучасній медицині з метою вивчення метаболічного профілю, визначення кількості судин і проліферативної активності в пухлинах. Відмінності в

характері мутацій доброякісних лейоміом і лейоміосарком дозволяють передбачити, що розвиток вузла спочатку йде по одному з двох гістологічних шляхів. Цей принцип можна застосувати для ранньої діагностики і прогнозування росту пухлини, вибору тактики лікування [Косей, 2009].

В теперішній час немає єдиного алгоритму діагностики, профілактики, терапевтичної тактики ведення хворих з лейоміомою матки та сумісною їй патологією. Підхід до вибору лікувально-профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супутньої екстрагенітальної патології, характеристики генеративної, репродуктивної функцій). Доцільно враховувати вік пацієнтки, в якому діагностовано хворобу, її клінічну форму (проста міома, проліферативного типу) [Тихомиров, Лубнин, 2006; Willian, 2007].

Урахування багаточисельних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини є основним у визначенні комплексного етапного комбінованого лікування лейоміоми матки. Виходячи з вище сказаного, метою дослідження було на основі аналізу даних клініко-лабораторного та інструментального дослідження жінок удосконалити алгоритм ведення пацієнток із лейоміомою матки.

Матеріали та методи

Обстежено 354 жінки з лейоміомою матки, які були розподілені на групи в залежності від типу лейоміоми: група I (177 хворих), у яких діагностовано лейоміому простого типу та група II (177 хворих) з лейоміомою

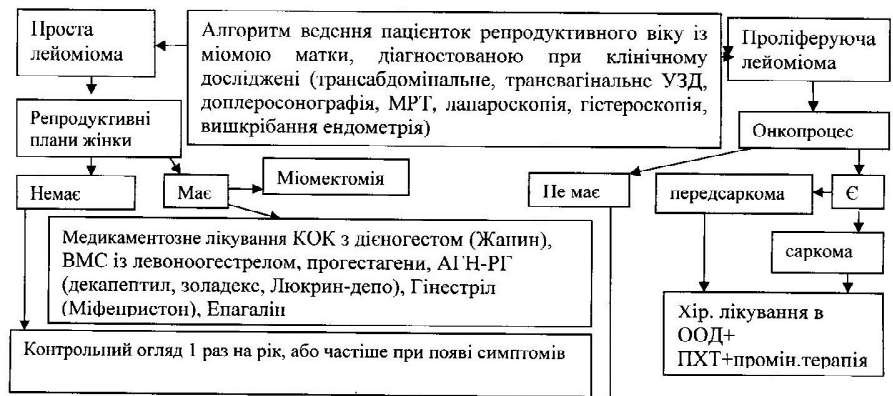
проліферативного типу. У всіх хворих застосовані лікувально-профілактичні заходи відповідно клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗУ №503 від 28.12.2002; №676 від 31.12.2004; №417 від 15.07.2011. та запропонований комплексний лікувально-профілактичний алгоритм.

Для одержання вичерпної інформації про стан здоров'я жінки був детально зібраний анамнез. Вивчали клініко-анамнестичні дані, сімейний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, генеративну та репродуктивну функцію. Проводили лабораторне обстеження в залежності від фази менструального циклу (рівень статевих гормонів; показники загортальної системи крові; діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом ПЛР, ІФА), трансабдомінальне, трансвагінальне УЗД органів малого тазу, МРТ, доплеросонографія, доплерометрія судин матки, міоматозних вузлів, кількісне визначення вмісту кальцію, магнію, марганцю, міді, цинку, заліза в крові в суцільній крові атомно-абсорбційним методом. Визначення варіантів алелей генів васкулярно-ендотеліального фактора росту, II фази детоксикації, колагену IV типу, альфа 1; рецепторів прогестерону проводили методом ПЛР. За показами проводилась лапароскопія, гістероскопія, вишкрібання ендометрія з морфогістологічним та імуногістохімічним дослідженням матеріалу. Для гістохімічних характеристик лейоміоми матки визначали антиген CD34 маркер, що виявляється в ендотеліальних клітинах та навколо судин мікроциркуляторного русла, які володіють проліферативним потенціалом, антиген Ki-67 - маркер проліферації клітин, антиген CD45 - маркер, який показує ступінь виразності лейкоцитарної інфільтрації в тканинах, антиген α -SMA (α - Smooth muscle actin, гладком'язовий актин) - маркер, який забарвлює клітини лейоміоми та частково базальні мембрани в судинах в коричневий колір. Діагноз проліферуючої лейоміоми встановлювався по визначенню рівня інтенсивності експресії (забарвлення) маркерів та по показнику розповсюдженості процесу в досліджуваному матеріалі.

Результати. Обговорення

На основі отриманих даних розпрацьовано алгоритм ведення пацієнток репродуктивного віку із міомою матки, діагностованою при клінічному дослідженні (рис. 1). При діагностиці простої лейоміоми встановлювали репродуктивні плани жінки. Якщо хвора з простою лейоміою матки не планує вагітніти, то їй показано контрольний огляд 1 раз на рік, або частіше при появі симптомів.

При плануванні вагітності показано медикаментозне лікування комбінованими оральними контрацептивами (КОК) з дієногестом (Жанин), внутрішньоматковими спіралями (ВМС) із левоноргестрелом, прогестагенами, аналогами гонадропін рілізінг-гормона (АГН-РГ) (Бусерелін, Золадекс, Декапептил, Люкрин-депо), Гіне-



- 1. Консервативна терапія, показання:** один або декілька вузлів, які не перевищують 4-5 см; відказ від хір. лікування; успішне медикаментозне лікування; відсутність кровотеч, больового синдрому; відсутність гіперплазії ендометрія; бажання до репродукції; клінічно малосимптомний перебіг захворювання; міома матки не > 12 тиж. вагітності; інтерстиціальне або субсерозне на широкій основі розташування вузла; екстрагенітальна патологія із високим анестезіологічним та хірургічним ризиком; підготовчий етап до операції або реабілітація у п/о періоді після консервативної міомектомії. Гінестріл (Міфепристон); АГН-РГ (Денапектил, Золадекс, Люкрин-депо); Епагалин, прогестагени, КОК з дієногестомом.
- 2. Хірургічне лікування, показання:** лейоміома за розмірами > 12 тиж. вагітності; геморагічний та больовий синдром, анемія, синдром здавлення суміжних органів; підозра на порушення живлення вузла; субмукозний, субсерозний, шийково-перешийковий вузли; гіперплазія ендометрію; наявність пухлин додатків; швидкість росту лейоміоми за рік за розмірами > 4 тиж. вагітності; безуспішне медикаментозне лікування. Гістеректомія показана жінкам старше 45 років, які наполягають на гістеректомії, при лейоміомі + аденоміозі за розмірами до 12 тиж. вагітності; при лейоміомі за розмірами > 12 тиж. вагітності; при лейоміомі з атипичною гіперплазією ендометрію. Доступ - абдомінальний, вагінальний. Виконують АГ, ВГ, ЛАВГ. Консервативна міомектомія показана жінкам, які наполягають на збереженні матки; при субсерозній міомі (лапароскопічна або абдомінальна міомектомія); при субмукозній міомі (гістероскопічна міомектомія); при великій кількості субсерозно-інтрамуральних вузлів (абдомінальна міомектомія).
- 3. Медикаментозна терапія+хірургічне лікування міоми матки, показання:** зацікавленість жінки у збереженні матки та репродуктивної функції; міома з великою кількістю вузлів; міома з вузлом > 5 см. Використання АГН-РГ у 3-х менструальних циклах до операції та у 3-4-х циклах після операції. Гінестріл (Міфепристон) у неперервному режимі за 3 міс. до операції. Доступ - лапароскопічний (тільки у жінок, які не планують вагітніти), або абдомінальний - при плануванні вагітності.
- 4. ЕMBOLІЗАЦІЯ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ** застосовується у жінок репродуктивного віку.

Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнток репродуктивного віку із міомою матки.

стрілом (Міфепристон), Епагаліном згідно рекомендацій до застосування. На разі відсутності ефекта, такій категорії хворих показана міомектомія.

Найбільш важливим при профілюючій лейоміомі був факт встановлення наявності онкопроцесу. При наявності онкопроцесу (передсаркома, саркома) хворим показано хірургічне лікування у спеціалізованому онкологічному диспансері з обов'язковою поліхіміотерапією (ПХТ) та променевою терапією згідно протоколів.

Якщо онкопроцес не діагностований, можливі наступні варіанти ведення хворих з лейоміомою матки проліферативного типу.

Консервативна терапія. Показанням до консервативної терапії є наявність одного або декілька вузлів, які не перевищують розміри 4-5 см. Категоричний відказ пацієнтки від хірургічного лікування, там де є покази до нього, вимагає призначення консервативних заходів з ретельним спостереженням за перебігом лейоміоми. Консервативна терапія проводиться у випадку успішного медикаментозного лікування та при бажанні до репродукції. Беззаперечними показами до проведення консервативної терапії є відсутність кровотеч, больового синдрому, клінічно малосимптомний перебіг захворювання та відсутність гіперплазії ендометрія. Міома матки не більша за розмірами 12 тижні вагітності при інтерстиціальному або субсерозному на широкій основі розташуванні вузла є показом до консервативного лікування. У хворих з лейоміомою матки проліферативного типу наявність екстрагенітальної патології із високим анестезіологічним та хірургічним ризиком слід призначати консервативну терапію під строгим динамічним спостереженням.

Консервативна терапія показана як підготовчий етап до операції, або як реабілітація у післяопераційному періоді після консервативної міомектомії. Консервативне лікування проводиться препаратами Гінестріл (Міфепристон), АГН-РГ (Денапектил, Золадекс, Люкрин-депо), Епагалін, прогестагін, КОК з діеногестомом згідно рекомендацій по застосуванню лікарських заходів.

Хірургічне лікування. Показанням до оперативного лікування лейоміоми матки є її розміри більші за 12 тижнів вагітності. Геморагічний та больовий синдром, анемія, синдром здавлення суміжних органів, підозра на порушення живлення вузла є показами до хірургічного лікування. Оперативному лікуванню підлягають хворі з лейоміомою матки проліферативного типу з субмукозним, субсерозним, шийково-перешийковим розташуванням вузлів. Наявність гіперплазії ендометрію за даними морфогістологічного дослідження, пухлин додатків та швидкість росту лейоміоми за рік за розмірами більше 4 тижні вагітності є показом до хірургічного лікування. Оперативне втручання показано також при безуспішному медикаментозному лікуванні. Об'єм оперативного втручання залежить від багатьох

складових. Гістеректомія показана жінкам старше 45 років, які наполягають на гістеректомії, при лейоміомі матки з аденоміозом при розмірах до 12 тиж. вагітності, при лейоміомі матки, яка за розмірами більше 12 тиж. вагітності, та при лейоміомі з атипичною гіперплазією ендометрію. Операцію виконують з абдомінального або вагінального доступу. Виконують абдомінальну гістеректомію (АГ), вагінальну гістеректомію (ВГ), лапароскопічну абдомінально-вагінальну гістеректомію (ЛАВГ).

Консервативна міомектомія показана жінкам, які наполягають на збереженні матки. При субсерозній міомі виконують лапароскопічну або абдомінальну міомектомію. При субмукозній міомі можливо виконати гістероскопічну міомектомію. Велика кількість субсерозно-інтрамуральних вузлів вимагає абдомінальної міомектомії.

Медикаментозна терапія в комбінації з хірургічним лікуванням міоми матки. Показанням до такої схеми лікування є зацікавленість жінки у збереженні матки та репродуктивної функції, міома з великою кількістю вузлів та міома з вузлом більшим 5 см.

Медикаментозна складова полягає у використанні АГН-РГ протягом 3-х менструальних циклів до операції та у 3-4-х циклах після операції. Гінестріл (Міфепристон) призначається у неперервному режимі за 3 міс. до операції.

Лапароскопічне оперативне втручання виконується тільки у жінок, які не планують вагітніти. З абдомінального доступу операцію виконують у випадках, коли стоїть питання про планування вагітності.

Емболізація маткових артерій - найновіший, але не завжди ефективний метод. Ця процедура малоінвазивна, тому багато жінок вважають за краще починати хірургічне лікування з цього способу. Суть лікування в тому, що відбувається порушення кровопостачання міоми через введення в судини матки емболу. Застосовують у жінок дітородного віку.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Урахування багаточисельних етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини є основним у визначенні комплексного етапного комбінованого лікування лейоміоми матки. Підхід до вибору лікувально-профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супутньої екстрагенітальної патології, характеристики генеративної, репродуктивної функцій, вік пацієнтки, клінічна форма лейоміоми).

2. У хворих з простою лейоміомою матки при плануванні вагітності показано медикаментозне лікуван-

ня, а у випадку відсутності ефекта - міомектомія.

3. При відсутності онкопроцесу можливі варіанти ведення хворих з лейоміомою матки проліферативного типу: консервативна терапія, хірургічне лікування, медикаментозна терапія в комбінації з хірургічним

лікуванням міоми матки, емболізація маткових артерій, кожен з яких має свої строги показання. Перспективою подальших розробок буде поглиблене вивчення та впровадження запропонованого алгоритму ведення пацієнток із лейоміомою матки у практичну медицину.

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.

Генетический паспорт - основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. - 528 с.

Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: Інтермед, 2011. - С. 369-372.

Ищенко А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И. Ланчинский. - М: Издательский дом Видар, 2010. - С. 6-9; 19-27.

Косей Н. В. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / Н.В. Косей. - К., 2009. - 36 с.

Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // М.: МИА, 2006. - 174 с.

Willian H.P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas / H.P. Willian // Fertl Steril. - 2007. - Vol. 87. - P. 725-736.

Запороженко М.Б.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Резюме. Целью работы было совершенствовать алгоритм ведения пациенток с лейомиомой матки. Обследовано 354 женщины с лейомиомой матки. Лечебно-профилактические мероприятия проводились соответственно клинических протоколов, утвержденных приказами МЗ Украины. Детально собран анамнез больных, проведено лабораторное и инструментальное и аппаратное обследование, морфогистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением маркеров антигенов CD34, Ki-67, CD45, α-SMA. Усовершенствован алгоритм ведения пациенток с лейомиомой матки. Учет многочисленных этиологических факторов и патогенетических механизмов образования доброкачественной опухоли является основным в определении комплексного этапного комбинированного лечения лейомиомы матки. Подход к выбору лечебно-профилактических мероприятий должен быть сугубо индивидуальным и патогенетически обоснованным с учетом индивидуальных особенностей организма женщины на молекулярно-генетическом уровне, оценки исходного состояния ее организма (наследственная предрасположенность, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, характеристики генеративной, репродуктивной функций, возраст пациентки, клиническая форма миомы). У больных с простой лейомиомой матки при планировании беременности показано медикаментозное лечение, а в случае отсутствия эффекта - миомэктомия. При отсутствии онкопроцесса возможны варианты ведения больных с лейомиомой матки пролиферативного типа: консервативная терапия, хирургическое лечение, медикаментозная терапия в комбинации с хирургическим лечением миомы матки, эмболізація маточних артерій, кожен з котрих має свої строги показання.

Ключевые слова: алгоритм ведения, лейомиома матки.

Zaporozhchenko M.B.

ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA

Summary. The goal was to improve the algorithm of patients with uterine leiomyoma. The study involved 354 women with uterine leiomyoma. Treatment and prevention efforts were conducted, respectively, clinical protocols approved by order Ministry of Health of Ukraine. Detailed collect anamnesis of patients, conducted laboratory and instrumental and hardware survey, morphohistological and immunohistochemical study of the endometrium with the definition of marker antigen CD34, Ki-67, CD45, α-SMA. Improved algorithm for patients with uterine leiomyoma. Given the numerous etiological factors and pathogenetic mechanisms of the formation of benign tumors is a major landmark in the definition of an integrated combined treatment of uterine leiomyoma. The approach to the selection of therapeutic and preventive measures should be purely individual and pathogenetically substantiated taking into account the individual characteristics of the woman at the molecular genetic level, baseline assessment of its organism (genetic predisposition, the presence of concomitant extragenital pathology, generative characteristics, reproductive functions, age of the patient, clinical form of fibroids). In patients with simple uterine leiomyoma when planning pregnancy shows drug treatment, and in the absence of effect - myomectomy. In the absence of oncology process possible options of patients with uterine leiomyoma proliferative type: conservative treatment, surgery, medical therapy in combination with surgical treatment of uterine fibroids, uterine artery embolization, each of which has its own strict indications.

Key words: management algorithm, uterine leiomyoma.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2015р.

Запороженко Марина Борисівна - к. мед. н., докторант кафедри акушерства та гінекології №1, Одеський національний медичний університет, завідувачка гінекологічним відділенням Одеського медичного центру; +38 067 483-96-95; marinemare@mail.ru

© Дудік О.П.

УДК: 616

Дудік О.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра стоматології дитячого віку (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ФІБРОЗНИЙ ПЕРІОДОНТИТ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ СИЛЕРУ НА ОСНОВІ БІОАКТИВНОЇ КЕРАМІКИ "СИНТЕКІСТЬ"

Резюме. В статті представлені віддалені результати лікування хворих на хронічний фіброзний періодонтит із використанням нового матеріалу для obturaції кореневих каналів "Синтекість".

Ключові слова: хронічний періодонтит, матеріал для obturaції кореневих каналів "Синтекість".

Вступ

При ендодонтичному лікуванні важливою вимогою ефективного пломбування кореневого каналу, залишається герметична obturaція, яка забезпечує надійний бар'єр між кореневим каналом та тканинами періодонту [Новіков, 2002; Боровський и др., 2003; Малик, 2005; Пуденко, 2009]. Окрім того, важливого значення набуває біосумісність кореневої пломби, що характеризується відсутністю чи мінімальним подразненням тканин періодонту. Суб'єктивно це проявляється відсутністю болю та ознак запалення періодонту у пацієнтів після пломбування кореневого каналу зуба [Николишин и др., 2004]. Для зменшення подразнення пломбувальним матеріалом тканин періодонта доцільним є застосування компонентів, що володіють біосумісними властивостями.

Особливу увагу привертають пломбувальні матеріали для кореневих каналів на основі біоактивних керамік. Останнім часом науковці все частіше досліджують і обґрунтовано впроваджують їх в ендодонтичну практику [Ведмицкая, 2003; Плиська, 2004; Борисенко, Полозок, 2006].

Результати експериментальних досліджень показали достатньо високі obturaційні та антимікробні властивості розробленого матеріалу для пломбування кореневих каналів на основі біоактивної кераміки "СИНТЕКІСТЬ" [Борисенко, Дудік, 2007; Борисенко, Дудік, 2008]. Найближчі та віддалені результати лікування хворих оцінювали і порівнювали залежно від обраного силера, рівня obturaції кореневого каналу.

Мета нашого дослідження - провести найближчі та віддалені спостереження ендодонтичного лікування у хворих на хронічний періодонтит при використанні силера на основі біоактивної кераміки "СИНТЕКІСТЬ" та порівняти результати з матеріалом "Виэдент".

Матеріали та методи

В ході лабораторних досліджень було встановлено, що найбільш близький за фізико - механічними та антисептичними властивостями до досліджуваного матеріалу "Синтекість" є силер "Виэдент" (ВладМива, Росія) на основі епоксидної смоли. Тому дані матеріали продовжували досліджувати клінічно.

Аналіз найближчих результатів лікування був проведений у 56 хворих на хронічний фіброзний періодонтит віком від 18 до 40 років; серед них 38 (67,86%) жінок і 18 (32,14%) чоловіків. У них було проведено лікування 60 зубів верхньої та нижньої щелеп з хронічним фіброзним періодонтитом.

Всі пацієнти були розділені на рівноцінні за віком дві групи, залежно від обраного для obturaції кореневого каналу силера. Матеріал на основі біоактивної кераміки (приготовлений *ex tempore*) використовували у 28 пацієнтів основної групи, яким було запломбовані кореневі канали у 32 зубах. В контрольній групі 28 хворим (28 зубів) для пломбування кореневих каналів був використаний матеріал на основі епоксидної смоли "Виэдент" ("ВладМива", Росія).

Результати. Обговорення

Якість проведеного лікування оцінювали клінічно, враховуючи наявність чи відсутність скарг, їх характер, інтенсивність; стан слизової оболонки в проекції верхівок кореневих каналів зубів, які пролікували, перкусію, пальпацію. Рівень та якість obturaції кореневих каналів визначали за допомогою рентгенологічного дослідження. Оцінку болю було конвертовано в бали, згідно розробленої анкети (табл. 1 і 2).

В цілому клінічні результати проведеного лікування були задовільними. Слизова оболонка ясен в ділянці

Таблиця 1. Анкета інтенсивності після пломбувального болю хворих.

Дата	П.І.Б.	Накраточки	Бали
1.	Зуб болів в спокої? Так / Ні		2/0
2.	Якщр так, сила болю : слабка, помірна, сильна		1/2/3
3.	Чи є біль при накушуванні? Так / Ні		1/0
4.	Якщр так, то сила болю : слабка, помірна, сильна		1/2/3
5.	Вживав (вживала) анальгетики? Так / Ні		2/0
6.	Яку кількість таблеток? 1-3/4-9/ 10 та більше		1/2/3
7.	Анальгетики знімали біль повністю, на 6-8 год., 2-4 год.		1/2/3
8.	Скільки днів тривав біль? 1-3/4-5/6 та більше		1/2/3
9.	Примітка :	максимум	20

Таблиця 2. Інтерпретація результатів анкети інтенсивності після пломбувального болю хворих.

Кількість балів	Інтенсивність больової реакції
1-5	Слабка
6-10	Помірна
11-15	Сильна
15-20	Дуже сильна

Таблиця 3. Кількість пацієнтів з наявністю больового синдрому.

Група	Оглянуто		Зубів з болем		Похибка (m)
	Хворих	Зубів	Кількість	%	
Основна	28	32	5	15,63	5,2
Контрольна	28	28	6	21,43	6,2
Критерій	z=0,47 p=0,63				

Таблиця 4. Порівняльний аналіз інтенсивності больового синдрому при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту (найближчі результати).

Група	Середнє значення (M)	Стандартне відхилення	Похибка (m)
Основна група	1,12	1,03	0,39
Контрольна Різниця	4,57 3,45	1,17	0,39
Критерій	z=6,15 p<0,0001		

зубів, які пролікували, була без видимих патологічних змін, блідо-рожевого кольору. Рентгенологічно кореневі канали були запломбовані повністю згідно загальноприйнятних вимог - силери застосовували в поєднанні з філерами із гутаперчі, рівень obturaції відповідав фізіологічному отвору [Протоколи надання медичної допомоги, 2007].

Проведене обстеження та анкетування показало (табл. 3), що у 5 зубах (15,63%) пацієнтів основної групи відмічені болі в зубах після проведеного ендодонтичного лікування і пломбування кореневих каналів. У

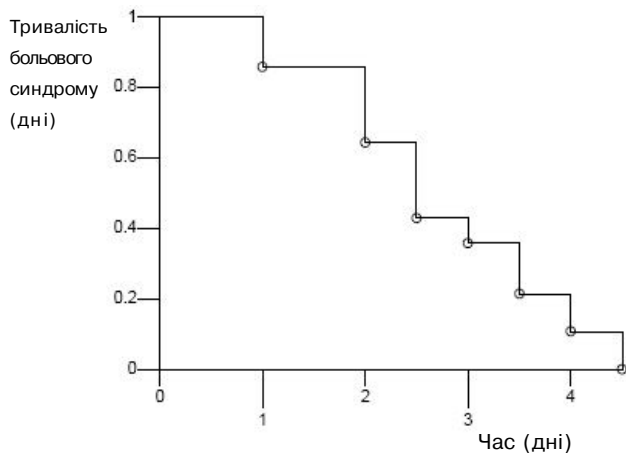


Рис. 1. Динаміка больового синдрому після пломбування кореневих каналів матеріалом "Синтекіст" при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту. Середня тривалість больового синдрому Me=1,5 доби.

контрольній групі больові відчуття спостерігали у 6 (21,43%) зубах, які пролікували. Інтенсивність больового відчуття згідно розробленої шкали у пацієнтів основної групи була у межах слабкої і становила 1,12±0,39 бала. У другій групі інтенсивність болю також була у межах слабкої - відповідно 4,57±0,38 (табл. 4).

Клінічна оцінка не дає значної достовірності між тривалістю больового синдрому у пацієнтів обстежених груп після лікування. Проте його тривалість має значення, оскільки сильний, але короточасний подразнювальний фактор та більш слабкий, але тривалої дії можуть привести до різних клінічних віддалених результатів. У медико-біологічних дослідженнях для визначення тривалості різних процесів, які мають місце в організмі (тривалість життя, лікування, ремісії тощо) на сьогоднішній день широко використовують статистичний метод аналізу виживання [Гланц, 1999]. Цей метод дає змогу більш точно визначити тривалість процесу, який вивчається, у процесі спостереження над хворими. У ньому врахована кількість хворих, які вибули під час нагляду або у яких не виявлені ускладнення.

Тому найбільш повну характеристику тривалості найближчих ускладнень, у даному випадку тривалості больового синдрому, дає крива динаміки больового синдрому (рис. 1, 2). Вона представляє собою лінію у вигляді сходинок, кожній з яких відповідає час припинення болю в одному чи кількох зубах. Розподіл будь-якого явища згідно кривої часу, зазвичай асиметричне, тому в якості середнього значення тривалості більше підходить медіана. Якщо кількість ускладнень менше, ніж у половини обстежених, то неможливо визначити медіану. В таких випадках обмежуються вирахуванням процента ускладнень. Розрахунок тривалості больового синдрому проводили за методом Каплана-Мейера.

Порівняння двох кривих тривалості найближчих та віддалених ускладнень після ендодонтичного лікування в використанні різних силерів проводили за до-

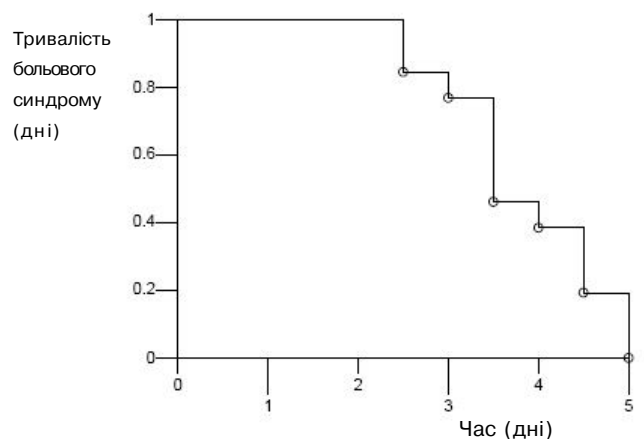


Рис. 2. Динаміка больового синдрому після пломбування кореневих каналів матеріалом "Виодент" при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту. Середня тривалість больового синдрому Me=3,5 доби.

Таблиця 5. Тривалість больової реакції після пломбування матеріалом "Синтекість" при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту.

Час (діб)	Спостерігались на момент часу	Відсутність болю (доба)	Доля зі збереженням болю	Вірогідність збереження болю	95% довірчий інтервал		Стандартна похибка
1,0	14	2	0,435	0,435	0,674	1,000	0,094
2,0+	12	3	0,375	0,375	0,329	0,894	0,128
2,5	9	3	0,667	0,429	0,169	0,688	0,132
3,0	6	1	0,281	0,357	0,106	0,608	0,128
3,5	5	2	0,156	0,214	0,000	0,429	0,110
3,5+							
4,0	2	1	0,031	0,107	0,000	0,290	0,094
4,5	1	1	0,031	0,000	0,000	0,000	0,000

Примітка: середня тривалість больового синдрому $Me=1,5$ діб.

Таблиця 6. Тривалість больової реакції після пломбування матеріалом "Виэдент" при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту.

Час (діб)	Спостерігались на момент часу	Відсутність болю (доба)	Доля зі збереженням болю	Вірогідність збереження болю	95% довірчий інтервал		Стандартна похибка
2,5	13	2	0,464	0,464	0,650	1,000	0,100
3,0	11	1	0,393	0,393	0,540	0,998	0,117
3,5	10	4	0,357	0,357	0,191	0,733	0,138
4,0	6	1	0,214	0,385	0,120	0,649	0,135
4,0+							
4,5	2	2	0,071	0,192	0,000	0,423	0,117
5,0	2	2	0,071	0,000	0,000	0,000	0,000

Примітка: середня тривалість больового синдрому $Me=3,5$ доби.

Таблиця 7. Обчислення логранового критерія для порівняння тривалості больового синдрому у пацієнтів основної та контрольної груп.

Час t (діб)	Основна група		Контрольна група		Об'єднана група		Складові для $U=d-E$
	Спостерігались на момент часу t	Не потребували лікування при t	Спостерігались на момент часу t	Не потребували лікування при t	Спостерігались на момент часу t	Не потребували лікування при t	
1,0	14	2	13	0	27	2	0,963
2,0	12	3	13	0	25	3	1,56
2,5	9	3	13	2	22	5	0,955
3,0	6	1	11	1	17	2	0,294
3,5	5	2	10	4	15	6	0,000
4,0	2	1	6	1	8	2	0,500
4,5	1	1	4	2	5	3	0,400
5,0	0	0	2	2	2	2	0,000

Примітка: де: U - лограновий критерій; $U=4,672$; d - кількість зубів пацієнтів основної групи, що не потребували лікування; E - очікувана кількість зубів, що не потребували лікування; Стандартна похибка = 1,998; $z=2,338$; $p=0,019$.

помогою логранового критерія. Результати представлені в табл. 5, 6.

Як свідчать дані таблиць 5 та 6 середня тривалість больового синдрому при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту та obturaції кореневих каналів матеріалом "Синтекість" становили 1,5 доби. У разі obturaції кореневого каналу силером "Виэдент" середня тривалість больового синдрому склала 3,5 доби.

Проведене порівняння результатів основної та контрольної груп показує значну вірогідність результатів

(табл. 7). З поправкою Йетса $z=2,088$; $p=0,037$.

Різниця достовірна, $p < 0,04$. В основній групі тривалість больового синдрому на одну добу менша, ніж в контрольній групі.

На підставі отриманих найближчих результатів ендодонтичного лікування хворих на хронічний фіброзний періодонтит, було встановлено та клінічно підтверджено біосумісність силеру на основі біоактивної кераміки "Синтекість". Статистичний метод аналізу виживання підтвердив достовірну різницю ($p < 0,04$) значень трива-

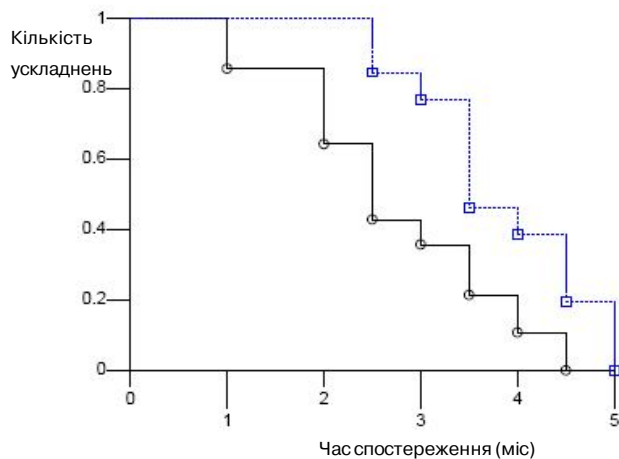


Рис. 3. Порівняльний аналіз больового синдрому у пацієнтів основної та контрольної груп при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту в найближчі терміни спостережень.

Примітка: Основна група -----; Контрольна група

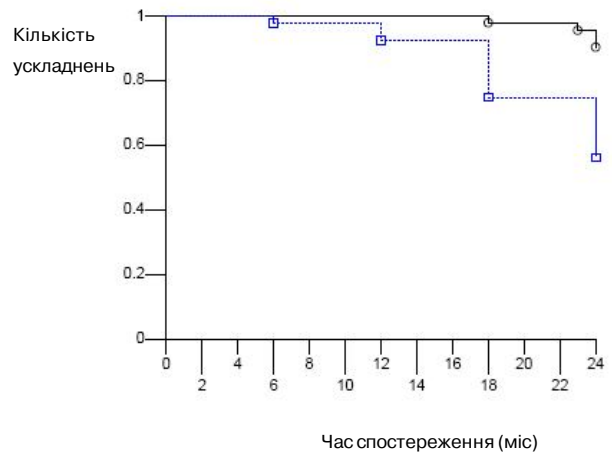


Рис. 4. Порівняльний аналіз ускладнень у пацієнтів основної та контрольної груп при лікуванні хронічного фіброзного періодонтиту у віддалені терміни спостережень.

Примітка: Основна група -----; Контрольна група

Таблиця 8. Обчислення логранового критерія для порівняння кількості ускладнень у пацієнтів основної та контрольної груп через 24 місяці після лікування хронічного фіброзного періодонтиту.

Час t (дів)	Основна група		Контрольна група		Об'єднана група		Складові для $UI=d-E$
	Спостерігались на момент часу t	Не потребували лікування при t	Спостерігались на момент часу t	Не потребували лікування при t	Спостерігались на момент часу t	Не потребували лікування при t	
6	28	0	2	1	55	1	-0,500
12	28	0	24	3	52	3	-1,615
18	28	1	14	0	42	1	0,333
20	27	0	14	2	41	2	-1,317
23	27	1	3	0	30	1	0,100
24	23	3	3	1	26	4	-0,538

Примітка: де: UI - лограновий критерій; $UI=3,538$; d - кількість зубів пацієнтів основної групи, що не потребували лікування; E - очікувана кількість зубів, що не потребували лікування; Стандартна похибка = 1,441; $z=-2,455$; $p=0,014$

лості больового синдрому між основною та контрольною групою, в якій був застосований матеріал "Визедент".

Подальшу оцінку клінічних результатів ендодонтичного лікування хронічного періодонтиту матеріалом "Синтекіст" продовжували вивчати та порівнювати з матеріалом "Визедент" строком 24 місяці.

Результативність та ефективність ендодонтичного лікування у пацієнтів оцінювали за даними рентгенограм у терміни від 6-ти місяців до двох років після проведеного лікування.

Віддалені клініко-рентгенологічні спостереження були проведені у 56 пацієнтів. Через 6 місяців у них обстежено 60 зубів, що склало 100,0% їх загальної кількості. При контрольному огляді через 12 - місяців обстежено 55 зубів (91,67%); 18 місяців - 44 (73,33%) зуба, через 24 місяці - 28 (46,67%) ендодонтично вилікуваних зубів.

Застосований у даному дослідженні метод статистичної обробки аналізу виживання дозволяє вирахувати передбачуваний прогноз ефективності лікуван-

ня та виникнення ускладнень лікування (табл. 8). З поправкою Йетса $z=2,108$; $p=0,035$.

Графічно порівнюваний рівень ускладнень у пацієнтів основної та контрольної груп у віддалені терміни (24 місяці) після лікування хронічного фіброзного періодонтиту зображений на рис. 4.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз віддалених результатів лікування хронічного фіброзного періодонтиту (24 місяці спостереження) з використанням статистичних методів аналізу виживання показав, що відмінність у кількості ускладнень у пацієнтів основної та контрольної груп статистично значима ($p<0,014$). Отримані результати статистичної обробки вказують на більш вірогідну можливість виникнення ускладнень при використанні для obturaції кореневих каналів матеріалу "Визедент". В основній групі "виживання" зубів, які пролікували, значно більше.

2. Проведене дослідження виявило розбіжність

проявів больової симптоматики в період найближчих спостережень, яка залежала від виду використаного силера. Клінічно підтверджено подразнювальну дію матеріалу на основі епоксидного амінополімеру і незначну подразнювальну дію на основі біоактивної кераміки, що скоріше обумовлено подразненням тканин періодонту під час інструментальної та медикаментозної обробки кореневих каналів.

3. Підтверджена існуюча закономірність наявності подразнювальної дії періапикальних тканин, яка залежить від складу силера, а не тільки від рівня obturaції кореневого каналу.

На нашу думку, матеріали на основі біоактивної кераміки "Синтекість" можуть бути використані в якості силера при лікуванні періодонтиту, що є клініко-експериментально обґрунтовано.

Список літератури

- Борисенко А.В. Електронномікроскопічне дослідження якості пломбування кореневих каналів матеріалом "Синтекість" / А.В. Борисенко, О.П. Дудік // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. - 2007. - № 2. - С. 23-25.
- Борисенко А.В. Сравнительная характеристика присоединения силеров разных групп к гуттаперчевым штифтам (электронно-микроскопические исследования) / А.В. Борисенко, Д.Н. Полозок // Современная стоматология. - 2006. - № 1. - С. 13-15.
- Борисенко А.В., Дудік О.П. Антибактериальні властивості пломбу вального матеріалу на основі біоактивної кераміки "Синтекість" // Современная стоматология. - 2008. - № 1. - С. 7-10.
- Ведмицкая В.В. Оценка биостимулирующего эффекта гидроксипатитауль-тразвуковой дисперсности ОСТИМ-100 при витальной субтотальной экстирпации пульпы / В.В. Ведмицкая // Росс. стоматологический журнал. - 2003. - № 1. - С. 47-48.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. - Москва: Практика, 1999. - 459 с.
- Малык Юрий. - Современная эндодонтия: успехи и проблемы // DentArt. - 2005. - № 4. - С. 19-25.
- Николишин А.К. Ближайшие результаты лечения больных верхушечным периодонтитом материалами фирмы "ВЛАДМИВА" / А.К. Николишин, Т.Д. Бублий, В.П. Чуев // Современная стоматология. - 2004. - № 2. - С. 41-44.
- Новиков Владимир. Особенности национальной эндодонтии // DentArt. - 2002. - № 2. - С. 27-30.
- Плиски О.М. Використання біокераміки в лікуванні деструктивних форм періодонтиту в дітей / О.М. Плиски // Український стоматологічний альманах. - 2004. - № 1-2. - С. 64-67.
- Проект стандартов эндодонтического лечения (СТЕЛ) / Боровский Е.В. [и др.] // Клиническая стоматология. - 2003. - № 3. - С. 28.
- Протоколи надання медичної допомоги за спеціальностями "Ортопедична стоматологія", "Терапевтична стоматологія", "Хірургічна стоматологія", "Ортодонтія", "Дитяча терапевтична стоматологія", "Дитяча хірургічна стоматологія". Нормативне виробничо-практичне видання. - Київ.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ "Медінформ", 2007. - 236с.
- Пуденко Ю.В. Метод obturaції макроканалів і герметизації мікроканалів зубів // Дентальные технологии. - 2009. - № 1. - С. 9-10.

Дудик Е.П.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ФИБРОЗНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИЛера НА ОСНОВЕ БИОАКТИВНОЙ КЕРАМИКИ КАНАЛОВ "СИНТЕКОСТЬ"

Резюме. В статье представлены отдаленные результаты лечения больных с хроническим фиброзным периодонтитом с применением нового материала для obturation корневых каналов "Синтекошь".

Ключевые слова: хронический периодонтит, материал для obturation корневых каналов "Синтекошь".

Dudik O.P.

REMOTE RESULTS TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC FIBROUS APICAL PERIODONTITIS WITH USAGE FOR ROOT CANALS OBTURATION NEW MATERIAL "SYNTHETBONE"

Summary. In the article the remote results treatment of patients with chronic fibrous apical periodontitis with usage for root canals obturation new material "SYNTHETBONE" were presented.

Key words: chronic apical periodontitis, new material for root canals obturation "SYNTHETBONE".

Стаття надійшла до редакції 22.01.2015р.

Дудик Олена Петрівна - к.мед. н., доцент кафедри стоматології дитячого віку Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедра стоматології дитячого віку; +38 096-85-33-337

© Коноплицький В.С., Лукіянець О.О., Нестеренко І.Г.

УДК: 616.36. - 008.6 - 053.2 - 07

Коноплицький В.С., Лукіянець О.О., Нестеренко І.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра дитячої хірургії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОБґРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ КОЛОСТАЗАМИ

Резюме. Проаналізовано результати обстеження 255 дітей з хронічними колостозами на клінічній базі кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Серед обстежених дітей в 71,76% перева-

жали діти дошкільного та шкільного віку, від 3 до 12 років. Визначено, що у 88,67% пацієнтів з хронічними колостазами спостерігалась патологічна рухливість дистальних відділів товстої кишки. Дослідження рівня холінестерази сироватки крові виявило підвищення його рівня у дітей з хронічними колостазами в середньому до $9467,2 \pm 129,9$ Од/л, проти $8777,9 \pm 139,2$ Од/л ($p < 0,05$) у дітей групи контролю.

Ключові слова: діти, хронічний колостаз, рівень холінестерази.

Вступ

Хронічні колостазы (ХК) серед дитячого населення, на сьогоднішній день, набули повсюдного розповсюдження, та займають перше місце серед неспецифічної патології товстої кишки (ТК), причинами розвитку яких можуть бути як зміни в самій кишці, так і позакишкові розлади. В структурі ХК значне місце посідають аномалії розвитку, положення та фіксації ТК (доліхосігма, доліхоколон, трансверзоптоз тощо) [Киргизов, 2006]. Саме ранні кишкові та позакишкові прояви ХК, тривала відсутність самостійних випорожнень можуть розглядатись як критеріїв патології органічного генезу. Однак, для визначення провідних чинників ХК потрібна обґрунтована комплексна лабораторно-інструментальна діагностика. Найбільш поширеним методом діагностики ХК на сьогоднішній день лишається традиційна іригографія, яка на жаль, в значній кількості випадків не дозволяє чітко верифікувати анатомо-фізіологічні та органічні чинники розвитку захворювання [Боднар, 2014].

На сьогодні не достатньо вивчені питання вікової комплексної діагностики та методів лікування, з відповідним визначенням показів до оперативної корекції ХК, що зумовлені наявністю або розвитком вад ТК.

Виходячи з вищезазначеного, метою даного дослідження було покращення результатів діагностики у дітей з хронічними колостазами органічного генезу.

Матеріали та методи

Робота виконана на базі клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Всього до дослідження, яке виконувалось на протязі 2009 - 2014 років було залучено 255 хворих з ХК (доліхосігма - 70, доліхоколон - 160, хвороба Гіршпрунга - 25). Критерії включення пацієнтів в дослідження: 1. хворі, які висували скарги на порушення дефекації у вигляді сильних натужувань, відчуття неповного випорожнення, за наявності щільного або у вигляді грудок калу; 2. тривалість закрепи не менше 3-х днів; 3. необхідність ручної допомоги або клізми для евакуації вмісту; 4. тривалість захворювання впродовж не менше 3 місяців. Критерії виключення пацієнтів з дослідження: 1. хворі з поліпами та випадінням прямої кишки; 2. пацієнти з запальними захворюваннями товстої кишки. При проведенні дослідження використовували класифікацію ХК, за М.П. Захараш (1989): 1. Хронічний проксимальний колостаз; 2. Хронічний кологенний колостаз; 3. Хронічний проктогенний (термінальний) колостаз в двох варіантах: а. анізм; б. інертна пряма кишка; 4. Сполучні форми хронічного колостазу. За ступенем компенсації: компенсований, суб- та декомпенсований.

Результати. Обговорення

Аналіз кількості дітей з ХК за віком свідчить про переважання пацієнтів в період з 3 до 12 років, що припадає на дошкільний та шкільний вік, 183 пацієнтів, що складає 71,76% від загальної кількості спостережень. Серед дітей з ХК переважали хлопчики - 149 (58,43%), а дівчат було 106 (41,57%) (табл. 1).

Міські мешканці складали 65,88% від загальної кількості дітей - 168 пацієнтів, а сільські мешканці відповідно 34,12% - 87 пацієнтів. На наш погляд, такий розподіл пацієнтів з ХК може свідчити на користь того факту, що міські мешканці більш схильні до так званого "західного" раціону харчування, який в своїй більшості складається переважно з висококалорійних рафінованих продуктів харчування, що містять незначну кількість рослинної клітковини.

Традиційна іригографія має лише 75% достовірності [Схакудимова и др., 2006]. З метою удосконалення рентгенологічної діагностики анатомо-функціональних змін ТК у дітей з ХК нами проведені поліпозиційні контрастні іригографії. Відмінність їх від традиційного методу обстеження полягала в тому, що додатково виконувалось порівняльне контрастне дослідження параметрів ТК в боковій проекції у вертикальному та горизонтальному положеннях. Використовуючи порівняльні дані іригографії в боковій проекції в вертикальному положенні ободової кишки та прямої кишки. Для визначення величини патологічної рухливості ДВТК пацієнту виконувалась іригографія в боковій проекції у вертикальному та горизонтальному положеннях. Потім на отриманих рентгенологічних зображеннях визначалась індивідуальна схема площини входу в малий таз (3), тобто лінія

Таблиця 1. Розподіл дітей з хронічними колостазами за віком та статтю.

Віковий період	Загальна кількість дітей		Хлопчики		Дівчатка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Немовлята (до 1 року)	4	1,57	2	1,34	2	1,89
Ранній вік (від 1 до 3 років)	19	7,45	14	9,40	5	4,71
Дошкільний вік (3 - 5 років)	70	27,45	41	27,52	29	27,36
Шкільний вік (6 - 12 років)	113	44,31	69	46,31	44	41,51
Підлітки (13 - 18 років)	49	19,22	23	15,43	26	24,53
Всього	255	100	149	100	106	100

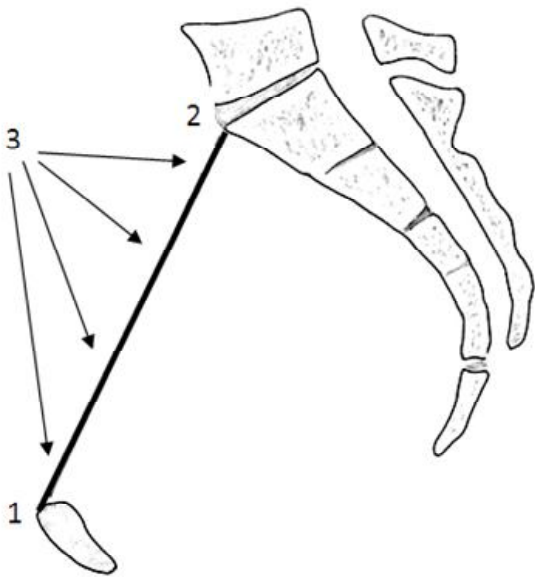


Рис. 1. Розрахункова схема площини входу в малий таз (3), мис (2), верхній край лобкового симфізу (1).

що поєднує верхній край лобкового симфізу (1) та мис (2) (рис. 1).

При зміщенні петель товстої кишки нижче площини входу в малий таз вважали рухливість товстої кишки як патологічну.

Клінічний приклад. Дитина В., 4 роки, МКСХ №12288 госпіталізована на лікування 29.10.12 р. з діагнозом: Вроджена вада розвитку товстої кишки. Доліхосігма багатопетльова. Субкомпенсована форма. Хронічний



Рис. 2. Іригограма. Дитина В., 4 роки, МКСХ №12288. Діагноз: Вроджена вада розвитку товстої кишки. Доліхосігма багатопетльова. Субкомпенсована форма. Хронічний закреп. Заключення: відсутність патологічної рухливості дистальних відділів товстої кишки.



Рис. 3. Іригограма. Дитина З., 8 років, МКСХ №1318. Діагноз: Вроджена вада розвитку товстої кишки. Доліхосігма багатопетльова. Декомпенсована форма. Хронічний закреп. Заключення: патологічна рухливість дистальних відділів товстої кишки з локацією петель сигмоподібної кишки в порожнину малого тазу.

закреп. Хворому виконана іригографія в боковій проекції у вертикальному положенні на якій визначена індивідуальна схема площини входу в малий таз. Заключення: відсутність патологічної рухливості ТК (рис. 2).

Клінічний приклад. Дитина З., 8 років, МКСХ №1318 госпіталізована на стаціонарне лікування 5.2.13 р. з діагнозом: Вроджена вада розвитку товстої кишки. Доліхосігма багатопетльова. Декомпенсована форма. Хронічний закреп. Хворій виконана іригографія в боковій проекції у вертикальному положенні на якій визначена індивідуальна схема площини входу в малий таз. Заключення: патологічна рухливість ТК з локацією петель сигмоподібної кишки в порожнину малого тазу (рис. 3).

Визначення патологічної рухливості ТК, як одного з анатомо-рентгенологічних чинників розвитку ХК, виявило, що у 62 (88,57%) пацієнтів спостерігалась її патологічна рухливість. При іригографії в цій групі дітей переважали доліхоколон 41 (66,12%) та доліхосігма 18 (29,02%), що відповідало кологенній та термінальній формам захворювання. При проведенні паралелі між клінічними та рентгенологічними ознаками, з'ясовано, що в даній групі ознаки відповідали стадії компенсації ХК.

Додатково, при аналізі полі позиційних іригограм в боковій проекції у вертикальному та горизонтальному положеннях вивчали величини аноректального (АРК) та сигморектального (СРК) кутів (рис. 4).

АРК вимірюється між повздожньою віссю анального каналу та дотичною лінією, яка проводиться вздовж задньої стінки прямої кишки. Величина СРК становить величину між середньою віссю просвіту ампулярної та надампулярної частин прямої кишки та осьовим напрямком дистального відділу сигмоподібної кишки.

Отримані в процесі дослідження дані наведені в таблицях 2 і 3.

Як свідчать дані таблиці 2, середня величина АРК в нормі дорівнювала $97,2 \pm 3,2^\circ$ при горизонтальному положенні та $98,2 \pm 1,5^\circ$ при вертикальному. Таке зміщення АРК призводить до того, що сила перистальтичної хвилі, яка діє на сформовані калові маси, спрямована на горизонтально розташовану стінку прямої кишки. Це оберігає АРК від високого тиску та сприяє таким чином, утриманню кала.

У дітей з аномаліями розвитку ТК величина АРК при горизонтальному положенні в середньому складала $111,3 \pm 1,6^\circ$, а при вертикальному положенні $87,1 \pm 1,9^\circ$.

Якщо різниця величини АРК в горизонтальному та вертикальному положеннях (Δ) в контрольній групі



Рис. 4. Схема розташування фізіологічних згинів: АРК та СРК.

складала лише 1° , то в основній групі Δ дорівнювала в середньому $24,1^\circ$ (АРК в горизонтальному положенні $11,3 \pm 1,6^\circ$, АРК в вертикальному положенні $87,1 \pm 1,9^\circ$ ($p < 0,05$).

Вивчення РСК, який формується завдяки підйому тазового дна і визначається в проекції сфинктера О'Берна-Пирогова-Мут'є, показало, що в вертикальному положенні у здорових дітей він складає $91,5 \pm 2,1^\circ$, а у дітей з ХК - $82,6 \pm 1,6^\circ$ ($p < 0,05$).

Таке зменшення РСК в зоні високого внутрішньокішкового тиску є анатомічною перешкодою для реалізації кишкового транзиту по товстій кишці, а розташований в цій ділянці постійний сфинктер О'Берна-Пирогова-Мут'є посилює обструктивний чинник.

Анальна континенція - складна фізіологічна функція. Завдяки перистальтичній активності калові маси порціонно потрапляють в ПК, змінюючи фазу релаксації (рис. 5 а). Коли їх загальна кількість підвищує внутрішньокішковий тиск до порогового рівня, виникає рефлекторне невимуслене розслаблення верхньої частини внутрішнього сфинктера з одночасним скороченням пуборектальної петлі та зовнішнього сфинктера - I фаза

Таблиця 2. Середні показники аноректального кута в групах порівняння (в $^\circ$).

Величина кута	Контрольна група		Основна група		p
	n	M \pm m	n	M \pm m	
АРК в горизонтальному положенні	30	97,2 \pm 3,2	70	111,3 \pm 1,6	<0,05
АРК в вертикальному положенні	30	98,2 \pm 1,5	70	87,1 \pm 1,9	<0,05

Таблиця 3. Середні показники сигморектального кута в групах порівняння (в $^\circ$).

Величина кута	Контрольна група		Основна група		p
	n	M \pm m	n	M \pm m	
СРК в горизонтальному положенні	30	99,8 \pm 1,3	70	123,4 \pm 1,9	<0,05
СРК в вертикальному положенні	30	91,5 \pm 2,1	70	82,6 \pm 1,6	<0,05

реакції континенції. Підвищення тону м'язу та скорочення м'язу зовнішнього сфинктера забезпечує утримання калових мас, перешкоджаючи невимусленій дефекації. Адаптуючись до виниклих умов, ПК розширюється, внаслідок чого зменшується внутрішньокішковий тиск на тлі скорочення верхньої частини внутрішнього сфинктера, розслаблення пуборектальної петлі та зовнішнього сфинктера - II фаза реакції континенції. Багаторазова фазова зміна стадій континенції гарантовано утримує калові маси до усвідомленої можливості дефекації. Усвідомлена дефекація починається з натужування, підвищення внутрішньочеревного та внутрішньокішкового тиску, вирівнювання АРК, рефлекторного розслаблення пуборектальної петлі та зовнішнього сфинктера зі скороченням м'язу-підіймача відхідника і остаточним формуванням анального каналу (рис. 5 б).

В нормі при розслабленні м'язів дна тазу останнє опускається, одночасно з цим m. puborectalis та m. sacrorectalis розслаблюючись, відкривають АРК який збільшується і на фоні розслабленого зовнішнього сфинктера відбувається нормальний акт дефекації.

У дітей з вадами розвитку ТК, в вертикальному положенні, яке само по собі "моделює" феномен прямоходіння у людей, АРК менше ніж в нормі, тобто для його розкриття потрібна значно більша амплітуда руху відповідних м'язів, що далеко не завжди і відбувається.

Проведені рентгенологічні дослідження свідчать про те, що у дітей з ХК, у вертикальному положенні відбувається зворотній процес у вигляді закриття АРК, яке характеризується зменшенням його величини.

Аналізуючи зміни СРК у вертикальному та горизонтальному положеннях, нами з'ясовано, що у дітей з ХК величина СРК у горизонтальному положенні значно перевищує 90° , таким чином сприяючи спрямленню ДВТК для покращення пересування калових мас в пряму кишку з метою їх подальшої евакуації (рис. 6 а). В вертикальному положенні величина СРК різко зменшується, кут стає гострим, менше 90° (рис. 6 б).

Таким чином, зменшення величини АРК та СРК при ХК у пацієнтів у вертикальному положенні є анатомофізіологічним чинником, який створює умови для розвитку так званої обструкції виходу, що в кінцевому результаті сприяє формуванню ХК у дітей з вродженими вадами розвитку ТК.

Сучасними дослідниками з'ясовано, що в області нервово-м'язового сполучення в великих концентраціях присутня холінестераза (ХЕ), що здатна швидко розщепляти ацетилхолін (АХ), яка виділяється в нервовому закінченні. Цей факт дуже важливий, так як в нормі до м'язу надходять швидкі послідовні нервові імпульси, а постсинаптична мембрана, яка деполяризована попередньою порцією АХ, стає малочутливою до наступної порції. Для того, щоб послідовні нервові імпульси мали змогу забезпечити нормальну збуджуючу дію, необхідно до моменту надходження кожного нового імпуль-

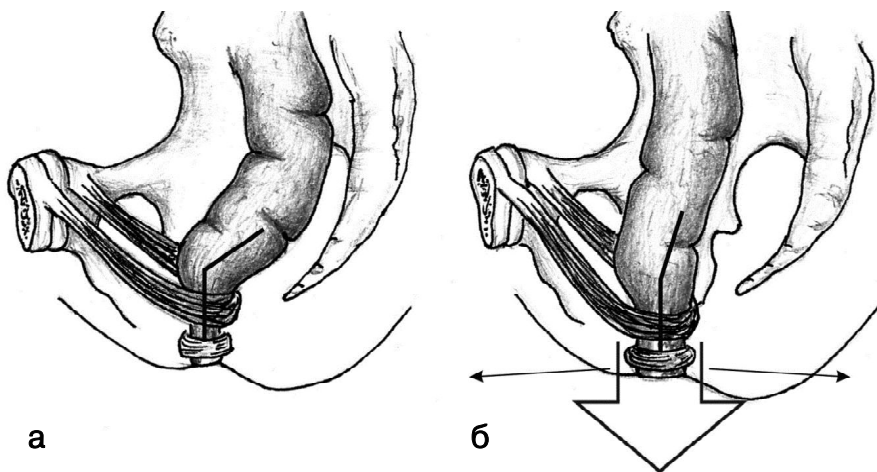


Рис. 5. Зміна аноректального кута при реалізації акту дефекації (а - фаза релаксації, б - фаза натужування) (за І.О. Яремчук).

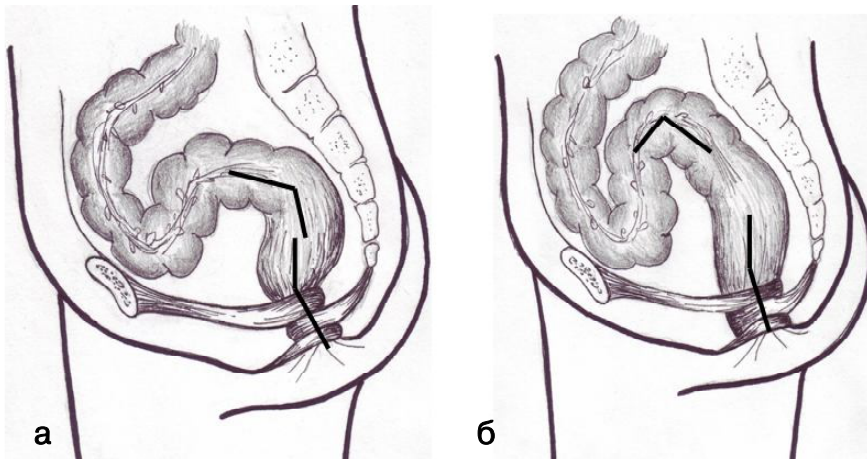


Рис. 6. Схема співвідношення величини СРК та АРК при ХК в горизонтальному (а) та вертикальному (б) положеннях пацієнта.

су видалити попередню порцію медіатора. Саме цю функцію виконує ХЕ, за рахунок того, що холін, який вивільняється при розщепленні АХ, переміщується назад в нервові закінчення спеціальною транспортною системою, яка існує в пресинаптичній мембрані. Під впливом інгібіторів ХЕ ритмічне подразнення нерву викликає виражену сумачію потенціалів кінцевої пластинки, яке призводить до стійкої деполяризації постсинаптичної мембрани та блокує проведення імпульсів з нервового волокна на м'язове, а також

Таблиця 4. Рівні ХЕ в обох групах порівняння.

Показник	Контрольна група n=40	Основна група n=42	p
Рівень ХЕ в сироватці крові (Од/л)	8777,9±139,2	9467,2±129,9	<0,05

Таблиця 5. Рівні ХЕ в обох групах порівняння.

Показник	Контрольна група n=40	Основна група n=25	p
Рівень ХЕ в сироватці крові (Од/л)	8777,9±139,2	10098,6±131,3	<0,05

до того, що суміжні ділянки останнього знаходяться в стані пригнічення, який зумовлений інактивізацією натрієвої та стійким підвищенням калієвої провідності мембрани (стан "катодичної депресії"). Нормалізація вмісту K^+ , Na^+ призводить до відновлення поляризації мембран та активації перистальтичної активності кишки, яка відновлюється також при застосуванні тіаміну, який зменшує рівень ХЕ [Бабський и др., 1985].

Зважаючи на ці дані, для прогностичної оцінки рухливості товстої кишки нами визначався рівень ХЕ в сироватці крові у 42 дітей з ХК фотометричним методом Моландера-Фрідмана при довжині хвилі 500-560 нм.

Отримані дані обох груп порівняння наведені в таблиці 4.

Результати дослідження в основній групі виявили рівень ХЕ в $9467,2 \pm 129,9$ Од/л, а в групі контролю лише $8777,9 \pm 139,2$ Од/л ($p < 0,05$).

Окремим фрагментом дослідження було порівняльне вивчення рівня ХЕ в групі пацієнтів з хворобою Гіршпрунга (на різних етапах лікування).

Отримані дані обох груп порівняння наведені в таблиці 5.

Результати дослідження в основній групі виявили рівень ХЕ в $10098,6 \pm 131,3$ Од/л, а в групі контролю лише $8777,9 \pm 139,2$ Од/л ($p < 0,05$).

Порівнюючи величини рівня ХЕ у пацієнтів обох основних груп, було з'ясовано, що у дітей з хворобою Гіршпрунга (на різних етапах лікування) її рівень мав в середньому більші середні величини, ніж у пацієнтів з ХК, відповідно $10098,6 \pm 131,3$ Од/л проти $9467,2 \pm 129,9$ Од/л ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані достовірно свідчать про підвищення рівня ХЕ сироватки крові у дітей з ХК. Крім того, було з'ясовано, що у дітей з хворобою Гіршпрунга (на різних етапах лікування) рівень ХЕ значно вищий, ніж у дітей з доліхосігмою та доліхоколон, засвідчуючи таким чином глибокі нейробіологічні зміни, які не вирішуються суто оперативною корекцією вродженої вади кишки у вигляді агангліозу.

Отже, динамічний контроль за рівнем ХЕ може розглядатись у якості прогностичного маркера рухової активності товстої кишки на різних етапах лікування дітей з ХК.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Визначення патологічної рухливості дистальних відділів товстої кишки виявило її наявність у 88,57% дітей з хронічними колостазми, серед яких в 95,14% переважали пацієнти з доліхоколон та доліхосігмою. У дітей з хронічними колостазми величина аноректального кута в горизонтальному положенні в середньому складала $111,3 \pm 1,6^\circ$, а в вертикальному $87,1 \pm 1,9^\circ$ ($p < 0,05$). У дітей з хронічними колостазми величина сигморектального кута в горизонтальному положенні в середньому складала $123,4 \pm 1,9^\circ$, а в вертикальному $82,6 \pm 1,6^\circ$ ($p < 0,05$).

2. Рівень холінестерази в сироватці крові у дітей з хронічними колостазми вище ніж у здорових дітей, відповідно $9467,2 \pm 129,9$ Од/л проти $8777,9 \pm 139,2$ Од/л ($p < 0,05$). Рівень холінестерази у дітей з хворобою Гіршпрунга (на різних етапах лікування) вище ніж в

нормі, відповідно $10098,6 \pm 131,3$ Од/л проти $8777,9 \pm 139,2$ Од/л ($p < 0,05$). Рівень холінестерази у дітей з хворобою Гіршпрунга (на різних етапах лікування) був вище, ніж у пацієнтів з доліхосігмою та доліхоколон, відповідно $10098,6 \pm 131,3$ проти $9467,2 \pm 129,9$ ($p < 0,05$).

В зв'язку широким розповсюдженням ХК серед дитячого населення, а також у зв'язку з можливими важкими наслідками даної патології, вивчення можливостей розширення спектру діагностичних методик являється актуальним не лише з медичної, а й соціально-економічної точки зору. У ході подальших досліджень буде запропоновано поглиблений підхід до всебічної ранньої діагностики основних чинників розвитку ХК у дітей, що дозволить внести вагомий внесок у вирішення даної проблеми, а саме своєчасно запобігти прогресуванню патологічних змін.

Список літератури

Бабський Е.Б. Физиология человека / Е.Б. Бабский, Г.И. Косицкий, Б.И. Ходоров. - М.: Медицина, 1985. - С. 78 - 79.	іями розвитку та положення ободової кишки / О.Б. Боднар // Шпитальна хірургія. - 2014. - № 1. - С. 75 - 78.	диатрия. - 2006. - № 5. - С. 48 - 50.
Боднар О.Б. Диагностика та показання до хірургічного лікування хронічного запору в дітей, зумовленого аномаліями розвитку та положення ободової кишки / О.Б. Боднар // Шпитальна хірургія. - 2014. - № 1. - С. 75 - 78.	К вопросу диагностики болезни Гиршпрунга / А.Г. Схакудимова, А.Е. Машков, В.Е. Щербина [и др.] // Педиатрия. - 2006. - № 5. - С. 48 - 50.	Киргизов И.В. Новое понимание проблемы хронического колостоза у детей / И.В. Киргизов, А.И. Лёнюшкин, Н.С. Горбунов // Детская хирургия. - 2006. - № 6. - С. 17 - 22.

Коноплицкий В.С., Лукиянец О.А., Нестеренко И.Г.

ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОЛОСТАЗАМИ

Резюме. Проанализированы результаты обследования 255 детей с хроническими колостазми на клинической базе кафедры детской хирургии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И.Пирогова. Среди обследованных детей в 71,76% преобладали дети дошкольного и школьного возраста, от 3 до 12 лет. Определено, что у 88,67% пациентов с хроническими колостазми наблюдалась патологическая подвижность дистальных отделов толстой кишки. Исследование уровня холинэстеразы сыворотки крови выявило повышение его величины у детей с хроническими колостазми в среднем до $9467,2 \pm 129,9$ Ед/л, против $8777,9 \pm 139,2$ Ед/л ($p < 0,05$) у детей в группе контроля.

Ключевые слова: дети, хронический колостаз, уровень холинэстеразы.

Konoplytsky V.S., Lykijanec O.A., Nesterenko S.G.

RATIONALE FOR METHODS OF DIAGNOSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC COLOSTASIS

Summary. The results of a survey of 255 children with chronic colostasis on a clinical basis of the Department of Pediatric Surgery Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov. Among the children surveyed in 71,76% dominated by children of preschool and school age from 3 to 12 years. It was determined that 88,67% of patients with chronic colostasis observed abnormal mobility distal colon. The study of blood serum cholinesterase levels showed an increase of its value in children with chronic colostasis to an average of $9467,2 \pm 129,9$ U/l against $8777,9 \pm 139,2$ U/l ($p < 0,05$) in children in the group control.

Key words: children, chronic colostasis, uriven cholinesterase.

Стаття надійшла до редакції 22.09.2014р.

Коноплицкий Виктор Сергійович - д. мед. н., доцент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 766-82-38; konoplytsky@mail.ru

© Суходоля А. І., Назарчук С. А.

УДК: 616.34-001.089.843:599.731.1-035.51

Суходоля А. І., Назарчук С. А.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018)

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДЕЕПІТЕЛІЗОВАНИХ КРІОЛІОФІЛІЗОВАНИХ КСЕНОДЕРМОІМПЛАНТАТІВ НА РЕГЕНЕРАЦІЮ ЗОНИ КИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ

Резюме. В роботі наведені результати гістологічних, морфометричних, гістохімічних, механічних змін стінки кишечника при застосуванні деепітелізованого кріоліофілізованого ксенодермоімплантата в експерименті. Обґрунтована доцільність

застосування деєпідермізованого кріоліофілізованого ксенодермоімплантата для профілактики неспроможності кишечних швів та анастомозів при хірургічних втручаннях на кишечнику.

Ключові слова: ксенодермоімплантат, кишечник, шви, анастомози.

Вступ

Більшість післяопераційних перитонітів, абсцесів черевної порожнини, кишечних нориць, а також пов'язаних ускладнень із релапаротоміями та летальних наслідків, обумовлені, у першу чергу, неспроможністю швів [Гощинський, 1998; Єгієв, 2002].

Поява нових шовних матеріалів направленої фармакологічної дії, антибактеріальної, апаратного шва; цитотоксичною; метаболічною (янтарна кислота, мексидол) з інкорпорованими факторами росту та іншими цитокінами; з інкорпорованими ембріональними стовбуровими клітинами, потужних антибактеріальних засобів та однорядного прецизионного кишечного шва дозволили зменшити частоту неспроможності швів у плановій та ургентній абдомінальній хірургії [Псарас, 2000; Нагайчук, 2007].

В останні роки з'явився новий, перспективний (регенеративний) напрямок для розв'язання цієї проблеми - використання біологічних стимуляторів та біологічних адгезивів (колагенова плівка, фібриновий клей, фібрин-колагенові пластини). Це дозволяє одночасно вирішувати питання механічної міцності, біологічної герметичності кишечних швів і ініціювати повноцінне та структурне відновлення ділянки, що з'єднується. Тому створення оптимальних умов для загоєння кишечних швів та анастомозів - основний резерв для покращення результатів оперативних втручань у хірургічній гастроентерології [Буянов и др., 1999; Кечеруков и др., 2005].

Мета - вивчити вплив деєпідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів на регенерацію зони кишкових анастомозів при хірургічних втручаннях на кишечнику.

Матеріали та методи

Експериментальну частину дослідження провели на статевозрілих білих щурах лінії "Wistar" обох статей (n=100; середня маса 250 г), згідно методичних підходів в експериментальній хірургії та Гельсінського гуманного поводження з експериментальними тваринами. Оперативні втручання проводили під загальним знеболенням (каліпсол - 2 мг/кг та інсуфляція ефіру). Евтаназію тварин здійснювали згідно етичних стандартів та діючих рекомендацій на 1, 3, 7, 14, 24, 30 добу.

Для виявлення особливостей регенераторних процесів в зоні сформованого кишечного шва тварин поділяли на групи: контрольна (n=24), в якій був сформований однорядний вузловий кишечний шов; основна (n=30), в якій сформований кишечний шов, укріплений клаптом ліофілізованим ксенодермоімплантатом. Тваринам основної групи на серозну оболонку кишки здійснювали аплікацію клаптя деєпідермізованого кріоліофілізованого ксенодермоімплантата, який попередньо витримували у стерильному розчині хлориду на-

трію 0,9 % (5 хв) для покращення його еластичності. Викроєну смужку ксенотрансплантата рівномірно притискали до зони сформованих швів та фіксували до поверхні кишки за кути та середину серозно-серозними вузловими швами атравматичним шовним матеріалом 6,0 таким чином, щоб вона закривала лінію кишечного шва та ділянку кишки (0,5 см від лінії по ширині та довжині); кишечну рану зашивали однорядним вузловим інвертованим швом.

Стан зони кишечного шва вивчали за допомогою гістологічних, гістохімічних, морфометричних методів та методу пневмопресії з використанням стандартних методик і рекомендацій [Буянов и др., 1999; Дужий та ін., 2009].

Результати. Обговорення

В результаті проведеного доклінічного дослідження на 3 добу встановлено, що деєпідермізовані кріоліофілізовані ксенодермоімплантати були щільно фіксовані в ділянці імплантації до стінки кишки, на них спостерігали рихлі злуки, які легко знімались. В контролі спостерігали незначну кількість серозного випоту в черевній порожнині, набряк кишечнику, ділянки крововиливів у великий сальник. В ділянці кишечного шва визначали рихлий злуковий процес із сальником та петлями кишок. Лінія шва була покрита згустками крові.

При гістологічному дослідженні встановлено, що в основній групі запальний компонент складав більше ніж 2/3 всієї площі та не містив залоз. В слизовій оболонці стінки кишки встановлено зміну ексудативних процесів на альтеративні, які корелювали з судинними порушеннями. В основній групі на 3 добу спостерігали вазотропну дію у вигляді деструкції мікросудин; ознаки сладж-синдрому (рис. 1а).

В контролі в ділянці кишечного шва спостерігали рихлий злуковий процес із втягненням сальника, петель тонкого кишечнику, набряк слизової оболонки, гіперемію в ділянці швів; більш виражені пошкодження ендотелію, підвищення проникності гемато-ентероцитарного бар'єру і діapedезні мікрокрововиливи (3 доба). Гістологічно відмічали вузьку ділянку некрозу, обмежену лейкоцитарним валом, запальною інфільтрацією навколо місця зшивання тканин із залученням м'язового та серозного шарів кишки (рис. 1б).

Через 7 дб після операції візуально в основній групі тварин злуковий процес в ділянці імплантації трансплантата був незначно виражений. Місцями зустрічали рихлі плоскі злуки, які легко роз'єднувались. Трансплантат еластичний, щільно фіксований до поверхні кишки. При огляді з боку слизової оболонки тканинний валик не визначали. В зоні кишечних швів основної групи відмічали значне підвищення щільності лімфоплазма-

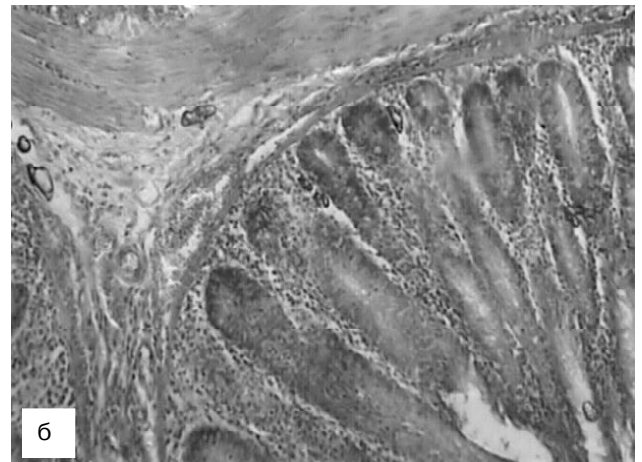
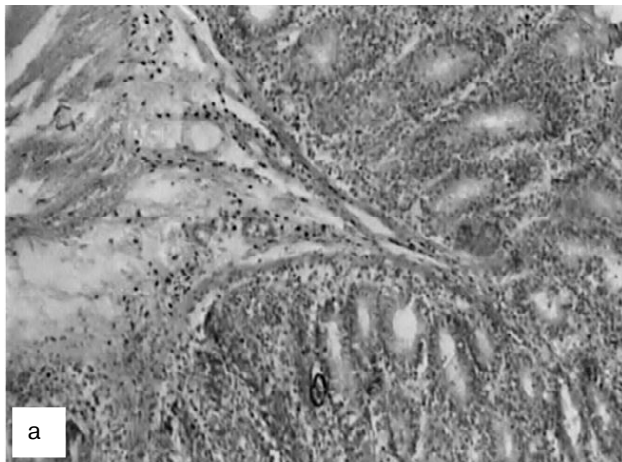


Рис 1. 3 доба а) запальна реакція з підвищенням проникності капілярів, ексудацією плазми, міграцією клітин крові у поза судинний простір (основна група); б) морфологічна структура крипт слизової оболонки тонкої кишки (контроль). Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення X 200.

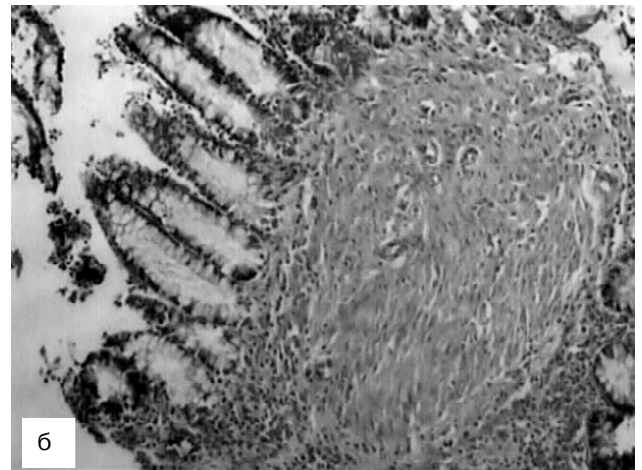


Рис. 2. 7 доба а) збільшення кількості бокаловидних клітин у ворсинках кишки; келихоподібні клітини розширені, містять велику кількість гранул секрету (основна група); б) потовщення слизової оболонки тонкої кишки (контроль). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення X 200.

тичного інфільтрату у власній пластинці слизової оболонки; збільшення числа клітин Панета в основі крипт, їх міграцію в верхні відділи; виражені зміни епітелію ворсин (збільшення кількості розширених келихоподібних клітин та клітин з великим вмістом гранул секрету. В стінці кишки запалення найбільше виражене в м'язовому, серозному шарах. Лейкоцитарна інфільтрація зменшувалась по мірі віддалення від зони швів, переходила в товстий шар грануляційної тканини, яка пронизаний великою кількістю дрібних кровоносних судин (рис. 2а).

В той час як у тварин контролю в ділянці кишкового шва спостерігали виражене утворення злук з петлями тонкого кишечника, сальником; конгломерати з тонкого кишечника та сальника; вогнища гнійного запалення з вмістом фібрину, набухання слизової оболонки в ділянці швів, ділянки грануляційної тканини, пронизані чисельними кровоносними судинами. (7 доба; рис.2 б).

В основній групі через 14 днів після операції на ок-

ремих ділянках трансплантата, що закривали шви, відмічали смужки білої сполучної тканини, інтимно з ним спаяні, які легко знімалися. На мікропрепаратах біля анастомозів відмічали трансформацію грануляційної тканини, формування молодих колагенових волокон та великої кількості тонкостінних кровоносних судин. В контрольних тварин експерименту в ділянці кишкового шва спостерігаються злуки, які деформували кишку (14 доба). Гістологічно в ділянці анастомозу виявили скопичення великої кількості епітеліоїдних клітин, фібробластів та фіброцитів, ніжні колагенові волокна між клітинними елементами; лімфоцитарну та сегментоядерну інфільтрацію; набряк підслизової, м'язової та серозної оболонок; маніфестацію васкуліту та периваскуліту.

Через три тижні в основній групі тварин відмічали наявність сформованої сполучної тканини; набухання деепідермізованого кріоліофілізованого ксенодермоїмплатата та його фрагментацію; явища регенерації

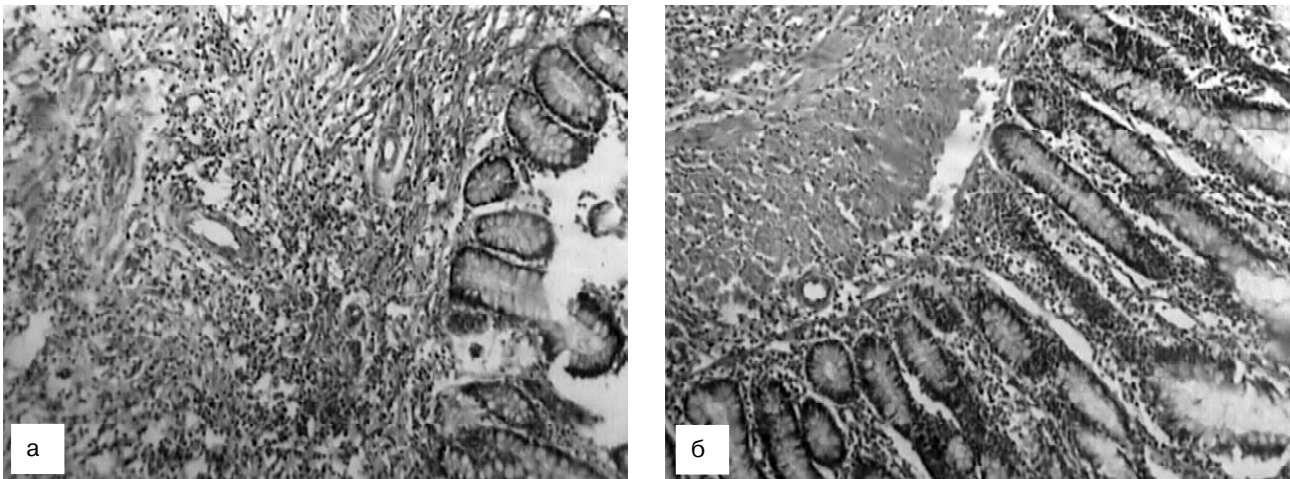


Рис. 3. Основна група. а) регенерація крипт (21 доба); б) відновлення ворсинок слизової оболонки (30 доба). Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення X 200.

слизової оболонки (рис. 3а).

На 30 добу експерименту спостерігали повну деструкцію ксенодермоімплантатів або значне їх витончення; епітелізацію ділянки анастомозу; формування зрілої сполучної тканини в результаті регенерації. В ділянці шва ворсинки слизової кишки мали звичайну висоту, вкриті циліндричним епітелієм з бокаловидними клітинами (рис. 3.б).

У контролі через 21 добу після початку експерименту мікроскопічна картина свідчила про довготривалий процес дозрівання грануляційної тканини, в якій зустрічали гігантські клітини "чужерідних тіл"; ентоцити з багаточисельними типовими мітозами, зменшення явищ васкуліту, а через 30 діб гістологічна картина

свідчила про подальше загоєння рани.

Проведене комплексне морфометричне дослідження стінки тонкої кишки в зоні сформованих швів, герметизованих та укріплених деєпідермізованими кріоліофілізованими ксенодермоімплантатами показало, що в основній групі експериментальних тварин змінюються всі структури тонкої кишки (табл. 1).

В основній групі експериментальних тварин змінюються всі структури тонкої кишки. При цьому найбільш виражені структурно-функціональні зміни у стінці тонкої кишки настають до 7 дня від оперативного втручання. В подальшому, структура тонкої кишки відновлюється і до 25 дня приходить до нормальних показників.

Таблиця 1. Морфометрична характеристика стінки порожньої кишки дослідних тварин (M±m).

Показник	Групи спостережень			
	Контрольна	7 доба	15 доба	25 доба
Товщина слизової оболонки, мкм	372,60±7,20	432,90±10,20**	389,40±6,90	374,50±6,90
Товщина підслизової оболонки, мкм	28,90±0,75	34,20±0,84**	31,20±0,81*	29,90±0,72
Товщина м'язової оболонки, мкм	86,50±2,40	97,10±2,40**	89,90±2,70	87,20±2,70
Товщина серозної оболонки, мкм	5,90±0,09	6,50±0,09**	6,10±0,12	5,95±0,12
Підслизово-слизовий індекс	0,077±0,019	0,079±0,019	0,080±0,024	0,078±0,021
Підслизово-м'язовий індекс	0,334±0,081	0,352±0,090	0,347±0,081	0,338±0,084
Довжина ворсинок, мкм	210,6±4,5	191,20±4,2*	202,1±4,5	208,9±4,8
Ширина ворсинок, мкм	54,7±1,2	61,8±1,5***	57,90±1,50	55,1±1,8
Глибина крипт, мкм	101,6±2,1	127,6±3,3***	109,7±3,0*	102,3±2,4
Ширина крипт, мкм	27,20±0,54	31,20±0,57**	28,00±0,54	27,40±0,57
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	12,90±0,18	14,10±0,21**	13,20±0,18	13,10±0,21
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	3,80±0,09	4,78±0,12**	3,90±0,09	3,91±0,12
Ядерно-цитоплазматичне відношення	0,087±0,004	0,115±0,003**	0,083±0,006	0,089±0,006
Відносний об'єм уражених епітеліоцитів	2,10±0,03	36,70±0,90***	12,50±0,03***	2,20±0,06

Примітка: зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001).

Таблиця 2. Особливості локальних імунних реакцій у порожнистій кишці дослідних тварин (M±m).

Показник	Групи спостережень			
	Контрольна	7 доба	15 доба	25 доба
Плазматичні клітини з Ig A	240,60±4,50	368,9±9,3***	283,70±4,8**	250,5±5,1
Плазматичні клітини з Ig M	115,80±2,70	310,8±8,1***	173,7±3,0***	120,3±4,2
Плазматичні клітини з Ig G	59,9±1,80	191,7±4,8***	77,7±2,1**	64,20±2,40
Плазматичні клітини з Ig E	19,20±0,18	60,3±1,5***	24,9±0,21**	20,30±0,51*
SIg A, г/л	0,710±0,015	0,920±0,024***	0,795±0,018*	0,725±0,024
Щільність клітин у слизовій оболонці порожньої кишки	8760±105,0	19272±450,6***	13140,0±330,9*	8890,0±117,0

Примітка: зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних (* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001).

В умовах змодельованого експерименту встановлено виражену реакцію слизової оболонки порожньої кишки на ліофілізований ксенодермотрансплантат, про що свідчать досліджувані імунологічні показники (табл. 2).

Локальні імунні реакції у слизовій оболонці порожньої кишки суттєво змінювались на 7 добу порівняно з контрольними спостереженнями. Нерівномірне та диспропорційне зростання щільності плазматичних клітин з IgA, M, G, E, підвищення щільності плазмоцитів з IgE, збільшення концентрації секреторного імуноглобуліну A свідчило про напруженість та нестабільність локальних імунних реакцій. Відмічали суттєве зменшення інтенсивності локальних імунних реакцій на 15 добу та нормалізацію на 25 добу.

Оцінка впливу деєпідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів на механічну міцність кишечних швів методом пневмопресії показали, що у тварин контролю критичний тиск після операції у просвіті відрізка кишки зі швом складав 40±2мм.рт.ст. (1 доба), 45±2мм.рт.ст. (2 доба), 100±5мм.рт.ст. (5 доба), 146±6 мм.рт.ст. (9 доба) (p<0,05). У тварин основної групи критичний тиск у просвіті кишки був значно вищим та склав на першу добу - 100±8 мм.рт.ст., 2 добу - 115±7

мм.рт.ст., 5 добу - 178±6 мм.рт.ст. та 9 добу - 205±9 мм.рт.ст. (p<0,05).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування деєпідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів під час формування кишечного шва створює оптимальні умови для загоєння кишкової рани, наближає цей процес до первинного натягу; підвищує фізичну міцність кишкових швів на 5 добу та 9 добу після операції відповідно у 1,78 та 1,4 рази, забезпечує їх біологічну герметичність.

Імплантовані на поверхню кишки ліофілізовані ксенодермоімплантати попереджують розвиток злукового процесу в ділянці кишечного шва, їх повна біодеструкція настає в терміні повного формування рубця в зоні сформованого кишечного шва (30 днів), що є засобом профілактики післяопераційної злукової непрохідності.

Деєпідермізовані кріоліофілізовані ксенодермоімплантати здатні стимулювати тканий імунний процес, про що вказує збільшення імуноглобулінів і таким чином сприяти регенераторному процесу в зоні сформованого кишечного шва.

Список літератури

- Буянов В.М. Означенні подслизистого слоя при сшивании органов желудочно-кишечного тракта / В.М. Буянов, В.И. Егоров, И.В. Счастливцев // *Анналы хирургии*. - 1999. - № 4. - С. 28-33.
- Гоцинський В.Б. Антимікробні розсмоктувальні полімерні матеріали в плановій та ургентній абдомінальній хірургії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук.: спец. 14.01.03 "Хірургія" / В.Б. Гоцинський. - Київ. - 1998. - 22 с.
- Дужий І.Д. Результати хірургічного лікування хворих на коло ректальний рак, ускладнений гострою непрохідністю кишечника / І.Д. Дужий, В.П. Шевченко, Г.Л. Пятикоп // *Харківська хірургічна школа*. - 2009. - № 2.2 (34). - С. 29-31.
- Єгієв В.Н. Однорядний безперервний шов анастомозів в абдомінальній хірургії / В.Н. Єгієв. - М.: Медпрактика, 2002. - 100 с.
- Кечеруков А.И. Способ формирования компрессионного терминального толстокишечного анастомоза / А. И. Кечеруков, И. А. Чернов, В. Э. Гюнтер // *Хирургия*. - 2005. - № 11. - С. 21-23.
- Нагайчук В.І. Роль раннього оперативного лікування з використанням біоактивних ксенодермотрансплантатів у профілактиці рубців у хворих з поверхневими опіками / В.І. Нагайчук // *Вісник наукових досліджень*. - 2007. - № 2. - С. 69-71.
- Псарас Г. Г. Профілактика несостоятельности швов анастомоза при хирургическом лечении осложненного рака толстой кишки / Г. Г. Псарас // *Клін. хірургія*. - 2000. - № 11. - С. 15-18.

Суходоля А. І., Назарчук С. А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЭЭПИДЕРМИЗИРОВАННЫХ КСЕНОДЕРМОИМПЛАНТАТОВ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ЗОНЫ КИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Резюме. В работе приведены результаты гистологических, морфометрических, гистохимических, механических изменений стенки кишечника при использовании дээпидермизованного криолиофилизированного ксенодермоимплантата в экс-

перименте. Обоснована целесообразность применения дзэпидермизированного криолиофилизированного ксенодермоимплантата для профилактики несостоятельности кишечных швов и анастомозов при хирургических вмешательствах на кишечнике.

Ключевые слова: ксенодермоимплантат, кишечник, швы, анастомозы.

Suhodolya A. I., Nazarchuk S. A.

STUDY OF THE INFLUENCE OF DISEPIDERMIC XENODERMOIMPLANTS ON INTESTINAL ANASTOMOSIS ZONE REGENERATION

Summary. In the article there were presented the results of histological, morphometric, histochemical, mechanical changes of intestine, when disepidermic cryolyophilized xenodermoimplants were used experimentally. The advisability of the use of disepidermic cryolyophilized xenodermoimplants for prophylaxis of failure of intestinal sutures and anastomosis in intestine surgery was substantiated.

Key words: xenodermoimplant, intestine, suture, anastomosis.

Стаття надійшла до редакції 6.10.2014р.

Суходоля Анатолій Іванович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; suhodolya@com.ua

Назарчук Сергій Адамович - лікар-онколог відділення абдомінальної хірургії Хмельницького обласного онкологічного диспансеру; n-chuk@ukr.net

© Шкільняк Л.І.

УДК: 616-073.7:616.724

Шкільняк Л.І.

Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАСОНОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА

Резюме. В статті висвітлено результати ультразвукового дослідження скронево-нижньощелепного суглобу, що дає можливість зробити висновок про наявність або відсутність дегенеративних чи запальних змін в суглобі.

Ключові слова: ультрасонографія, ультразвукове дослідження, скронево-нижньощелепний суглоб.

Вступ

Скронево-нижньощелепний суглоб (СНЩС) займає особливе місце серед всіх кісткових з'єднань організму. Так, СНЩС є одним з тих суглобів, які зазнають постійне значне механічне навантаження.

Більшість захворювань СНЩС обумовлено патологічними процесами, пов'язаними з ураженням переважно суглобового диска і внутрішньо-суглобових зв'язок [Семкин и др., 2010]. Окрім розповсюдженості захворювань потрібно відзначити той факт, що патологія СНЩС призводить до значного зниження якості життя пацієнтів. Так, страждають такі важливі функції, як жувальна і розмовна. Крім того, захворювання даного суглоба супроводжуються стійкими лицевими болями.

Важливу роль в оцінці стану СНЩС відіграють променеві методи дослідження. Кожен з цих методів вирішує певні завдання. Традиційна рентгенографія, лінійна томографія та ортопантомографія, що широко застосовуються в повсякденній практиці, дозволяють отримати певні уявлення про стан кісткових структур, що формують СНЩС, рентгенівської суглобової щілини, внутрішньо-суглобових поверхонь [Павлова и др., 2011]. Рентгенівська комп'ютерна томографія дозволяє отримувати зображення СНЩС в різних площинах, що робить візуалізацію кісткових елементів суглоба більш детальною. Стан не кісткових структур за допомогою цих методів визначити не можливо. Для візуалізації суглобового диска використовують рентгенологі-

чне дослідження із штучним контрастуванням - артрографія. Однак дана методика є технічно складною, і навіть у разі точного професійного виконання досвідченим фахівцем є досить травматичною і нефізіологічною щодо зв'язкового апарату і капсули суглоба.

Не можна не відзначити, що всі рентгенологічні методи дослідження СНЩС несуть ризик впливу іонізуючого випромінювання на пацієнта. З появою та впровадженням в повсякденну клінічну практику нового сучасного високоінформативного і безпечного для пацієнта методу візуалізації - МРТ - відбулися революційні зміни можливостей променевої діагностики в артрології. Однак недоліками цього методу дослідження є: мала кількість подібної апаратури, мала пропускна здатність, висока вартість апаратного забезпечення. Існують і протипоказання до виконання МРТ, пов'язані з шкідливим впливом магнітного поля і радіоімпульсів на деякі пристрої (кардіостимулятори). Не рекомендується виконувати МРТ при наявності в організмі пацієнта металевих імплантатів, клем, сторонніх тіл [Квірінг, 2008]. Оскільки більшість МР-томографів являють собою замкнутий простір (тунель магніту), виконання дослідження у пацієнтів з клаустрофобією вкрай ускладнене або неможливе. Крім того, одним з недоліків МРТ є тривалий час дослідження (залежно від програмного забезпечення томографа від 30 хвилин до 1 години). МРТ не дає можливості оцінити одночасно функцію

суглоба і його структуру.

Основний обсяг діагностичної інформації як і раніше доводиться отримувати за допомогою або малоінформативних безконтрастних, або інвазивних контрастних рентгенологічних методів. На перших етапах проводяться широкодоступні і малоінвазивні методики дослідження, а на більш високих рівнях складні і дорогі, так як рентгенографія вже не може залишатися єдиним методом обстеження хворих з патологією СНЩС на первинному діагностичному етапі. Так само як і в більшості галузей медицини, вона все більше поступається місцем малозатратній, безпечній та високоефективній ультрасонографії - доступній в широкій мережі лікувальних установ методиці, для якої характерні відсутність променевого навантаження, здійснення дослідження в режимі реального часу в поєднанні з високою інформативністю.

В останні роки УЗД опорно-рухової системи стало загально визнаним і клінічно значущим методом діагностичної візуалізації [Макеєв та ін., 2013].

Зміни внутрішньосуглобових та навколосуглобових м'яких тканин, характерні для запальних захворювань суглобів, при УЗД можуть бути виявлені значно раніше, ніж при фізикальному або рентгенологічному дослідженні. Можливості артросонографії: виявлення ексудативного або проліферативного синовііту суглобів; виявлення синовіальних кіст; раннє виявлення ерозивних дефектів кісткової і суглобової поверхні; виявлення дегенеративних змін суглобів і м'яких тканин, зокрема, крайових остеофітів, бурситу, навколосуглобової оссифікації і пошкоджень капсульно-зв'язкового апарату.

Частота і варіабельність клініко-морфологічних порушень СНЩС визначає актуальність дослідження.

Мета дослідження - вивчення можливостей ультразвукової візуалізації елементів СНЩС. Одним із основних завдань було визначення амплітуди руху голівки нижньої щелепи (АРГ).

Матеріали та методи

Функціональне обстеження СНЩС було проведено у 10 пацієнтів з дисфункцією суглобів різної етіології та для порівняння, у 10 пацієнтів без клінічних ознак патології СНЩС: середній вік пацієнтів складав 30 років. Сонографію виконували за допомогою ультразвукового сканера Toshiba Xario XG з лінійним датчиком частотою 5-14 МГц. Функціональне дослідження у пацієнтів із патологією проводилися в комплексі з клінічними та променевими методами (ортопантомографія, КТ, МРТ).

Ультразвукове сканування виконували наступним чином: учасник дослідження лежав на спині та сидів у стані звичної оклюзії, повернувши голову в бік, протилежний до обстежуваного.

УЗД (апарат "Toshiba Xario XG") проводили в м'язово-скелетному режимі. При УЗД скануванні СНЩС

лінійний датчик розташовували трансверзально в білявушно-жувальній ділянці в проекції виличної кістки безпосередньо над суглобом максимально наближено до слухового проходу під кутом 38-42° (датчик 42 мм з робочою частотою 14 МГц, максимальна глибина ехолокації 20-25 мм з урахуванням типологічних особливостей будови суглоба). При УЗД проводили візуалізацію положення суглобового відростка СНЩС при закритому, напіввідкритому і закритому роті (фотореєстрація) і ехолокацію екскурсії суглобового відростка СНЩС в інтерактивному режимі при зворотно-поступальних і трансверзальних рухах нижньої щелепи (відеореєстрація).

Для отримання найбільш достовірних даних при визначенні АРГ функціональну пробу виконували декілька разів. Під час дослідження проводили горизонтальне сканування, де оцінювали: 1. Верхньолатеральний відділ голівки нижньої щелепи (НЩ). 2. Латеральний фрагмент капсули суглоба. 3. Наявність суглобової рідини. 4. Капсульно-виростковий простір (КВП). 5. Латеральний фрагмент суглобового диска та його положення. 6. Акустичну тінь від кісткової тканини суглобового горбка. 7. Латеральний крилоподібний м'яз (верхню та нижню голівки). 8. Жувальний м'яз (поверхню та глибину частини). 9. Навколосуглобові м'які тканини.

Результати. Обговорення

При горизонтальному скануванні візуалізації доступний тільки верхньолатеральний відділ голівки НЩ. Сонографічно візуалізуються субхондральна кісткова тканина голівки та волокнистий хрящ - субхондрально-хрящовий комплекс (СХК). При ультрасонографії СХК візуалізували гіперехогенну безперервну структуру з рівними чіткими контурами, рівномірну за товщиною. Зображення СХК відповідає формі голівки НЩ.

Товщину СХК вимірювали в найопуклішій частині гіперехогенної смуги, товщина якої коливалася від 0,35 до 0,82 мм. Отже, оцінка стану СХК голівки НЩ дозволить підтверджувати чи заперечувати зміни в субхондральній кістковій тканині.

Латеральний фрагмент капсули суглоба візуалізували вище від поверхні голівки НЩ та визначали як безперервну опуклу однорідну смугу підвищеної ехогенності, з чіткими рівними контурами. Товщина капсули в найопуклішій її частині коливалася 0,40-1,13 мм. Візуалізації латерального фрагмента капсули досягли у 100% спостережень. Латеральний фрагмент суглобового диска візуалізували як гіпоехогенну структуру між суглобовою капсулою та СХК голівки НЩ у всіх обстежених. Диск мав напів-овальну чи напів-округлу форми із симетричними або асиметричними полюсами. Розміри латерального фрагмента диска коливалися від 0,7 до 1,8 мм. Позицію диска оцінювали відносно верхньолатерального відділу голівки НЩ. Для цього визначали верхню точку на верхньолатеральній поверхні голівки НЩ та умовний центр голівки НЩ. Ці точки з'єдну-

вали лінією, яку умовно продовжували до латерально-го фрагмента капсули суглоба. Відносно цієї лінії визначали положення суглобового диска. У більшості випадків частина диска, що візуалізується, ділилася у співвідношенні 2:1 (2/3 диска визначалися допереду від умовної лінії, 1/3 диска - позаду від умовної лінії), у 2 випадках диск заднім полюсом контактував з умовною лінією. Оцінювали розміри суглобового диска при стиснутих зубах.

Візуалізація акустичної тіні від суглобового горбка - необхідний етап сонографічного обстеження СНЩС. Важливо оцінити положення голівки НЩ та диска відносно суглобового горбка.

Латеральний крилоподібний м'яз (ЛКМ) складається з двох голівок - верхньої та нижньої, що візуалізуються до переду від суглобової голівки НЩ і суглобового горбка та позаду від жувального м'яза. Оцінка ЛКМ дуже важлива, адже зміни його тонузу призводять до порушення функції СНЩС. Верхня голівка ЛКМ кріпиться до переднього відділу диска та до капсули суглоба, а нижня - до шийки суглобового відростка НЩ. Зони прикріплення обох голівок ЛКМ у здорових осіб візуалізували у 100% випадків. Вертикальний розмір ЛКМ оцінювали в місці його максимальної величини при закритому роті; у групі обстежених він коливався від 11,4 до 14,6 мм.

Також важлива оцінка жувального м'яза, який не є складовою анатомічної будови СНЩС, однак бере участь у їх функціонуванні. Жувальний м'яз (поверхнева та глибока частини) візуалізували допереду від суглобової голівки НЩ і тіні суглобового горбка та частково під фрагментом привушної слинної залози. Косий вертикальний розмір жувального м'яза в обстежених добровольців коливався від 8,4 мм до 11,6 мм.

Під час виконання функціональної проби було встановлено амплітуду руху голівки НЩ при відкриванні рота, та синхронність руху голівки НЩ вперед разом з диском і положення голівки НЩ стосовно горбка при максимально відкритому роті. Амплітуда руху голівки НЩ коливалася в діапазоні 6,8-16,7 мм. Причому при амплітуді більше 16 мм голівку НЩ завжди визначали за тінню горбка з обох боків: цю ситуацію ми пояснили як фізіологічну гіпермобільність обох СНЩС.

Ультразвукова візуалізація при дисфункції СНЩС із запальними змінами. У процесі збору скарг і з'ясування анамнезу, а також при клінічному огляді у пацієнтів цієї групи відзначалися такі симптоми, болі в проекції суглоба при навантаженні, болі при пальпації в ділянці суглобів, болі з різною іррадіацією, обмеження відкривання рота, клацання в суглобі.

При порівнянні даних, отриманих при дослідженні групи клінічно здорових людей, з результатами обстеження групи пацієнтів з клінічними, а також з підтвердженими на МРТ даними запального процесу в суглобах, виділені основні ультразвукові симптоми, характерні для запального процесу в СНЩС ($p < 0,05$):

1. Збільшення розмірів капсульно-виросткового

простору: попереду латеральну $2,45 \pm 0,40$ мм; латеральну $2,91 \pm 0,73$ мм; позаду латеральну $2,45 \pm 0,95$ мм.

2 Збільшення заднього капсульного простору до $2,77 \pm 0,86$ мм

3 Збільшення товщини капсули суглоба, попереду латеральний фрагмент $1,92 \pm 0,19$ мм, латеральний фрагмент $2,01 \pm 0,27$ мм; позаду латеральний фрагмент $2,38 \pm 0,55$ мм. Капсула була гіпоехогенною або ізоехогенною. Структура її була однорідною або неоднорідною за рахунок гіпоехогенних компонентів.

4. Збільшення довжини і ширини біламінарної зони, довжина $6,03 \pm 0,80$ мм, ширина $1,65 \pm 0,72$ мм. Ехогенності біламінарної зони була дещо нижчою, ніж у контрольній групі.

5. Збільшення розмірів суглобового диска попереду латерального фрагмента $1,97 \pm 0,40$ мм; середньо латерального фрагмента $1,75 \pm 0,49$ мм; позаду латерального фрагмента $1,9 \pm 0,43$ мм.

Суглобовий диск мав ехогенність нижче, ніж у контрольній групі. Структура диска була неоднорідною в декількох випадках за рахунок включень різної форми і ехогенності. Контури суглобового диска місцями були нечіткі.

6. Нерівність відбитого ехосигналу від СХК та збільшення його товщини до $0,95 \pm 0,33$ мм. Зниження ехогенності м'яких тканин, що оточують суглоб.

За даними УЗД проведена кореляція щодо певного положення та екскурсії суглобової головки СНЩС, клініко-функціональних показників, зокрема, наявності суглобових звуків (суглобової шум, хрест, клацання), ступеня відкривання рота і напруги жувальної мускулатури, морфологічними і кістковими змінами суглоба (КТ) і положенням суглобового диска (МРТ). Результати УЗД дозволяють судити про розміри суглобової щілини і локалізації "замкових" положень при русі суглобової головки СНЩС.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Доцільність використання даного функціонального методу обумовлена наступним: 1) дозволяє візуалізувати траєкторію руху суглобової головки СНЩС в реальному часі (фото- і відеореєстрація) і судити про наявність інтракапсулярного випоту; 2) підвищити якість діагностики патології СНЩС при зіставленні з результатами клінічних, лабораторно-інструментальних та променевих методів діагностики; 3) фіксувати, архівувати і актуалізувати комп'ютерні дані і проводити динамічний моніторинг на етапах лікування з оцінкою його ефективності; 4) дає можливість виключити радіаційне навантаження на пацієнта і медичний персонал.

З допомогою даного функціонального дослідження можна провести додаткову верифікацію ступеня вираженості клініко-морфофункціональних порушень СНЩС і визначення раціональної тактики лікування.

Список літератури

- Квиринг М.Є. Возможности ультразвунографии в оценке мягкотканых структур височно-нижнечелюстного сустава : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / М.Є. Квиринг. - Челябинск, 2008. - 23 с.
- Макеев В. Ф. Ультрасонография скронево-нижнощелепного суглоба. Перший досвід візуалізації в Україні / В. Ф. Макеев, А. Р. Кучер, Ю. О. Риберт, О. О. Жизномирська // Новини стоматології. - 2013. - № 2. - С. 62-66.
- Павлова В. Н. Сустав : морфология, клиника, диагностика, лечение / В. Н. Павлова, Г. Г. Шостак, Л. И. Слуцкий. - М. : Мед. Информ. Агентство, 2011. - 552 с.
- Семкин В.А. Патология височно-нижнечелюстных суставов / В.А. Семкин, Н.А. Рабухина, С.И. Волков. - М. - Практическая медицина, 2010. - 167 с.

Шкільняк Л.И.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Резюме. В статье отражены результаты ультразвукового исследования височно-нижнечелюстного сустава, что позволяет сделать вывод о наличии или отсутствии дегенеративных или воспалительных изменений в суставе.

Ключевые слова: ультрасонография, ультразвуковое исследование, височно-нижнечелюстной сустав.

Shkilnyak L.I.

POSSIBILITIES OF ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISEASES

Summary: The article deals with the results of ultrasound examination of the temporomandibular joint, which gives the possibility to conclude the presence or absence of degenerative or inflammatory changes in the joint.

Key words: ultrasonography, ultrasound examination, temporomandibular joint.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2014 р.

Шкільняк Людмила Іванівна - доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; moyasakura110@rambler.ru

© Лисунець О.В.

УДК: 616.45:614.253.1

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)

АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Резюме. В статті наведені клініко-анамнестичні особливості перебігу адреногенітального синдрому у недоношеного новонародженого в терміні гестації 32-33 тижні. Визначені значущі клінічні детермінанти, на підставі яких можна провести диференційно-діагностичний пошук щодо перебігу постнатальної адаптації. Запропонований алгоритм діагностики адреногенітального синдрому у недоношених дітей з ТГ 32 тижні на етапі первинної медико-санітарної допомоги.

Ключові слова: адреногенітальний синдром, недоношені новонароджені, сімейний лікар, клінічне мислення.

Вступ

На сучасному етапі розвитку медичної галузі первинна ланка медико-санітарної допомоги має на меті забезпечити профілактику, диференційно-діагностичний пошук, лікування і лікарський супровід пацієнтів різних вікових категорій. Звичайно, новонароджені та діти грудного періоду дитячого віку посідають особливе місце в практичній діяльності сімейного лікаря, оскільки мова іде, з одного боку, про формування та розбудову довірчих відносин між лікарем та його пацієнтами, а саме: сім'єю, а з іншого боку, здоровий старт - це запорука успіху та досягнення фізичного, психоемоційного благополуччя в майбутньому. Період новонародженості, завдячуючи функціональній недосконалої та нестійкості рівноваги органів і систем, має унікальні характеристики, що асоціюються у немовлят із розвитком великої кількості станів, котрі вимагають диференціації між фізіологією і патологією періоду новонародженості та вибору тактики спостереження, а також визначає багато в чому стан здоров'я, росту і розвитку у майбутньому [Шаба-лов, 2006; Шунько, Костюк, 2013]. Разом з тим, завдяки

широкому впровадженню сучасних перинатальних технологій, регіоналізації акушерсько-гінекологічної допомоги, та реалізації програми "Нове життя - нова якість охорони материнства та дитинства", міжгалузевим та міжсекторальним принципам організації надання медичної допомоги матерям і дітям вдалося не лише забезпечити контрольовані демографічні детермінанти, а і досягнути народжуваності близько півмільйона дітей [Знаменська, 2003; Бельская, Зайцева, 2011; Український медичний часопис, 2013].

Актуальною залишається проблема організації медичної допомоги недоношеним новонародженим та дітям із супутньою перинатальною патологією із груп ризику, оскільки маніфестація патологічного стану не завжди може бути вчасно запідозрена і вірно трактована [Шунько, 2002; Пясецька, Шевцова, 2003].

Мета роботи на підставі аналізу клінічного випадку розробити алгоритм диференціально-діагностичного пошуку щодо вродженої гіперплазії кори наднирників у недоношених дітей з ТГ 32 тижні.

Матеріали та методи

Вроджена гіперплазія кори наднирників (адреногенітальний синдром (АГС)) - група спадкових захворювань, що зумовлена ферментативними порушеннями адреналового стероїдогенезу. Основою захворювання є спадковий дефект ферментів, які забезпечують стероїдогенез. Тип успадкування ферментних дефектів - аутосомно-рецесивний. Однак у 90-95% випадків мова йде про недостатність 21-гідроксилази.

В основі патогенезу АГС лежать прямі і зворотні зв'язки регуляції функціонування нейроендокринної системи. Оскільки недостатність 21-гідроксилази веде до зменшення кількості кортизолу та альдостерону, то підвищується секреція адрено-кортикотропного гормону (АКТГ), який, у свою чергу, за законом зворотного зв'язку впливає на синтез андрогенів сітчастою зоною наднирників, обумовлюючи її гіперплазію, разом з тим, 21-гідроксилаза не впливає на синтез андрогенів. Таким чином, створюється ситуація, коли існує, по-перше, дефіцит глюко- і мінералокортикостероїдів, а по-друге, є надлишок андрогенів. Якщо такі патогенетичні механізми екстраполювати на завчасно народжених немовлят, то клінічно будуть маніфестувати ознаки порушення метаболічної адаптації та девіантний перебіг транзиторних станів [Шабалов, 2006].

У відділенні патології новонароджених міської лікарні м. Вінниця під спостереженням перебував новонароджений хлопчик від I вагітності, передчасних пологів природним шляхом в терміні гестації 32-33 тижні, який був переведений із пологового стаціонару на 4 добу життя. Вагітність перебігала на тлі гострого респіраторного захворювання із нетривалим субфібрилітетом та загрози переривання у I триместрі. Жінка обстежувалася, перебувала на обліку у жіночій консультації. Вік матері 23 роки, вік батька - 24 роки. Безводний проміжок склав 6 годин, навколоплідні води чисті, оцінка за шкалою Апгар була 6 балів на першій і 7 балів на п'ятій хвилині життя. Реанімаційні заходи в пологовій залі проводилися згідно наказу №225 від 28 березня 2014 року, що включало забезпечення тепла, санацію верхніх дихальних шляхів, обсушування, тактильну стимуляцію. Маса тіла при народженні немовляти склала 1970 грам, довжина 43 см, окружність голови 29 см, окружність грудей 28 см. Дитина наглядалась з приводу легких дихальних розладів, асоційованих із респіраторним дистрес- синдромом легкого ступеня та морфофункціональною незрілістю, отримувала лікування згідно "Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами" №484 від 21.08.2008 р., вигодовування було штучним, наближеним до природного. У відділення патології новонароджених немовля було переведене з масою тіла 1800 грам.

На 5 добу життя відмічалось порушення засвоєння їжі, що проявлялося появою зригувань та здуттям живота, також з'явилася і наростала жовтяниця, періодично візуалізувалася мармуровість шкірних покривів в ділянці

тулуба та нижніх кінцівок.

Загальний аналіз крові, виконаний за стандартною методикою, на 5 добу життя продемонстрував збереження лейкоцитозу і відстрочення першого перехресту білої крові. Лейкоцити 12×10^9 /л, формула: п - 4%, н - 55%, л - 35%, мон. - 4%, еоз. - 1%, баз. - 1%, Hb - 186 г/л, Ht - 0,6, ер. - $5,3 \times 10^{12}$ /л, КП - 0,99. Загальний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, питома вага - 1010, білок - не виявлено, цукор - не виявлено, мікроскопія осаду: епітелій плоский - 1-2 в п/з, лейкоцити - 2-4 в п/з, ер. - не виявлено, циліндри - не виявлено, солі - урати +, слиз +. Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін за методикою Ендрашика склав 220 мкмоль/л, прямий - 16, непрямий - 204 мкмоль/л, АлТ - 0,75 ммоль/л/год, АсТ - 0,64 ммоль/л/год. Електроліти крові: K^+ - 5,2 ммоль/л, Na^+ - 130 ммоль/л, Ca^{0} - 1,6 мкмоль/л. Копрограма: колір - жовто-зелений, неоформлений, перетравлений, слиз у невеликій кількості, мила \pm , нейтральний жир +, м'язові волокна - , крохмаль +, яйця глистів, найпростіші, йодофільна флора - не виявлено. ЕКГ: ЧСС - 130-150 за хвилину, EBC - відхилена вправо, правограма, QRS - 0,08", QT - 0,26" PQ - 0,11", у грудних відведеннях відмічалася незначна депресія сегменту ST. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини засвідчило підвищення ехогенності паренхіми печінки і нирок. Наднирники - помірно збільшені у розмірах, порушення ехогенності. Нейросонографія - зміни ехогенності паренхіми головного мозку, борозни і звивини візуалізуються, порушень лікворної системи не виявлено. Ультразвукове обстеження проводилося за допомогою сканера Siemens Sonoline Adara з використанням конвексного (5 МГц) і лінійного (7,5-10 МГц) датчиків [Марквальд і др., 2006]. Оглядова рентгенографія органів грудної клітки у прямій проекції не виявила ознак паренхіматозного легеневого захворювання. Дитина була виписана додому у віці 19 діб у задовільному стані.

У постконцептуальному віці 36-37 тижнів за наполяганням матері була здійснена повторна госпіталізація, оскільки у немовляти після годування випадки румінації грудного молока наростали до епізодів зригування великим об'ємом та, навіть, блювання "фонтаном". Відмічалось погіршення загального стану, що проявлялося в'ялістю, сонливістю, тенденцією до гіпотермії (аксілярна температура тіла складала 36,4-36,5°C), періодично спостерігалася поява мармуровості шкірного малюнка та акроціанозу. Також вродовж останнього тижня мама відмічала порушення з боку фізіологічних випорожнень - чергування щільного оформленого стільця із пінистими рідкими відправленнями, здуття живота, бурчання, а також помірне зниження апетиту, що проявлялося зменшенням об'єму разового годування. Результати додаткових лабораторно-інструментальних методів обстеження: лейкоцити 15×10^9 /л, формула: п - 6%, н - 35%, л - 55%, мон. - 2%, еоз. - 1%, баз. - 1%, Hb - 166 г/л, Ht - 0,6, ер. - $5,0 \times 10^{12}$ /л, КП - 0,93. Загаль-

ний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, питома вага - 1010, білок - не виявлено, цукор - не виявлено, мікроскопія осаду: епітелій плоский - 1-2 в п/з, лейкоцити - 2-4 в п/з, ер. - не виявлено, циліндри - не виявлено, солі - , слиз +. Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін за методикою Єндрашика склав 50 мкмоль/л, прямий - 2, непрямий - 48 мкмоль/л, АлТ - 0,65 ммоль/л/год, АсТ - 0,34 ммоль/л/год. Електроліти крові: K^+ - 5,4 ммоль/л, Na^+ - 126 ммоль/л. Копрограма: колір - жовтий, оформлений, перетравлений, слиз у невеликій кількості, рН 6,0, мила \pm , нейтральний жир +, м'язові волокна - , крохмаль +, яйця глистів, найпростіші, йодофільна флора - не виявлено. ЕКГ: чсс - 130-150 за хвилину, ЕВС - відхилена вправо, правограма, QRS - 0,08", QT - 0,26" PQ - 0,11", у грудних відведеннях в декількох серцевих циклах відмічався високий зубець Т. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлено помірно збільшені у розмірах наднирники.

Результати. Обговорення

Оскільки у клінічній картині головну роль відігравав симптомокомплекс, асоційований із порушенням харчової поведінки - дитина самостійно не виказувала потреби годування, була сонливою, в'яло реагувала на огляд руховою активністю, смоктала не активно і майже щоразу годування супроводжувалося румінаціями, зригуванням та блювотою, диференційно-діагностичний пошук акумулювався навколо патології шлунково-кишкового тракту неонатального та грудного віку, гіпоксично-ішемічного ураження центрально-нервової системи, дизелектролітних змін, асоційованих із порушенням функції нирок і наднирників.

Зригування патогенетично відрізняється від блювоти засобами клінічних проявів, а саме: при зригуванні немає скорочення м'язів передньої черевної стінки і діафрагми, а рефлюкс їжі відбувається внаслідок скорочення м'язового апарату шлунка. При блювоті мусить відбутися координація аферентної та еферентної імпульсації та центру блювоти у довгастому мозку. Прикметно, що стовбур головного мозку є місцем розташування багатьох вітально важливих підкоркових ядер, тому, враховуючи незрілість центральної нервової системи та генералізацію нейро-рефлекторного збудження, у диференційно-діагностичному алгоритмі пошуку першим пунктом, за наявності зригувань та блювоти, має бути клініко-параклінічне дослідження стану центральної нервової системи. Слід виключити ішемічно-геморагічні, метаболічні, інфекційні ураження.

У описаному клінічному випадку даних про ішемічно-геморагічне та метаболічне пошкодження центральної нервової системи не було знайдено, оскільки результати нейросонограми не підтверджували наявності порушення ехошільності у навколошлуночкових зонах, форми і розміри лікворних просторів були збережені, відсутнє збіднення малюнку звивин і щілин, а показни-

ки загального білірубину крові за методом Єндрашика на 5 добу життя і у скорегованому віці 36-37 тижнів не перевищували критичних значень згідно із наказом №255 від 27.04.2006р. "Неонатальна жовтяниця".

Виключення нейроінфекції можна здійснювати на підставі аналізу даних про гострофазові білки (С-реактивний білок, фібриноген, альбумін) і за результатами імуноферментного аналізу крові (тест-система серії "Скан").

Для диференціації патології шлунково-кишкового тракту значущим є виявлення або виключення лабораторно-інструментальних детермінант пілороспазму, пілоростенозу, лактазної недостатності та дизбактеріозу кишечника у завчасно народжених дітей.

Неінвазивним та інформативним тестом діагностики транзиторної лактазної недостатності на сьогодні є водневий дихальний тест, що дозволяє визначати концентрацію водню у повітрі при видиху до і через 30 хв. протягом 3 год після навантаження харчовою лактозою із розрахунку 1,5г/кг розведеної у 10 мл/кг теплої води [Марушко, Іовіца, 2013].

Оскільки за даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини даних за пілоростеноз не знайдено, рН калових мас при копрологічному дослідженні виявилось більшим, ніж 5,5 і біотоп кишечника при дослідженні калу на дизбактеріоз був представлений: *Klebsiella pneumoniae* 101, *Bifidobacterium bifidum* 104, *Enterococcus faecium* 104, *Lactobacillus rhamnosus* 105, що дає можливість виключити шлунково-кишковий тракт із переліку першоджерел порушення постнатального онтогенезу [Булатова і др., 2009].

Дослідження стану сечо-видільної системи за допомогою ультразвукового обстеження паренхіми та чашечко-мискового апарату нирок та біохімічного дослідження крові на ниркові проби (сечовина, креатинін) і, звісно, загальний аналіз сечі не виявили патології. Разом з тим, стійкі дизелектролітні зміни: зростання рівня калію та зменшення рівня натрію у поєднанні із блювотою, зміною кольору та властивостей шкіри, на тлі збільшених розмірів наднирників за даними ультразвукового дослідження, диктують необхідність у додатковому обстеженні ендокринної системи, зокрема, функції наднирників - визначення 17-кетостероїдів та кортизолу у сечі, 17-гідроксіпрогестерону у крові [Знаменська, Третьякова, 2006].

За даними колометричного методу дослідження у сечі 17-кетостероїди перевищували 62,6 мкмоль/с, за даними радіоімунологічного методу дослідження у сечі кортизол був меншим 27,6 мкмоль/с, 17-гідроксіпрогестерон у крові був вищим, ніж 15 нмоль/л, що свідчить про порушення функції наднирників, а саме: вроджену гіперплазію кори - адрено-генітальний синдром, сільвтрачаючу форму.

Таким чином, зважаючи на термін гестації та особливості фізичного розвитку завчасно народжених немовлят, клінічно на перший план виходять труднощі

Таблиця 1. Клініко-лабораторна диференційна діагностика причин блювоти у немовлят у періоді новонародженості.

Ознака	Пілороспазм	Пілоростеноз	АГС
початок	Перші дні життя	2-3 тиж	1-й тиж життя, інколи пізніше
Перистальтика шлунка	Невелика, спостерігається рідко	"Пісковий годинник"	Інколи спостерігається
Пальпація пілоруса шлунка	ні	80-90% випадків	ні
Пігментація шкіри	ні	ні	Ділянка природних складок і калитка
Na сироватки	N	знижений	низький
Ксироватки	N	Низький	Високий 5 ммоль/л
HL сироватки	N	знижений	низький
Кислотно-лужна рівновага	N	Метабічний алкалоз	Метабічний ацидоз
R ₁ шлунка	Прохідність збережена	Затримка контрасту до 24 год.	Евакуація уповільнена

грудного вигодовування, які далеко не завжди асоціюються виключно із функцією травлення і регулювання процесів травлення та життєдіяльності. Сстійкі, на перший погляд, транзиторні і функціональні порушення можуть стати передвісниками глибоких патогенетичних і морфофункціональних зрушень, обумовлених як інфекційно-алергічними, так і спадковими детермінантами. Тому напрацювання та адаптація алгоритмів диференційно-діагностичного пошуку в умовах первинної медико-санітарної допомоги дозволить якісно покращити показники здоров'я дитячого контингенту на догоспітальному етапі надання медичної допомоги.

Доречною є схема диференційної діагностики причин блювоти у немовлят у періоді новонародженості (таблиця 1).

Виходжування завчасно народжених дітей асоціюється із великою кількістю змін практично у всіх органах і системах, тому межа між транзиторним перехідним ста-

ном та формуванням патології є хиткою і завдання спеціаліста першого контакту - сімейного лікаря вміти віддиференціювати патологію від фізіології новонароджених.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Період новонародженості є важливим етапом онтогенезу людини із визначеними анатомо-фізіологічними особливостями систем і органів, розуміння котрих дозволяє вибудовувати стратегію спостереження та диференціально-діагностичного пошуку і клінічного мислення.

2. Перехідні стани з боку шлунково-кишкового тракту у неонатальному віці та труднощі грудного вигодовування, пов'язані із функціональними розладами травлення у дітей грудного віку, як клінічні симптоми, мають багато патогенетичних і морфо-функціональних передумов, асоційованих не лише із шлунково-кишковим трактом, а із нейроендокринною та центральною нервовою системою.

3. Використання скринінгових методів обстеження новонароджених не виключає маніфестації спадкових захворювань у майбутньому.

4. Диференційно-діагностичний пошук на етапі первинної медико-санітарної допомоги дозволяє скоротити терміни діагностики, вчасно, ефективно та адекватно розпочати лікування.

5. Алгоритм диференціально-діагностичного пошуку причин блювоти у немовлят у періоді новонародженості має передбачати додаткові обстеження з боку центральної нервової, травної, видільної систем та моніторинг водно-електролітного балансу.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні клінічних, патогенетичних, морфо-функціональних особливостей завчасно народжених дітей з метою розробки, апробації алгоритмів діагностики та надання медичної допомоги на III етапі виходжування таких немовлят в умовах роботи закладів первинної медико-санітарної допомоги і сімейної медицини.

Список літератури

- Бельская Г.Н. Оптимизация амбулаторно-поликлинического этапа диспансерного наблюдения детей раннего возраста, перенесших критическое состояние в раннем неонатальном периоде / Г.Н. Бельская, И.Н. Зайцева // Педиатрия. - 2011. - Т.90, № 5. - С. 154-159.
- Булатова Е.М. Кишечная микробиота: современные представления / Н.М. Богданова, Е.А. Лобанова, Т.В. Габруская // Педиатрия. - № 3. - 2009. - С. 104-109.
- В Україні поліпшуються медико-демографічні показники / Український медичний часопис. - № 2(94). - III/IV. - 2013. - С. 14.
- Знаменська Т.К. Протокол лікування вродженої гіперплазії кори надирникових залоз / Т.К. Знаменська, О.С. Третьякова. - Перинатологія посібник для акушерів, неонатологів та сімейних лікарів. - Кіровоград, ПОЛУМ. - 568 с.
- Знаменська Т.К. Сучасні аспекти виходжування недоношених новонароджених / Т.К. Знаменська, Т.В. Куріліна // Журнал практичного лікаря : спеціалізоване інформаційне видання. - 2003. - № 6. - С. 27-31.
- Марквальд И.А. Ультразвуковое исследование головного мозга у новорожденных детей (нейросонография) / И.А. Марквальд, Е.А. Зубарева, А.Р. Зубарев // Чебоксары, 2006. - с. 40.
- Марушко Ю.В. Застосування водневого дихального тесту з навантаженням лактозою для визначення транзиторної лактазної недостатності в дітей першого півріччя життя / Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца // Перинатологія і педиатрія. - № 4(56). - 2013. - С. 81-83.
- Пясецька Н.М. Клінічна адаптація і рання діагностика перехідних та патологічних станів у немовлят, що народилися при передчасному відшаруванні нормально розташованої

плаценти / Н.М. Пясецька, Т.І. Шевцова // Перинатологія та педіатрія. - 2003. - № 4. - С. 68-72.
Шабалов Н.П. Неонатологія / Н.П. Шабалов - М.: Медпрес-инфо, 2006. - 607 с.

Шуцько Є.Є. Перехідні (транзиторні, рубіжні) стани у новонароджених, необхідність медичних втручань / Є.Є. Шуцько, О.О. Костюк // Педіатрія: національний підручник за редакцією В.В. Бережного. - Київ,

2013. - С. 21-39.

Шуцько Є.Є. Фактори перинатального ризику і актуальні питання сучасної неонатології // Медичний всесвіт. - 2002. - Т.2, № 1-2. - С. 106-110.

Льсунець О.В.

АДРЕНОГЕНИТАЛЬНИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ДОКТОРА

Резюме. В статті приведено клініко-анамнестическі особливості течення адреногенітального синдрому у недоношеного новонародженого в строці гестації 32-33 тижнів. Визначено значимі клінічні детермінанти, на основі яких можна провести диференціально-діагностичний пошук відносно ходу постнатальної адаптації. Представлено алгоритм діагностики адреногенітального синдрому у недоношених дітей з СГ 32 нед. на етапі первинної медико-санітарної допомоги.

Ключові слова: адреногенітальний синдром, недоношені новонароджені, сімейний лікар, клінічне мислення.

Lysunets O.V.

HYPERPLASIA OF THE SUPRARENAL GLANDS IN FAMILY PHYSICIAN'S PRACTICE

Summary. The article includes clinical and anamnestic patterns of adrenogenital syndrome in premature newborns with a period of gestation of 32-33 weeks. The important clinical determinants that can be used for differentiated and diagnostic search for patterns of post-natal adaptation have been determined. The diagnostic algorithm of adrenogenital syndrome in premature newborns with a period of gestation > 32 weeks during the period of primary health care has been offered.

Key words: hyperplasia of the suprarenal glands, clinical thought, a family physician, preterm newborns.

Стаття надійшла до редакції 23.09.2014 р.

Льсунець Оксана Василівна - кандидат мед. наук, асистент кафедри пропедевтики дитячих захворювань і догляду за хворими дітьми Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; +38 098 455-29384 lysunets@mail.ru

© Корчинський В.С.

УДК: 616:721 - 002.2

Корчинський В.С.

Вінницький соціально-економічний інститут університету "Україна", м. Вінниця

ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА РЕАКТИВНІ АРТРИТИ

Резюме. У статті висвітлено ефективність комплексного застосування методів фізичної реабілітації хворих на реактивні артрити. Детально розглянуто використання лікувальної фізичної культури, масажу, фізіотерапевтичних методів, проведена клінічна і лабораторна оцінка їх ефективності. Удосконалено методика оцінки ефективності застосування засобів фізичної реабілітації.

Ключові слова: реактивний артрит, фізична реабілітація, лікувальна фізична культура, масаж, методи лікування.

Вступ

Реактивний артрит (РеА) є одним із найбільш частих ревматологічних проявів. РеА - патологія, яка знаходиться на перетині кількох дисциплін: інфектології, мікробіології, ревматології та дерматовенерології, клінічні прояви її множинні та різноманітні, а перебіг - дуже варіабельний. Патогномонічних ознак та загальноприйнятих діагностичних критеріїв цього захворювання не існує [Абрагамович, Жураєв, 2004]. Захворюваність на РеА у світі становить 30-200 випадків на 100 000 населення [Коваленко, Шуба, 2002]. Ці цифри значно варіюють залежно від географічного розташування країни. Здебільшого на РеА хворіють молоді люди 20-40 річного віку і практично, однаковою мірою чоловіки та жінки. Однак, на хворобу Рейтера чоловіки хворіють приблизно в 15 разів частіше [Коваленко, Шуба, 2002]. РеА - група захворювань, яка характеризується однотипним ураженням опорно-рухового апарату. Термін "реактивний артрит" як нозологічна форма, вперше був

запропонований у 1969 р. при описі артриту, який виник на фоні кишкової інфекції [Джус та ін., 2002; Гомозова та ін., 2008]. Зараз здебільшого реактивним вважають артрит, який не підпадає під діагностичні критерії ревматоїдного чи подагричного артриту і не супроводжується специфічною для системних ревматичних захворювань позасуглобовою симптоматикою. Дискусії щодо критеріїв класифікації РеА призвели до того, що в 1999 р. постановою Четвертого міжнародного семінару з реактивних артритів прийнято термін "реактивний артрит" який використовували тільки стосовно носіїв антигену HLA-B27 з інфекційним артритом, що відповідають критеріям серонегативної спондилоартропатії [Коваленко, Шуба, 2002]. Актуальність проблеми РеА обумовлена тим, що клінічно подібні з ним ураження суглобів у ряді випадків є початком інших більш важких системних захворювань. У даний час РеА розглядається як мультифакторне захворювання, пов'язане з

хронічною інфекцією, у розвитку якого значну роль відіграють не тільки мікроорганізми, але й їх стан [Бондаренко, 2002]. До реактивних артритів відносять запальні негнійні захворювання суглобів, які розвиваються внаслідок імунних порушень після перенесеної урогенітальної, кишкової чи респіраторної інфекції [Лила, 2002; Бойчак, Спаська, 2010]. З огляду на відсутність єдиного розуміння патогенезу РеА питання базисного лікування залишається дискусійним і зводиться в основному до проведення симптоматичної терапії [Лила 2002; Абрагамович, Жураєв, 2004], що включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикостероїдів та фізіотерапевтичні методи. Не дивлячись на те що існує велика кількість публікацій, які стосуються застосування методів апаратної фізіотерапії в лікуванні і реабілітації хворих на реактивний артрит, досліджень, які підтверджували б ефективність того чи іншого методу при РеА, недостатньо. Практично відсутня доказова база для диференційованого призначення фізичних факторів хворим на РеА. Все це вимагає наукового обґрунтування і доказу ефективності методів апаратної фізіотерапії в лікуванні і реабілітації хворих на РеА. Мета дослідження - вивчити особливості застосування методів апаратної фізіотерапії в комплексному санаторно-курортному лікуванні для реабілітації хворих на РеА і оцінити їх ефективність.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі клінічного санаторію "Хмільник".

Під спостереженням знаходилось 70 хворих з достовірним діагнозом реактивний артрит згідно критеріїв J. Sieper і співавт. 2002р. Вираженість РеА була різноманітною: у 39 хворих в клінічній картині переважало ураження периферичних суглобів, у 31 - ураження периферичних суглобів і хребта. Для оцінки результатів проведених досліджень використовували ряд клінічних, клініко-лабораторних, біохімічних та імунологічних показників, які характеризують різноманітні аспекти: наявність і ступінь вираженості клінічних проявів, активності хвороби, а також зміни в процесі санаторно-курортного лікування. Клінічний стан хворих оцінювали за тривалістю ранкової скруті - РС (у хвилинах), суглобовому (СІ), сухожильному (СхІ) і хребтовому (ХІ) індексах, симптому Томайєра (СТ) і показнику рухливості хребта (ПРХ). Функціональну недостатність (ФН) хворих класифікували наступним чином: ФН0 - функціональна здатність збережена, ФН1 - збережена професійна здатність, ФН2 - втрачена професійна здатність, ФН3 - втрачена здатність до самообслуговування. Динаміку лабораторних показників запалення оцінювали за змінами ШОЕ і числа лейкоцитів в периферичній крові, концентрації в сировотці крові С - реактивного білка (С-РБ), фібриногену, церулоплазмину та серомукоїда.

Ступінь загальної клінічної активності визначалась

згідно сумарному індексу активності (СІА), який визначався шляхом додавання значень: суглобового, сухожильного і хребтового індексів і показника рухливості хребта, швидкості осідання еритроцитів, С реактивного білка і серомукоїда. При значенні СІА 1-10 балів ступінь загальної клінічної активності розцінювали як низький, 11-21 бал - як високий. Методи апаратної фізіотерапії призначали в залежності від переважання клінічних проявів захворювання: локально на периферичні суглоби, ентезиси, вздовж ураженої частини хребта чи паравертебрально. Перша група хворих (39 чол.) отримувала низькочастотний ультразвук (НУЗ). Лікувальний вплив здійснювали на уражені суглоби, місця прикріплення сухожиль і зв'язок, паравертебральні зони відповідних відділів хребта, по лабільній методиці, в безперервному режимі, частотою 44 кГц, інтенсивністю 0,4 - 0,8 Вт/см², по 4 - 6хв. на кожну ділянку. В якості контактного середовища використовували офіційну 1% гідрокортизонову мазь. Курс апаратної фізіотерапії складав 10 - 12 щоденних процедур. У другій групі хворих (31чол.), які отримували методи апаратної фізіотерапії, проводили вплив надвисокочастотними електромагнітними полями дециметрового діапазону (ЕМП ДМХ) стаціонарним апаратом ВОЛНА-2 (частота коливань 460Гц). Прямокутний (розмір (16x35 чи 20x10 см) або циліндричний випромінювач розміщували поперечно над периферичними суглобами, місцями прикріплення сухожиль та зв'язок, вздовж ураженої частини хребта із припуском 3-4 см. Використовували інтенсивність, яка викликала слабке відчуття тепла (30-50 Вт). Тривалість впливу до 30 хв на одну процедуру. В двох групах 90% хворих отримували симптоматичну медикаментозну терапію (нестероїдні протизапальні препарати), яка не змінювалася в процесі проведення курсу фізіотерапії. Всі хворі отримували лікувальну гімнастику та масаж. Лікувальну гімнастику призначали з урахуванням клінічного перебігу захворювання, функціонального стану опорно-рухового апарату за сумарним індексом активності, серцево-судинної і дихальної систем. Застосовували класичний лікувальний масаж. На початку курсу масажувалися відділи кінцівок, розташовані проксимально від ураженого суглобу, надалі виконувався масаж всієї кінцівки і відповідних відділів хребта. Радонові ванни призначалися за основною методикою: 20 нКи/л, температура 36°C, тривалістю 8 -15 хв., на курс 10 ванн.

Для оцінки глобальної ефективності методів апаратної фізіотерапії використовували критерії СІА. Зменшення величини СІА на 25% і більше розцінювали як покращення, зменшення СІА менше ніж на 25%, як стан без динаміки, а збільшення СІА на 15% і більше - як погіршення. Крім того зниження СІА з вихідного високого до низького ступеню розцінювали як значне покращення. Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6,0. Оскільки групи були різні за чисельністю і роз-

поділ більшості параметричних показників у них не відповідав закону нормальності згідно з критерієм Шапіро-Вілкса, їх описували за медіаною (нижній-верхній квартилі) - і порівнювали між групами за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Для порівняння якісних характеристик (таблиці частот) застосовували критерій χ^2 . Відмінності вважали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Хворі на РеА, що отримували ЕМП ДМВ і НУЗ, були співставні за основними вихідними клінічними показниками (стать, вік, тривалість захворювання, ступінь ФН і величиною СІА - табл. 1).

Зменшення СІА у хворих, які отримували НУЗ корелювало зі зменшенням болю і запалення периферичних суглобів і ентезисів ($r = 0,39$; $r = 0,45$; $p < 0,05$). Зменшення клінічної активності РеА у хворих, що отримували ЕМП ДМХ було тісно пов'язано зі зменшенням болю у хребті ($r = 0,48$; $p < 0,05$) і збільшенням його рухливості ($r = -0,41$; $p < 0,05$). Тому можна припустити, що зниження загальної клінічної активності у хворих на РеА, які отримували ЕМП ДМХ, відбувалося переважно за рахунок зменшення клінічних проявів зі сторони хребта, а у хворих які отримували НУЗ - за рахунок покращення стану суглобів і ентезисів. На основі отриманих даних встановлено переважну спрямованість лікувальної дії методів апаратної фізіотерапії у хворих, які в основному спричиняли місцеву дію: знижували болючість і вираженість запалення периферичних суглобів, ентезисів і хребта, збільшували об'єм рухів в суглобах, що призводило до зменшення загальної клінічної активності.

Встановлено, що ЕМП ДМХ порівняно з НУЗ спричиняли суттєвий позитивний вплив на спондиліт, а НУЗ на периферичний артрит. Суттєвих змін показників імунної системи у хворих що отримували УЗ методи апаратної фізіотерапії (НУЗ) не виявлено ($p > 0,01$). Проведений аналіз дозволив встановити, що ЕМП ДМХ на відміну від НУЗ спричиняли позитивний вплив на стан гуморальної ланки імунітету, підвищувався рівень адаптації. Таке покращення клінічного стану хворих було зумовлено зменшенням тривалості РС, одного із показників активності РеА.

Згідно критеріїв СІА покращення після завершення курсу ЕМП ДМВ спостерігалися у 58.1% хворих, а НУЗ у 61,5% (табл. 3). Порівняння частоти глобальної ефективності ЕМП ДМХ і НУЗ між собою не виявило переваг якого-небудь методу (χ^2 ; $p > 0,05$). При співставленні вихідних клініко-лабораторних показників відзначали низьку ефективність ЕМП ДМХ при наявності виражених ексудативних змін периферичних суглобів і ентезисів в області пяток. Відсутність ефекту від застосування НУЗ частіше спостерігали при виражених обмеженнях рухомості хребта, а ексудативні зміни в суглобах і ентезисах суттєво збільшували ризик заго-

Таблиця 1. Співставлення клінічної активності у хворих , що отримували НУЗ та ЕМП ДМХ.

Показник	I група НУЗ (n=39)	II група ЕМП ДМП (n=31)
Стать (Ч/Ж)	36/3	26/5
Вік, роки	32,5 (25;42)	31,5 (25;38)
Тривалість захворювання, роки	6,5 (4;15)	8 (5;10)
ФН, ступінь	1 (0;1)	1 (0;1)
СІА, бали	9 (7;11)	8 (7;11)

Примітка: наведені медіани значень (в дужках - верхні і нижні квартилі) Призначення методів фізіотерапії позитивно впливало на основні клінічні прояви РеА. У хворих відзначали зменшення тривалості РС ($p < 0,05$), зменшення пальпаторної болючості і вираженості запалення суглобів, ентезисів і хребта ($p < 0,05$), зниження СІА ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Співставлення динаміки клініко-лабораторних показників хворих на РеА, що отримували НУЗ та ЕМП ДМХ.

Показник	I група НУЗ (n=40)	II група ЕМП ДМП (n=30)
СІ, бали	2 (0;4)	1,5(1;2)
СхІ, бали	2(0,5;3)	2 (1;2)
ПРХ,см	-2,25 (-3;-1,25)	-2,5 (-4;-1,5)
СТ,см	5(0;8)	8(4;12)
ХІ, бали	1(0;2)	2(1;3)*
ШОЕ, мм/г	5(0;10)	7(-1;10)
С-РБ, ум.од	0,5(0;1)	0,5(0;1)
СІА, бали	3(-0,5;5)	2(0;4)

Примітка: в таблиці наведені медіани значень (в дужках - нижній і верхній квартилі); * - $p < 0,05$.

Таблиця 3. Порівняння ефективності ЕМП ДМВ, НУЗ. у хворих (критерій СІА).

Лікувальний фактор	Число хворих	Результати лікування		
		Покращення	Без ефекту	Погіршення
ЕМП ДМВ	31	18(58,1) [7(22,5)]	12(38,7)	1(3,2)
НУЗ	39	24 (61,5) [11(28,2)]	7(17,9)	6(15,4)

Примітка: В квадратних дужках - число хворих зі значним покращенням, в круглих - відсоток.

стрення РеА.

Отже, методи апаратної фізіотерапії були ефективними більш, ніж у половини хворих. Локальне призначення методів апаратної фізіотерапії позитивно вплинуло на основні клінічні прояви РеА. У хворих відзначали зниження тривалості РС, зменшення пальпаторної болючості і вираженості запалення суглобів, ентезисів і хребта.

Встановлено, що ЕМП ДМХ справляло істотний позитивний вплив на запальні зміни хребта, а НУЗ - на периферичний артрит. ЕМП ДМХ порівняно з НУЗ спричиняло більш виражену позитивну дію. В результаті проведеного дослідження обґрунтовано застосування методів апаратної фізіотерапії при реактивних артрити-

тах, доказана їх ефективність, встановлено переважну спрямованість лікувальної дії, визначені диференційовані показання і фактори ризику розвитку загострення при призначенні НУЗ і ЕМП ДМХ хворим на РеА. Використання НУЗ у поєднанні з радонотерапією приводило до покращення у 61,5% хворих, ЕМП ДМХ у поєднанні з радонотерапією - у 58,1% хворих. Встановлено, що ЕМП ДМХ чинить суттєвий позитивний вплив на запальні зміни в хребті, а НУЗ - на периферичний артрит. ЕМП ДМХ і НУЗ в основному спричиняли місцевий вплив: зменшували біль і вираженість запалення периферичних суглобів, ентезисів і хребта, збільшували об'єм рухів, що призводило до зменшення загальної клінічної активності.

Представлені методи апаратної фізіотерапії хворих на реактивний артрит можуть бути рекомендовані для застосування в реабілітаційних центрах, ревматологічних і фізіотерапевтичних відділеннях стаціонарів та поліклінік, санаторно-курортних закладах.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Реактивний артрит - системне захворювання, яке розвивається внаслідок хламідійної або (значно рідше) іншої інфекції у осіб з генетичною схильністю, характеризується ураженням сечостатевої системи та суг-

лобів і нерідко поєднується з ураженням шкіри, слизових оболонок, вісцеральними проявами. РеА завершується одужанням або набуває хронічного рецидивного перебігу.

2. Сучасні концепції лікування хворих на РеА засновані на принципах ранньої діагностики, а також раннього початку отримання терапії, оскільки захворювання у більшості осіб набувають хронічного перебігу із системним ураженням опорно-рухового апарату.

3. Застосування комплексу фізичної реабілітації у хворих на реактивний артрит із включенням до індивідуальних програм лікувальної фізичної культури, масажу, фізіотерапевтичних методів, радонотерапії призводить до покращення клінічного перебігу, зниження активності запального процесу.

4. При побудові комплексу фізичної реабілітації на санаторно-курортному етапі потрібно враховувати особливості перебігу, наявність системних уражень, показники суглобових індексів, активності запального процесу, механізми дії фізичних факторів.

Представлені диференційовані програми фізичної реабілітації хворих на реактивний артрит можуть бути рекомендовані для застосування в реабілітаційних центрах, ревматологічних та фізіотерапевтичних відділеннях стаціонарів і поліклінік, санаторно-курортних закладах.

Список літератури

- Абрагамович О.М. Перший досвід застосування флуореніду в комплексному лікуванні пацієнтів з реактивним артритом хламідійної етіології / О.М. Абрагамович, Р.К. Жураєв // Укр. ревматол. журн. - 2004. - № 4(18). - С. 14 - 16.
- Бойчак М.П. Особливості змін ендотеліальної функції та клапанів серця у хворих на реактивні артрити / М.П. Бойчак, Г.О. Спаська // Лікарська справа. Врачеб. Практика. - 2010. - № 7-8. - С. 57 - 60.
- Бондаренко Г.М. Современные данные о распространенности болезни Рейтера / Г.М. Бондаренко // Дерматология и венерология. - 2002. - № 3(17). - С. 42 - 45.
- Клинико-патогенетическое значение нарушенной пуринового обмена при хламидийноассоциированном реактивном артрите (болезни Рейтера) / [Е.А. Гомозова, О.В. Синяченко, Е.Ю. Снопко, В.О. Супрунова] // Дерматология та венерология. - 2008. - № 1(39). - С. 67-69.
- Коваленко В.Н. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба. - Киев, 2002. - С. 121 - 122.
- Лиля А.М. Реактивный артрит: клиника, диагностика, лечение / А.М. Лиля // Рос. семейный врач. - 2002. - № 6(4). - С. 9 - 16.
- Реактивні артрити: визначення, епідеміологія та етіологія / [М.Б. Джус, В.О. Чопяк, Г.М. Гаврилюк, Л.С. Юхимів] // Укр. ревматол. журн. - 2002. - № 2(8). - С. 24 - 28.

Корчинский В. С.

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМИ АРТРИТАМИ

Резюме. В данной статье приведена эффективность применения методов физической реабилитации больных реактивными артритами. Подробно рассмотрено использование лечебной физической культуры, массажа, физиотерапевтических методов, проведена клиническая и лабораторная оценка их эффективности. Усовершенствована методика оценки эффективности применения средств физической реабилитации.

Ключевые слова: реактивный артрит, физическая реабилитация, лечебная физическая культура, массаж, методы лечения.

Korchinsky V.S.

PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS

Summary. The paper highlighted the effectiveness of comprehensive application of methods of physical rehabilitation of patients with reactive arthritis. Reviewed in detail the use of therapeutic physical training, massage, physio-therapeutic methods, carried out clinical and laboratory evaluation of their effectiveness. The method of evaluating the effectiveness of the use of physical rehabilitation.

Key words: reactive arthritis, physical rehabilitation, therapeutic physical training, massage, treatments.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Корчинський В.С. - доктор медичних наук, ст. науковий співробітник, зав. кафедри "Фізичної та соціальної реабілітації" Вінницького інституту Університету Україна; +38 097 170-15-00; vnzvmurol@yandex.ru

© Лобко К.А.

УДК: 616.288-003.6

Лобко К.А.

Кафедра ЛОР хвороб Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СТОРОННІ ТІЛА ЗОВНІШНЬОГО СЛУХОВОГО ПРОХОДУ (ВИПАДОК З ПРАКТИКИ)

Резюме. Чужорідний об'єкт, що знаходиться в зовнішньому або середньому вусі називається стороннім тілом вуха. По механізму виникнення чужорідні тіла вуха розділяють на екзогенні та ендогенні. По статистиці, зі скаргами на наявне або підозру на стороннє тіло частіше звертаються батьки дітей. Діагностувати стороннє тіло вуха можна за допомогою отоскопії, мікроскопії, променевої діагностики: рентгенографії, спіральної комп'ютерної томографії. У ЛОР-відділенні ВОКЛ імені М.І. Пирогова було виконано атравматичне видалення металевго стороннього тіла зовнішнього слухового проходу після невдалої спроби суїциду хворим.

Ключові слова: зовнішній слуховий прохід, отоскопія, стороннє тіло.

Вступ

Сторонні тіла ЛОР-органів є достатньо частою патологією, з якою звертаються люди різного віку та соціального статусу. Класифікація сторонніх тіл полягає у визначенні місця локалізації стороннього тіла у ЛОР-органах. Нами було підняте питання сторонніх тіл слухового проходу, враховуючи описаний нижче клінічний випадок.

Стороннє тіло вуха - чужорідний об'єкт, що знаходиться в зовнішньому слуховому проході (ЗСП) або потрапив в порожнину середнього або внутрішнього вуха. Сторонні тіла частіше виявляються у дітей, тому що діти самі, або одне одному вводять у ЗСП різні предмети. Найчастіше зустрічаються дрібні сторонні тіла: намистинки, зерна бобових, злаків, шматочки пластмаси, вати, паперу, іграшки тощо. Слід зазначити, що у дітей до 1 року чужорідні тіла зустрічаються надзвичайно рідко [Лайко, 1998; Мітін, 2000; Heim, Maughan, 2005].

По механізму виникнення чужорідні тіла вуха розділяють на екзогенні та ендогенні. Екзогенне чужорідне тіло вуха проникає в нього із зовнішнього середовища, а ендогенне - утворюється безпосередньо у вусі. За своїм характером сторонні тіла вуха поділяються на 2 великі групи: неживі (інертні) і живі (рухливі) [Thompson et al., 2003; Heim, Maughan, 2005]. Також виділяють сторонні тіла, які вільно лежать і фіксовані чужорідні тіла вуха, органічні та неорганічні [Лайко, 1998]. Стороннім тілом вуха може бути будь-який дрібний побутовий предмет або камінчик, іграшка,

шматочок паперу, пластиліну, вати, дерев'яна тріска чи паличка, насіння рослин, комахи або інший живий організм, деталь слухового апарату, скупчення вушної сірки та ін. [Шеврыгин, 1996; Мітін, 2001; Thompson et al., 2003].

Клінічна картина стороннього тіла ЗСП може бути різноманітна і залежить від характеру чужорідного тіла, його величини і форми, локалізації в ЗСП, термінів перебування в ньому, віку (дитина чи дорослий) та загального стану. Розрізняють блискавичну (надгостру), гостру, підгостру, хронічну і безсимптомну клінічні форми наявного стороннього тіла.

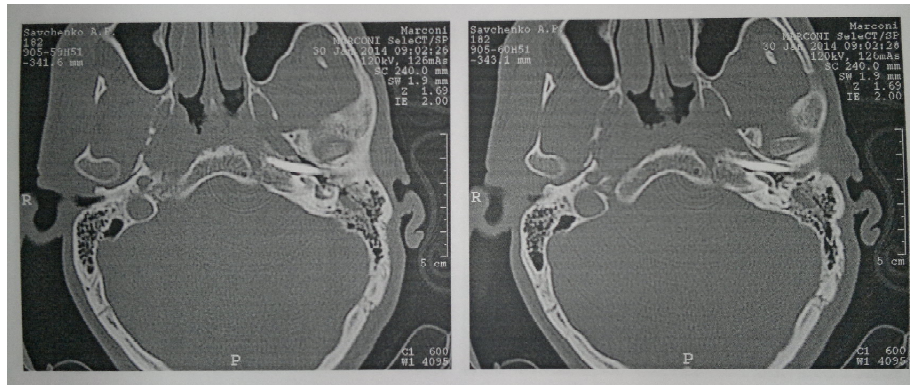


Рис. 1. Стороннє тіло правої скроневої кістки.

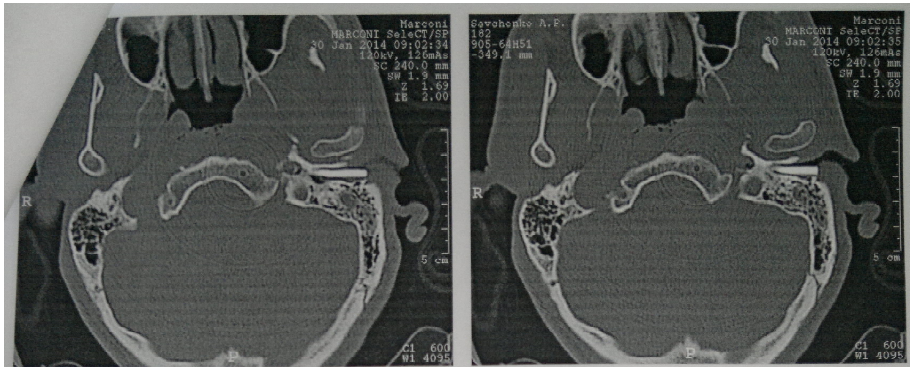


Рис. 2. Стороннє тіло правої скроневої кістки.

Сторонне тіло вуха в більшості випадків, як правило, проявляється закладеністю і болем у вусі, зниженням слуху, відчуттям тиску у вусі, іноді запамороченням та блювотою, парезом лицьового нерва [Мітін, 2001; Шеврыгин, 1996]. Іноді стороннє тіло довго знаходиться безсимптомно, а через деякий час провокує запалення зовнішнього або середнього вуха [Schulze et al., 2002; Heim, Maughan, 2005].

Матеріали та методи

Діагностика стороннього тіла вуха проводиться за допомогою отоскопії, мікроотоскопії, променевої діагностики: рентгенографія, спіральна комп'ютерна томографія [Thompson et al., 2003]. Видалення стороннього тіла вуха в залежності від його розмірів, природи і форми здійснюється промиванням, інструментальним способом або шляхом хірургічного втручання [Мітін, 2001; Schulze et al., 2002]. Живі сторонні тіла попереднього умиртвляють за допомогою масляних або спиртових крапель, а потім вимивають [Лайко, 1998; Thompson et al., 2003].

У Вінницьку обласну клінічну лікарню (ВОКЛ) імені М.І. Пирогова, в ЛОР відділення, о 04:00, за терміновими показниками поступив хворий з скаргами на кровотечу з правого вуха, наявність стороннього тіла правого ЗСП. При отоскопії: зовнішній слуховий хід виводився кров'янистими згустками, після туалету якого, було візуалізовано металевий предмет. У хворого виявлено парез лицьового нерва на боці враженого вуха. Гостроту слуху визначити не виявлялося можливим, через те, що хворий не був контактний. Анамнестично було встановлено, що хворий намагався вчинити суїцид, за допомогою зламаної алюмінієвої ложки, направивши її зламанний кінець в ЗСП і зробивши удар по ній.

Результати. Обговорення

Хворому виконано СКТ скроневих кісток, на яких було візуалізовано проникнення стороннього тіла до рівня верхівки піраміди правої скроневої кістки (рис.1, 2, 3).

Під загальним знечуленням, за допомогою масивного голкотримача захоплено стороннє тіло в ЗСП, за-

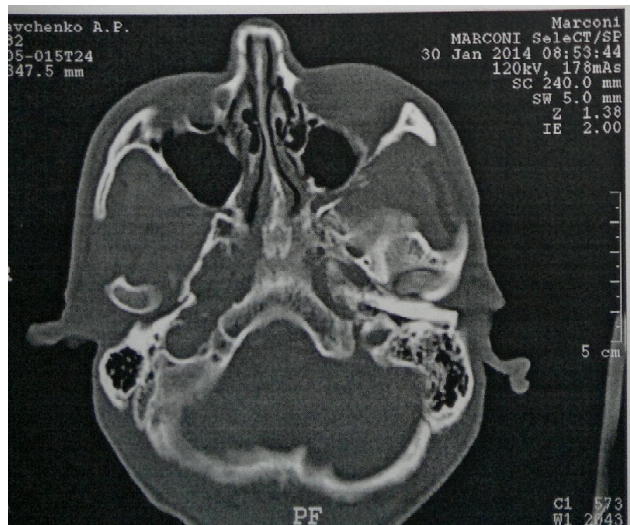


Рис. 3. Стороннє тіло правої скроневої кістки.



Рис. 4. Видалене стороннє тіло.

жим зафіксовано в замок з кремальєрою. Контрольованими постукуваннями остеокластом по замку голкотримача з середини назовні, стороннє тіло було видалено з ЗСП (рис.4), кровотеча незначна, зупинена шляхом тампонади слухового ходу. Хворому призначена антибактеріальна, протинабрякова, протизапальна та симптоматична терапія.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Особливістю даного випадку заключається в атравматичному видаленні стороннього тіла. Таким чином, всі сторонні тіла вуха, особливо з проникненням в середнє та внутрішнє вухо вимагають індивідуального підходу у кожному конкретному випадку.

Список літератури

- | | | |
|---|--|--|
| Лайко А. А. Дитяча оториноларингологія / А.А.Лайко. - К. : Здоров'я. - 1998. - С. 46. | для врачей / Б.В. Шеврыгин. - Москва. - 1996. - С. 224-225. | Foreign Bodies in the Ear, Nose, and Throat / American Family Physician. - Vol. 76, № 8. - 2007. - P. 1185 - 1189. |
| Мітін Ю.В. Основи хвороб вуха, горла, носа / Ю. В. Мітін. - К. : Здоров'я, 2001. - С. 32. | Schulze S.L. Pediatric external auditory canal foreign bodies: a review of 698 cases / S.L. Schulze, J. Kerschner, D. Beste // Otolaryngol. - Head, Neck Surg. - 2002. - Vol. 127. - P. 73 - 78. | Thompson S.K. External auditory canal foreign body removal: management practices and outcomes / S.K. Thompson, R.O. Wein, P.O. Dutcher // Laryngoscope. - 2003. - 113. - P. 1912-1915. |
| Шеврыгин Б. В. Справочник оториноларинголога: Справочное пособие | Steven W. Heim, Karen L. Maughan / | |

Лобко Е.А.

ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА НАРУЖНОГО СЛУХОВОГО ПРОХОДА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Резюме. Чужеродный объект, находящийся в наружном или среднем или среднем ухе называется инородным телом уха. По механизму возникновения инородные тела уха разделяют на экзогенные и эндогенные. По статистике, с жалобами на имеющееся или подозрение на инородное тело чаще обращаются родители детей. Диагностировать инородное тело уха можно с помощью отоскопии, микроотоскопии, лучевой диагностики: рентгенографии, спиральной компьютерной томографии. В ЛОР-отделении ВОКБ имени Н.И. Пирогова было выполнено атравматическое удаление металлического инородного тела

наружного слухового прохода после неудачной попытки суицида больным.

Ключевые слова: *наружный слуховой проход, отоскопия, инородное тело.*

Lobko K.A.

FOREIGN BODY EAR CANAL (CASE FROM PRACTICE)

Summary. *Foreign objects located in the outer or middle ear called the foreign body of ear. On the mechanism of the ears foreign bodies are divided into exogenous and endogenous. According to statistics, with complaints of actual or suspected foreign body increasingly turning parents. To diagnose ear foreign body by using otoscope, mikrootoskop, X-ray diagnostic, spiral computer tomography. In the ENT department of Vinnitsa regional hospital named by Pirogov execution was atraumatic removal of metallic foreign body ear canal after a failed suicide attempt patients.*

Key words: *external auditory canal, foreign body, otoscopy.*

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Лобко Катерина Анатоліївна - к. мед. наук., доцент кафедри ЛОР хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

© Пікас О.Б.

УДК: 616.24-002.5-031.81:616.15:577.115:577.125.3

Пікас О.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра фтизіатрії та пульмонології Протитуберкульозний диспансер № 1 (вул. Автозаводська, 68, м. Київ Україна, 03114)

ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, НЕ ПОСТРАЖДАЛИХ ВІД НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Резюме. *Мета дослідження вивчити та оцінити склад жирних кислот (ЖК) ліпідів у плазмі крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень і визначити їх роль у розвитку хвороби.*

Ключові слова: *жирні кислоти, плазма крові, дисемінований туберкульоз легень.*

Вступ

Сьогодні в Україні спостерігається складна епідеміологічна ситуація з туберкульозу в результаті збільшення частки тяжких поширених форм хвороби та зростання показників рецидивів у структурі загальної захворюваності на туберкульоз легень [Фещенко та ін., 2009; Толстанова, 2012]. В Україні щодня реєструють 93-94 нових випадків захворювання на цю недугу, щороку виявляють понад 30 тис. хворих, а понад 8-10 тис. помирають від цієї хвороби [Толстанова, 2012]. Епідемію цієї хвороби підтримує зростання мультирезистентних форм і повторної захворюваності на туберкульоз, вплив соціально-економічних чинників [Кoo et al., 2012] та інших, що зумовлює гірші показники ефективності лікування хворих із цією недугою та потребу у проведенні нових досліджень чи удосконалення існуючих з метою поглибленого розкриття патогенезу хвороби.

У сучасних умовах у розвитку багатьох захворювань велику увагу приділяють змінам процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). В організмі людини при фізіологічних умовах постійно відбувається вільнорадикальне окислення органічних молекул, найбільша інтенсивність яких спостерігається у ліпідах, а саме - у фосfolіпідах [Божко, 1984]. Процеси ПОЛ здійснюються також при патологічних процесах; кожному із захворювань властива певна їх інтенсивність. Активність біохімічних реакцій залежить від здатності вільних радикалів при взаємодії з іншими речовинами перетворювати їх

також у вільні радикали, що сприяє виникненню ланцюгових реакцій. Під час проходження процесів вільнорадикального окислення утворюються активні форми кисню, концентрація яких у тканинах при фізіологічних умовах є не високою. Окрім того також утворюються органічні гідропероксиди [Владимиров, Арчаков, 1972; Владимиров, 1991]. Надлишок активних форм кисню сприяє проходженню ланцюговим реакціям із накопиченням ліпідних радикалів, пероксидів, гідропероксидів та алкоксидів. Процеси ПОЛ пошкоджують, перш за все, клітинні мембрани та призводять до виникнення патологічного процесу. Оскільки до складу клітинних мембран входять жирні кислоти (ЖК), які є одночасно основним субстратом процесів ПОЛ, тому зміна складу їх жирних кислот є інформативним показником, що визначає порушення обміну ліпідів.

Все це обумовило поставлену перед нами мету - вивчити та оцінити склад жирних кислот ліпідів у плазмі крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень і визначити їх роль у розвитку хвороби.

Дослідження є фрагментом планових науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України "Удосконалення існуючих і розробка нових методів антимікобактеріальної і патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень" (номер державної реєстрації 0102 U 000788) та "Поширеність, клінічний перебіг та наслідки лікування тубер-

кульозу серед груп підвищеного ризику захворювання" (номер державної реєстрації 0108 U 003090).

Матеріали та методи

Нами було обстежено 103 (64,37 % із 160) здорові особи віком від 18 до 65 років, котрі не палили цигарки (I група, контрольна) та 57 (35,63 % із 160) осіб такого ж віку, хворих на дисемінований туберкульоз легень (II група). Здорові особи та хворі на дисемінований туберкульоз легень не брали участі у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Обстеження осіб проводили у Київському міському протитуберкульозному диспансері № 1.

Підготовку проб і газохроматографічний аналіз проводили згідно методики Л.В. Сизоненко і Т.С. Брюзгіної (2003) [Сизоненко та ін., 2003]. Визначення складу жирних кислот фосфоліпідів у плазмі крові проводили біохімічним методом, в основі якого лежить екстракція ліпідів із плазми крові, виділення фосфоліпідів, метилування і газохроматографічний аналіз жирних кислот на газорідному хроматографі "Цвет-500" із плазміонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку складу жирних кислот ліпідів у плазмі крові здійснювали за методом нормування площ і визначення частки жирних кислот, що виражали у відсотках (%) [Гичка и др., 1998]. Похибка показників складала ± 10 %.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft Office Excel, 2007. Вірогідними вважали різницю при рівні статистичної значущості $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$.

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті комісією з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, де було винесено рішення, що дослідження виконані згідно сучасним науковим стандартам, були передбачені заходи по забезпеченню безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних Законів України.

Результати. Обговорення

У складі жирних кислот ліпідів плазми крові в осіб I групи (контрольна) в найбільшій кількості нами виявлені насичені ЖК: пальмітинова ($C_{16:0}$) та стеаринова ($C_{18:0}$) ЖК, що склали відповідно $(37,1 \pm 1,6)$ % і $(13,4 \pm 0,7)$ %. Із ненасичених ЖК були визначені олеїнова ($C_{18:1}$) та лінолева ($C_{18:2}$) ЖК, кількість яких склали відповідно $(16,3 \pm 0,5)$ % і $(29,1 \pm 0,5)$ %. Таке співвідношення жирних кислот комплексу ліпідів у плазмі крові у контрольній групі свідчить про значну їх насиченість (до $(50,5 \pm 1,6)$ %) в основному внаслідок високого вмісту пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$), що забезпечує стійкість системи крові до посилення вільнорадикальних процесів ПОЛ.

Результати наших досліджень показали, що

кількісний вміст жирних кислот у плазмі крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень (II група) відрізнявся від аналогічних їх показників у здорових осіб (I група). У хворих на дисемінований туберкульоз легень (II група) відмічалось невірогідне зниження пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$) до $(33,4 \pm 2,7)$ % ($p > 0,05$) при контролі $(37,1 \pm 1,6)$ %, що свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів, в результаті наявності патологічного процесу у легенях. Вміст стеаринової ЖК ($C_{18:0}$) у пацієнтів II групи вірогідно знижувався до $(8,2 \pm 1,1)$ % ($p < 0,001$) при $(13,4 \pm 0,7)$ % у здорових осіб. Тобто, знижений рівень пальмітинової ($C_{16:0}$) і стеаринової ($C_{18:0}$) ЖК у хворих на дисемінований туберкульоз легень свідчить про порушену функцію печінки.

В осіб II групи у плазмі крові з'явилась міристинова ЖК ($C_{14:0}$) ($p < 0,001$), кількість якої дорівнювала $(20,1 \pm 1,7)$ %, що свідчить про суттєві зміни в ендокринній системі даних пацієнтів; у здорових осіб міристинова ЖК ($C_{14:0}$) відсутня.

Рівень олеїнової ЖК ($C_{18:1}$) вірогідно знижувався в осіб II групи до $(11,0 \pm 1,0)$ % (в 1,48 разу, $p < 0,001$) порівняно з групою контролю (I групою), де рівень її становив $(16,3 \pm 0,5)$ %. Важливо відмітити, що вміст арахідонової ЖК ($C_{20:4}$) в осіб II групи підвищувався у 2,13 рази ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю й становив $(8,3 \pm 0,8)$ % (у контролі - $(3,9 \pm 0,4)$ %).

Вірогідне зниження рівня стеаринової ($C_{16:0}$) й олеїнової ($C_{18:1}$) ЖК у плазмі крові у хворих II групи ($p < 0,001$) свідчить про суттєві порушення метаболізму ліпідів в їх організмі в результаті посиленої активації процесів ПОЛ, що веде до виникнення дисбалансу співвідношення сумарного вмісту насичених, ненасичених і поліненасичених жирних кислот (ПН ЖК). Тенденція до зменшення ненасиченості ліпідного комплексу плазми крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень ($p < 0,001$) обумовлена вірогідним зниженням вмісту лінолевої ($C_{18:2}$) й олеїнової ($C_{18:1}$) ЖК ($p < 0,001$).

У плазмі крові в осіб II групи виявлено характерну закономірність з боку процесу конверсії жирних кислот, а саме - вірогідне зниження ($p < 0,05$) сумарного вмісту насичених ЖК (пальмітинової ($C_{16:0}$) і стеаринової ($C_{18:0}$)) та ненасичених ЖК (олеїнової ($C_{18:1}$) і лінолевої ($C_{18:2}$)) і вірогідне підвищення ($p < 0,05$) арахідонової ЖК ($C_{20:4}$), що негативно відображається на регуляторній функції респіраторної системи й характері перебігу туберкульозного процесу. Такі зміни складу жирних кислот ліпідів у плазмі крові зумовлюють зниження поліненасиченості ліпідного комплексу до $(19,7 \pm 0,6)$ % (у контрольній групі - $(33,3 \pm 1,5)$ %) ($p < 0,001$) та зменшення сумарного вмісту ненасичених ЖК до $(30,7 \pm 2,1)$ % ($p < 0,001$) при $(49,5 \pm 1,6)$ % у здорових осіб. Зменшення сумарного вмісту поліненасичених ЖК (ПН ЖК) у плазмі крові до $(19,7 \pm 0,6)$ % у хворих на дисемінований туберкульоз легень ($p < 0,001$) (при $(33,3 \pm 1,5)$ % у контрольній групі) відбувається в основному за рахунок зниженого рівня лінолевої ЖК

($C_{18:2}$) (до $10,1 \pm 1,5$ %), $p < 0,001$; у здорових осіб ($29,1 \pm 0,5$ %) та свідчить про активний специфічний процес у легенях.

Важливо відмітити, що основна маса ліпідів після всмоктування потрапляє в циркуляцію крові, оминаючи печінку, яка відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів та в утворенні деяких жирних кислот (зокрема, пальмітинової і стеаринової), кількість яких знижується у хворих на дисемінований туберкульоз легень, що дає можливість стверджувати про порушення у них функції печінки та зумовлює потребу в її корекції. Жирні кислоти, які синтезовані у печінці, етерифікуються у тригліцериди і резервуються у жирових депо, а в подальшому використовуються у складі фосфоліпідів для побудови клітинних мембран. Тобто, у печінці існує певний фізіологічний баланс між окисненням і етерифікацією жирних кислот, який контролюється інсуліном і глюкагоном. Із плазми крові вільні жирні кислоти проникають у гепатоцити, де утворюється пальмітинова ЖК ($C_{16:0}$), яка потім перетворюється у стеаринову ЖК ($C_{18:0}$).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, спектр жирних кислот ліпідів у плазмі крові у хворих на дисемінований туберкульоз легень характеризується виникненням дисбалансу співвідношення

сумарного вмісту насичених жирних кислот, вмісту ненасичених та сумарного вмісту поліненасичених жирних кислот. Результати наших досліджень встановили вірогідне підвищення сумарного рівня насичених ЖК на тлі зниженого сумарного вмісту ненасичених ЖК і вмісту ПН ЖК ($p < 0,001$), що свідчить про порушення метаболізму ліпідів у даних хворих в результаті посиленої активації процесів їх пероксидації. Зниження пальмітинової ($C_{16:0}$) та стеаринової ($C_{18:0}$) ЖК стверджує про деструктивні зміни лецитинової фракції фосфоліпідів, в результаті наявності туберкульозного процесу і про суттєві порушення функції печінки.

Результати наших досліджень показали, що важливим фактором у розвитку дисемінованого туберкульозу легень є порушення обміну ліпідів із модифікацією складу жирних кислот у плазмі крові, що необхідно враховувати при проведенні лікування даних пацієнтів та є досить важливим у перспективі практичної фтизіатрії. Суттєво виражені зміни складу жирних кислот у плазмі крові визначають їх чутливість до ПОЛ, що дозволить оцінювати характер метаболічних процесів та встановлювати тяжкість і наслідки перебігу захворювання у пацієнтів із дисемінованим туберкульозом легень (шляхом визначення складу жирних кислот у плазмі) та є в перспективі подальших розробок даних досліджень.

Список літератури

- Божко Г.Х. Молекулярные механизмы взаимодействия катехоламинов с элементами генома клеток / Г. Х. Божко // Вопросы медицинской химии. - 1984. - Т. 38, № 4. - Р. 12-17.
- Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. - М. Наука, 1972. - 259 с.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.А. Владимиров // Биофизика. - 1991. - № 29. - 249 с.
- Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С.Г. Гичка, Т.С. Брюзгина, Г.М. Вретик [та ін.] // Український кардіологічний журнал. - 1998. - № 7-8. - С. 50-52.
- Сизоненко Л.В. Вивчення ліпідних показників сироватки крові у вагітних з преєклампсією в динаміці лікування / Л.В. Сизоненко, Я.М. Вітовський, Т.С. Брюзгіна // Медична хімія. - 2003. - № 1. - Р. 86 - 88.
- Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу / Феценко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. [та ін.] // Український пульмонологічний журнал 2009. - 1. - С. 5-7.
- Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000-2011 роки) / За ред. О.К. Толстонова. - К., 2012. - 98 с.
- Mi-Sun Koo Strain specific transcriptional response in Mycobacterium tuberculosis infected macrophages / Koo Mi-Sun, S. Subbian, G. Kaplan // Cell Communication and Signaling. - 2012. - P. 10-12.

Пикас О.Б.

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, НЕ ПОСТРАДАВШИХ ОТ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

Резюме. Цель исследования изучить и оценить состав жирных кислот (ЖК) липидов в плазме крови у больных диссеминированным туберкулезом легких и определить их роль в развитии болезни.

Ключевые слова: жирные кислоты, плазма крови, диссеминированный туберкулез легких.

Pikas O. B.

FEATURES COMPOSITION OF FATTY ACIDS OF PLASMA LIPIDS IN SUFFERING FROM DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS, UNAFFECTED BY THE CONSEQUENCES OF THE CHERNOBYL ACCIDENT

Sammary. Aim the study was aimed at studying and evaluating fatty-acid composition of plasma lipids in suffering from disseminated pulmonary tuberculosis, by the biochemical method using a gas-liquid chromatograph "Cvet - 500".

Key words: fatty acid, plasma of blood, disseminated pulmonary tuberculosis.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2015 р.

Пикас Ольга Богданівна - Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології; +38 050 656-31-52, +38 044 430-46-20; ppikas@ukr. net

© Коробко О. А., Ільюк І. А., Степанюк Т. В.

УДК: 616.248-08

Коробко О. А., Ільюк І. А., Степанюк Т. В.

Кафедра внутрішньої медицини № 2 Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ З МЕТОЮ ДОСЯГНЕННЯ КОНТРОЛЮ НАД БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Резюме. *Результати отриманих даних свідчать про те, що у хворих, які в якості базисної терапії отримували β_2 -агоніст пролонгованої дії салметерол по 50 мкг у два прийоми та інгаляційний глюкокортикостероїдний препарат бекламетазону діпропіонат у середній добовій дозі 1000 мкг на добу у два прийоми, статистично достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами, які використовували тільки інгаляційний глюкокортикостероїдний засіб бекламетазону діпропіонату у високій дозі 2000 мкг на добу у два прийоми, визначалась позитивна динаміка клінічного перебігу захворювання, що проявлялось зменшенням виявів симптомів бронхіальної астми, сприяло зменшенню потреби добової дози β_2 -агоністів короткої дії та досягненню контролю над захворюванням.*

Ключові слова: *бронхіальна астма, терапія, контроль.*

Вступ

Бронхіальна астма (БА) - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке спричинене значною кількістю клітин та медіаторів запалення, та характеризується високими показниками захворюваності і смертності, значними економічними витратами для суспільства та індивідуума й суттєвим зниженням якості життя пацієнтів [Нейко, 2002; Бэрнс, Годфри, 2003; Фещенко та ін., 2013].

Головною метою лікування хворих на БА є досягнення та підтримка контролю над захворюванням. Вперше в рекомендаціях GINA-2006 контроль над перебігом захворювання був визначений в якості основної мети лікування хворих на БА. В редакції GINA-2012 поняття контролю над симптомами БА стало основним в оцінці перебігу захворювання, що має відображення в останньому наказі МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі" як регламентуючий документ по діагностиці та лікуванню хворих на бронхіальну астму в нашій країні [Победенная, Филоненко, 2010; Перцева та ін., 2012; Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р.].

Для реалізації програми, наміченої GINA, в Україні, як і в інших державах, надзвичайно важливим є впровадження спеціальних опитувальників по контролю над симптомами БА. Одним з таких опитувальників є широко розповсюджений Asthma Control Test (ACT), який дозволяє контролювати та, при необхідності, корегувати перебіг захворювання [Osman et al., 2001; The Global Initiative for Asthma (GINA), 2012].

Мета дослідження - вивчити рівень контролю над бронхіальною астмою при використанні різних схем лікування за допомогою ACT.

Матеріали та методи

Обстежено 64 хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості віком від 18 до 75 років (середній вік хворих склав $48,7 \pm 1,6$ років). Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 868 від

08.10.2013 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі" для базисної терапії хворих на середньотяжку астму персистуючого перебігу запропоновано використання альтернативних схем терапії, серед яких - інгаляційний глюкокортикостероїдний препарат (і-ГКС) у середній дозі та β_2 -агоніст пролонгованої дії, або і-ГКС у високій добовій дозі, або антагоніст лейкотрієнових рецепторів у поєднанні з і-ГКС у середньодобовій дозі та комбінація і-ГКС у низьких дозах з пролонгованим теофіліном.

В нашому дослідженні всі пацієнти були розподілені на дві репрезентативні групи за віком, статтю та тяжкістю БА. Хворі основної групи (36 осіб) отримували β_2 -агоніст пролонгованої дії салметерол по 50 мкг у два прийоми та і-ГКС бекламетазону діпропіонат у середній добовій дозі 1000 мкг на добу у два прийоми. Хворі групи порівняння (28 осіб) використовували тільки і-ГКС бекламетазону діпропіонат у високій дозі 2000 мкг на добу у два прийоми. За потребою використовувався β_2 -агоніст короткої дії салбутамол по 100 мкг в одній дозі.

З метою вивчення динаміки перебігу БА у хворих основної групи та пацієнтів групи порівняння використовували загальний астма-рахунок (у балах), який включав наявність нічних, денних симптомів захворювання, ранкової скутості, кашлю, частоти використання β_2 -агоністів короткої дії та даних спірометрії [Яшина та ін., 2003]:

А). Нічні симптоми: 1 - немає симптомів; 2 - одне пробудження протягом менше години без застосування аерозольних бронходилататорів; 3 - одне пробудження протягом більше години із застосуванням аерозольних бронходилататорів; 4 - одне пробудження протягом більше години або декілька пробуджень; 5 - більшу частину ночі не спали у зв'язку з проявами БА.

Б). Ранкова скутість грудної клітки: 1 - немає; 2 - підйом у звичайний час, відчуття скутості грудної клітки, без застосування аерозольних бронходилататорів; 3 - підйом у звичайний час, відчуття скутості грудної клітки, із застосуванням аерозольних бронходилататорів; 4 -

підйом раніш звичайного в зв'язку з симптомами БА, без застосування аерозольних бронходилататорів; 5 - підйом раніше звичайного в зв'язку із симптомами БА, без застосування аерозольних бронходилататорів.

В). Денні симптоми: 1 - немає; 2 - рідке посвистування або утруднення дихання, можливість підйому сходинок та вгору; 3 - посвистування або укорочення дихання більшу частину дня, можливість пересування на рівному місці, нездатність підйому вгору; 4 - посвистування або укорочення дихання більшу частину дня, утруднення пересування на рівному місці; 5 - дуже важкий стан, неможливість йти на роботу, навчання і виконувати звичайну повсякденну роботу.

Г). Кашель: 1 - немає; 2 - зрідка; 3 - частий, не знижує активності; 4 - частий, знижує активність; 5 - що привертає увагу більшу частину дня.

Результати контролю над бронхіальною астмою простежували у 64 хворих (з них 36 - основної групи та 28 - групи порівняння) через 3 місяці, з яких 48 пацієнтів (26 основної групи та 22 особи групи порівняння) повторно оглянуто через 6 місяців.

Для оцінки контролю над симптомами БА застосували АСТ, який складався з 5 питань, відповідь на які представлена у вигляді п'ятибальної оціночної шкали. Результат тестування залежав від суми балів, що набрана пацієнтом. Так, оцінка 25 балів відповідає повному контролю над БА (контрольована астма), 20 - 24 - частковому контролю (частково контрольована астма), сума менше 20 балів - неконтрольований перебіг захворювання (неконтрольована астма).

Функцію зовнішнього дихання оцінювали за допомогою комп'ютерного спірографа "Пульмовент - 1" (виробництво України).

Результати наших досліджень оброблені за допомогою комп'ютерної програми "STATISTICA 5.5" [Боровиков, 1998; Weber, 1961].

Результати. Обговорення

Результати проведеного обстеження свідчать про те, що найбільш виразні зміни визначали в динаміці загального астма-рахунку на 3 та 10 добу, що представлено на рис. 1.

Як видно, до лікування у хворих основної групи загальний астма-рахунок становив (17,5±0,3) балів, на 3 добу від початку обстеження та лікування - (8,8±0,5) балів, а на 10 добу - (8,0±0,4) балів, в той час, коли у хворих групи порівняння загальний астма-рахунок нараховував (17,5±0,3) балів, на 3 добу - (14,2 ± 0,2) балів, на 10 добу - (11,3±0,8) балів.

Аналізуючи рівень контролю над БА, визначали потребу добової дози β₂-

агоністів короткої дії протягом 30 днів. За нашими спостереженнями, найбільш виразні зміни у потребі добової дози β₂-агоністів у разі необхідності визначали у хворих основної групи та пацієнтів групи порівняння до лікування, на 3 та 10-у добу.

За результатами отриманих нами даних до лікування у хворих основної групи кількість використання β₂-агоніста короткої дії (сальбутамолу) становила (9,3±0,1) разів, в осіб групи порівняння - (8,9±0,1) разів на добу (p>0,05). На 10 добу захворювання потреба у використанні сальбутамолу у хворих основної групи зменшилась до (3,6±0,1) разів, а в осіб групи порівняння - до (5,2±0,1) разів на добу (p<0,01). На 30 добу обстеження та лікування в пацієнтів основної групи кількість використання інгаляцій сальбутамолу становила (2,6±0,2) разів, у пацієнтів групи порівняння - (3,7±0,2) разів на добу (p<0,05).

Отже, на 10 добу у хворих основної групи загальний астма-рахунок статистично достовірно (p<0,01) зменшився на (9,6±0,5) балів, тоді як у пацієнтів групи порівняння - на (6,6±0,8) балів). У зв'язку із цим стало можливим зменшення дози β₂-агоністів короткої дії до (3,6±0,1) інгаляцій у хворих основної групи, тоді як у осіб групи порівняння - до (5,2±0,1) інгаляцій на добу.

Віддалені результати досягнення контролю над БА визначались за допомогою АСТ. Отримані дані свідчать про те, що через 3 місяці повний контроль над БА був досягнутий у 14 хворих ((38,9±0,08) %) основної групи та у 6 пацієнтів ((21,4±0,09) %) групи порівняння (p<0,001). Неповний (частковий) контроль над захворюванням спостерігався у 19 осіб ((52,8±0,07) %) основної групи та 12 осіб ((42,9±0,07) %) групи порівняння (p<0,01). Неконтрольованою астма була у 3 осіб

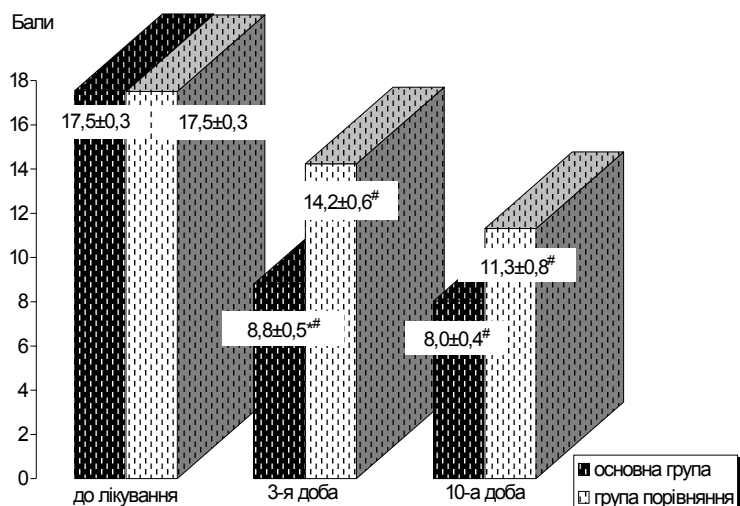


Рис. 1. Динаміка симптомів (загальний астма-рахунок) під впливом лікування.

Примітки: 1) * - різниця в показниках (p<0,05) у порівнянні з хворими групи порівняння; 2) # - різниця в показниках (p<0,05) у порівнянні з хворими до лікування.

((8,4±0,03) %) основної групи та в 10 осіб групи порівняння ((35,7±0,02) %) ($p<0,001$).

Через 6 місяців нашого спостереження за хворими в основній групі визначали повний контроль над БА в 10 осіб (27,78 ± 0,07) %, у групі порівняння - в 4 осіб (14,3±0,06) %) ($p<0,001$). Частковий контроль над астмою спостерігали в 11 осіб (30,56±0,05%) в основній групі та у 9 осіб (32,1±0,03) %) у групі порівняння ($p<0,001$). Відсутній контроль над астмою зафіксований у 5 осіб (13,9±0,09) %) в основній групі та 9 осіб (32,14 ± 0,03) %) - у групі порівняння ($p<0,001$).

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що у хворих першої групи, які в якості базисної терапії отримували β_2 -агоніст пролонгованої дії салметерол по 50 мкг у два прийоми та і-ГКС бекламетазону діпропіонат у низькій добовій дозі 1000 мкг на добу у два прийоми, статистично достовірно ($p<0,05$) у порівнянні з пацієнтами контрольної групи, які використовували тільки і-ГКС бекламетазону діпропіонату у високій дозі

2000 мкг на добу у два прийоми, визначалась позитивна динаміка клінічного перебігу захворювання, що проявлялось зменшенням виявів симптомів БА, сприяло зменшенню потреби добової дози β_2 -агоністів короткої дії та досягненню контролю над захворюванням. Наведений вище факт, вірогідно, пов'язаний із впливом на декілька ланок патогенезу бронхіальної астми.

Висновки та перспективи подальших розробок

Вивчення альтернативних схем базисної терапії хворих на бронхіальну астму:

1. Збільшує можливості вибору адекватного лікування таких пацієнтів.

2. Сприяє прискоренню досягнення контролю над цим недугом з можливим переходом на нижчу сходинку терапії та зменшенням об'єму медикаментозного лікування.

Список літератури

- Антигистаміний препарат фенкарол в ліченні комбінованої патології - алергического ринита и бронхальной астмы I-II степени [Текст] / Л. А. Яшина, Н. Г. Горовенко, М. А. Полянская [и др.] // Астма та алергія. - 2003. - № 2-3. - С. 41-47.
- Боровиков В. П. STATISTICA - Статистический анализ и обработка данных в среде Windows [Текст] / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. - М.: Информационно-издательский дом "Филин", 1998. - 608 с.
- Бэрнс П. Бронхиальная астма [Текст] / П. Бэрнс, С. Годфри. - Москва: БИНОМ - ПРЕСС, 2003. - 128 с.
- Бронхіальна астма у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, лікування: метод. рекомендації / уклад. Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, Н. Д. Чухрієнко [та ін.]; Міністерство охорони здоров'я України, Національна Академія медичних наук України, Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України", Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупіка. - Київ, 2013. - 56 с.
- Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі".
- Нейко, Є. М. Бронхіальна астма [Текст] / Є. М. Нейко // Галицький лікарський вісник. - 2002. - Т. 9, № 1. - С. 111-117.
- Перцева, Т. А. Выбор терапии для достижения и поддержания контроля над астмой врачом общей практики [Текст] / Т. А. Перцева, Т. В. Кириеева, А. В. Черкасова // Астма та алергія. - 2012. - № 1. - С. 5-12.
- Победенная, Г. П. Астма-контроль: возможности его клинико-патогенетической оценки и прогнозирования [Текст] / Г. П. Победенная, Е. Н. Филоненко // Астма та алергія. - 2010. - № 3 - 4. - С. 48-52.
- The Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.ginaasthma.com/GuidelinesResources.asp?11=2&12+0/>.
- Patient weighting of importance of asthma symptoms [Text] / L. M. Osman, L. McKenzie, J. Cairns [et al.] // Thorax. - 2001. - № 56 (2). - P. 138-142.
- Weber E. Grundriss der biologischen statistik [Text] / E. Weber // Aufl. Jena. - 1961. - Vol. 4. - P. 13-42.

Коробко Е.А., Ілюк І.А., Степанук Т.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ С ЦЕЛЬЮ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Резюме. Результаты полученных данных свидетельствуют о том, что у больных, которые в качестве базисной терапии получали β_2 -агонист пролонгированного действия салметерол по 50 мкг в два приема и ингаляционный глюкокортикостероидный препарат бекламетазона дипропионат в средней суточной дозе 1000 мкг в сутки в два приема, статистически достоверно ($p<0,05$) по сравнению с пациентами, которые использовали только ингаляционный глюкокортикостероидный препарат бекламетазона дипропионат в высокой дозе 2000 мкг в сутки в два приема, определялась положительная динамика клинического течения заболевания, что проявлялось уменьшением проявлений симптомов бронхальной астмы, способствовало уменьшению потребности суточной дозы β_2 -агонистов короткого действия и достижению контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия, контроль.

Korobko O., Iliuk I., Stepanuk T.

PRACTICAL EXPERIENCE OF USING THE ALTERNATIVE SCHEMES IN TREATMENT TO ACHIEVE CONTROL ASTHMA

Summary. The results of the data indicate that patients who received basic therapy of β_2 -agonist long-acting salemeterol of 50 mkg in two divided doses and inhaled glucocorticoid drug beklametazoni dipropionat in the medium dose of 1000 mkg per day in two divided doses, are statistically significantly ($p<0,05$) compared with the patients who used only inhaled glucocorticoid drug beklametazoni

dipropionat in the high dose of 2000 mkg per day in two divided doses, defined positive dynamics of the clinical course of the disease, resulting by a decrease of instances of asthma symptoms, helped to reduce the daily need doses of β_2 -agonists of short-acting and to achieve disease control.

Key words: *asthma, therapy, control.*

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Коробко Олена Анатоліївна - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 097 497-81-64; korob.evgen@yandex.ua

Льюк Ірина Анатоліївна - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 063 249-63-58; irynailiuk@gmail.com

Степанюк Тетяна Володимирівна - асистент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 095 281-03-94; tatyana_st@mail.ua

© Томашевський Я.В.

УДК: 16.37-002:616.379-008.64:616.152-018.74

Томашевський Я.В.

Кафедра хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПРЕВЕНТИВНО-МЕТАБОЛІЧНА КОРЕКЦІЯ СИНДРОМУ ЦИТОПАТИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ БІЛІАРНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Резюме. *В роботі здійснюється аналіз результатів лікування 122 хворих на цукровий діабет, у яких виник гострий панкреатит біліарної етіології. Лабораторний аналіз здійснювався в межах моніторингу маркерів цитопатичної гіпоксії в залежності від морфологічної форми гострого панкреатиту та ефективності оптимізованого та традиційного лікувального комплексу консервативної терапії. Отримані результати свідчать, що гострий панкреатит біліарної етіології у хворих з цукровим діабетом супроводжується послідовними закономірностями дисбалансу в системі цитопатичної гіпоксії, ступінь важкості якого визначається морфологічними змінами в підшлунковій залозі. Закономірність динаміки порушень маркерів цитопатичної гіпоксії дозволяє їх використання в якості предикторів функціональної недостатності печінки та поліорганної недостатності у хворих з некротичними формами гострого панкреатиту біліарної етіології на тлі цукрового діабету.*

Ключові слова: *гострий панкреатит біліарної етіології - цукровий діабет - синдром та маркери цитопатичної гіпоксії - методи превентивної метаболічної корекції.*

Вступ

Зростання зацікавленості науковців проблемами хірургічного та консервативного лікування хворих на гострий панкреатит біліарної етіології (ГПБЕ) зумовлюється експоненціальним збільшенням показника захворюваності на жовчокам'яну хворобу, що за темпами зростання поступається лише темпам поширення атеросклерозу, який в групі нозологій, що формують метаболічний синдром (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, ожиріння), займає домінуючу позицію [Березницький и др., 2012]. Виникає поєднання хірургічної патології та її ускладнень з ускладненим перебігом системної супутньої соматичної патології вже на початкових етапах лікування ГПБЕ утруднює вибір адекватних та оптимальних методів та технологій його реалізації в силу певних діагностично-лікувальних обмежень та епідеміологічних особливостей формування негативного преморбідного фону в силу вікового накопичення супровідної патології [Шейко та ін., 2013], яка вимагає своєї обов'язкової корекції, збільшуючи вихідну важкість госпіталізованого пацієнта та ступінь операційно-анестезіологічного ризику та змінюючи звичну доктрину одномоментної радикальної санації позапечінкових жовчних протоків на пріоритетну реалізацію етап-

них хірургічних втручань [Васильев, 2013]. Ситуація значно ускладнюється, коли у хворих на цукровий діабет (I чи II типу) виникає хірургічна патологія у вигляді ГПБЕ, тому що ургентна ситуація реалізується на скомпromетовану фоні (діабетичні порушення мікроциркуляції, дисфункція печінки у вигляді жирової дистрофії чи гепатозу, органні метаболічно-дистрофічні зміни - кардіопатія, нефропатія) [Шано и др., 2014], що вимагає значних змін при реалізації методів консервативної інтенсивної терапії в межах концепції обриву панкреонекрозу через блокаду мікроциркуляції [Ткачук, Пюрик, 2010], що і без того утруднює доставку лікувальних засобів до органів-мішеней (підшлункова залоза), в умовах зростаючого ризику органних ускладнень у вигляді дисфункції чи недостатності (печінка, нирки тощо) ізольованого чи множинного характеру [Михеев, Михеев, 2012]. Реалізувати в такій клінічній ситуації повноцінну програму інтенсивного консервативного та хірургічного лікування утруднено в силу високого операційно-анестезіологічного ризику [Бойко и др., 2014], тому акценти при курації ГПБЕ у хворих на ЦД переносяться на раннє використання малоінвазивних хірургічних технологій, що дає можливість зменшити ризик післяопера-

ційних гнійно-септичних ускладнень, у вигляді ранньої ендоскопічної біліарної декомпресії та санації, лапароскопічних втручаннях для лікування запальних біліарних ускладнень, які в цього контингенту пацієнтів мають тенденцію до поєднання, та профілактики транслокації мікрофлори біліарним шляхом, який у хворих на ГПБЕ має домінуюче значення [Хацко и др., 2014]. Крім цього, здійснюється інтенсивний пошук оптимальних та адекватних консервативних технологій для подолання об'єктивних труднощів медикаментозної доставки та профілактики можливих поліорганичних дисфункцій [Сипливиий та ін., 2014]. Вивчення в цій непростій ситуації так званих критичних процесів (синдром цитопатичної гіпоксії) та пошук і опрацювання схем консервативної корекції його маркерів є, наразі, актуальною проблемою хірургії [Чуклин, 2013], оскільки закладаються патогенетичні та патофізіологічні засади до прогнозування, оптимальних шляхів лікування та профілактики органичних та поліорганичних порушень при ГПБЕ, навіть в таких преморбідних умовах, як ЦД [Миминошвили и др., 2012; Тимченко, 2014].

Мета роботи: оцінка лабораторної ефективності консервативних лікувальних технологій щодо корекції біохімічних проявів синдрому цитопатичної гіпоксії при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих із цукровим діабетом.

Матеріали та методи

В статті здійснюється аналіз результатів комплексного лікування та лабораторного моніторингу 122 хворих з ЦД, у яких верифікований ГПБЕ, що перебували на стаціонарному лікуванні на клінічних базах кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за період 2012-2015 рр.

Дизайн дослідження передбачав виконання основних завдань роботи на базі основної та ретроспективної групи (це група хворих на ГПБЕ на тлі ЦД), групи контролю (група хворих на ГПБЕ без ознак ЦД) та групи порівняння (донори-добровольці), використання в якості параметрів порівняння залежно від сегменту і поставлених завдань дослідження показників всіх 4 груп (основної та ретроспективної, групи контролю та порівняння).

Згідно дизайну роботи сформовані та структуровані репрезентативні за гендерно-віковими та нозологічними характеристиками шляхом суцільного аналізу основна (64 хворих) та ретроспективна (58 хворих) групи. Згідно із поставленою метою для визначення клініко-лабораторних особливостей ГПБЕ у хворих із наявним ЦД методом вибіркового аналізу створена група контролю - 40 хворих із верифікованим ГПБЕ без ознак ЦД та група порівняння (30 донорів-добровольців).

Основна група 64 хворих: жінок 30 (46,9%), чоловіків 34 (53,1%). Середній показник віку для групи - $62,1 \pm 10,15$ років: для жінок $64,2 \pm 9,17$; для чоловіків - $60,3 \pm 10,86$.

У всіх пацієнтів основної групи ГПБЕ виник на тлі ЦД, в тому числі, ЦД I типу - 14 хворих (21,9%) та ЦД II типу - 50 (78,1%). В 85,9% випадків (55 хворих) ЦД верифікований в середньому $16,5 \pm 9,79$ років до актуальної госпіталізації, тоді як у 9 хворих (14,1%) ЦД був вперше виявлений лише після госпіталізації пацієнтів до хірургічного стаціонару. Середня тривалість діабетичного анамнезу у хворих ЦД I типу склала $22,8 \pm 9,65$ років, у пацієнтів з ЦД II типу - $15,2 \pm 8,33$, загалом для групи - $16,5 \pm 9,97$ років. За формою важкості ЦД основна група мала наступну структуру: ЦД легкої форми 4% (3), середня форма важкості 41% (26), важка - 55% (35). Під час госпіталізації в хірургічну клініку з приводу ГПБЕ в стадії компенсації ЦД перебувало 2 (3,2%) хворих основної групи, в більшості випадків (96,8% - 62 особи) констатована субкомпенсація (60,8% - 39) та декомпенсація (36,0% - 23) ЦД, у тому числі, в 10,9% (7 осіб) - кетоацидоз.

В структурі ускладнень ЦД (згідно критеріїв ВООЗ 1999 р.) в основній групі визначали діабетична гепатопатія (2,8%), кардіоміопатія (5,2%), діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок (24,0%), енцефалопатія (53,0%), полінейропатія (78,3%), ретинопатія (78,8%), нефропатія (80,9%).

У всіх пацієнтів основної групи стверджено наявність супутніх захворювань, які погіршували прогноз і ускладнювали перебіг основного захворювання. В структурі супутньої патології домінували хвороби системи кровообігу (клас IX - 57,6%), сечостатевої системи (клас XIV - 11,7%), органів травлення (клас XI - 6,1%), хвороби крові і кровотворних органів (клас III - 4,1%), хвороби органів дихання (клас X - 4,0%) та інші класи хвороб (16,5%), серед яких провідні місця належали атеросклерозу магістральних судин (7,5%), варикозній хворобі нижніх кінцівок (5%) та ожирінню (4,0%).

Ретроспективна група 58 хворих: жінок 28 (48,3%), чоловіків 30 (51,7%). Середній показник віку групи - $61,2 \pm 10,72$ років: жінок $63,1 \pm 9,93$, чоловіків - $59,1 \pm 11,45$.

У всіх пацієнтів ретроспективної групи ГПБЕ виник на тлі ЦД, в тому числі, ЦД I типу - 14 хворих (23,8%) та ЦД II типу - 44 (76,2%). В 86,2% (50 хворих) ЦД був верифікованим в середньому $16,8 \pm 9,45$ років до актуальної госпіталізації, тоді як у 8 хворих (13,8%) ЦД був вперше виявлений лише після госпіталізації пацієнтів до хірургічного стаціонару. Середня тривалість діабетичного анамнезу у хворих ЦД I типу склала $20,9 \pm 10,65$ років, у пацієнтів з ЦД II типу - $14,2 \pm 7,88$, загалом для групи - $15,7 \pm 9,54$ років. За формою важкості ЦД ретроспективна група мала наступну структуру: ЦД легкої форми 5% (4), середня форма 37% (21), важка - 57% (33).

Під час госпіталізації в хірургічну клініку з приводу ГПБЕ в стадії компенсації ЦД перебувало 3 (5,1%) хворих ретроспективної групи, в більшості випадків (94,9% - 55 особи) констатована субкомпенсація (60,1% - 35) та декомпенсація (34,8% - 20) ЦД, у тому числі, в 8,6%

(5 осіб) - кетоацидоз.

В структурі ускладнень ЦД (згідно критеріїв ВООЗ 1999 р.) в ретроспективній групі визначали діабетична гепатопатія (3,6%), кардіоміопатія (5,6%), діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок (28,0%), енцефалопатія (58,7%), полінейропатія (74,3%), ретинопатія (72,4%), нефропатія (79,8%).

В структурі супутньої патології домінували хвороби системи кровообігу (клас IX - 57,0%), сечостатевої системи (клас XIV - 12,4%), органів травлення (клас XI - 7,6%), хвороби крові і кровотворних органів (клас III - 4,0%), хвороби органів дихання (клас X - 4,6%) та інші класи хвороб (14,4%), серед яких провідні місця належали атеросклерозу магістральних судин (6,2%), варикозній хворобі нижніх кінцівок (3%) та ожирінню (2,0%), катаракті (3,2%).

Група контролю 40 хворих: жінок 29 (72%), чоловіків 11 (28%), середній показник віку $58,6 \pm 8,82$ років. За морфологічними формами розподіл становив: інтерстиційна форма ГПБЕ - 10, некротична форма ГПБЕ - 30, розподіл за КТ площею панкреонекрозу: відокремлений панкреонекроз 10, розповсюджений - 10, субтотально-тотальний - 10.

Група порівняння 30 здорових осіб (донори-добровольці): жінок 12 (40%), чоловіків 20 (60%). Середній показник віку для групи склав $35,2 \pm 4,78$ років; для жінок середній показник віку становив $34,6 \pm 5,18$ років; для чоловіків - $35,3 \pm 4,75$ років.

В хворих основної групи базова терапія ГПБЕ доповнена методом захищеного транспорту медикаментозних чинників, в першу чергу антибактеріальних та гепатопротекторних засобів, шляхом системного впливу підготовлених ліпосом для створення високих концентрацій терапевтичних чинників в гепатопанкреатобілярній зоні для профілактики біліарної транслокації, післяопераційного холангіту та проявів печінкової дисфункції (патент № 84479). Метод заснований на використанні властивостей фосфатидилхоліну (ліпін), що є безальтернативним метаболічним субстратом для підтримки фізіологічної діяльності гепатоцитів, до транспорту в гепатобілярну зону антибіотиків, таким чином, досягається подвійний кумулятивний ефект: по-перше, вирішується проблема створення в печінці високих бактеріцидних концентрацій антибактеріальних засобів, які згідно із фармакокінетикою виводяться жовчу, саноючи, таким чином, біліарний тракт та забезпечуючи лікування та профілактику запальних ускладнень з боку жовчних протоків; по-друге, здійснюється адресний протективний вплив на паренхіму печінки з метою лікування та профілактики проявів печінкової дисфункції.

Поряд з цим, в основній групі консервативна протекція печінкової діяльності впродовж консервативного та оперативного лікування хворих на ЦД із ГПБЕ була доповнена впливом на структурно-метаболічні засади морфофункціонального стану печінки, що мають безпосередній вплив на критичні процеси в клітинах (ци-

топатична гіпоксія) (цитофлавін, ліпофлавін, антраль, мексідол, проєкційний регіонарний фізіотерапевтичний вплив - магнітотерапія, ДМХ-терапія, внутрішньотканинний та інтраорганний електрофорез, системна озонотерапія та регіонарна холезоноперфузія, методи ефєрентної детоксикації - ультрафіолетове внутрішньовенне опромінення крові, дискретний плазмоферез, ентеросорбція, холесорбція при біліарному дренажуванні) (патент № 85118, 85126, 87890, 87887).

Ступінь цитопатичної гіпоксії визначали в сироватці венозної крові при госпіталізації в клініку, на 2, 4, 7, 10, 14 добу від початку консервативного лікування (в випадку оперативного втручання відповідно доба післяопераційного періоду) в хірургічній клініці за вмістом карбонільних груп для оцінки катаболічно-анаболічної спрямованості метаболізму та ступеня важкості окисної модифікації білків сироватки плазми в умовах зміненого метаболізму під впливом панкреатогенного ендотоксикозу; аргініну - для оцінки існуючого чи виникаючого дефіциту незамінного метаболічного субстрату гепатоцитів, що слугує непрямою ознакою ступеня печінкової дисфункції; аденозиндезамінази - для визначення ступеню мітохондріальної дисфункції гепатоцитів; продуктів метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальних за їх розщеплення ферментів (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа) - динаміка енергетичного дефіциту на клітинному та субклітинному рівнях; ендотеліальної дисфункції - за метаболітами оксиду азоту (нітрати, нітрити) та гомоцистеїну.

Статистична обробка первинного масиву клінічної та лабораторної бази даних опрацьована методами варіаційної статистики з використанням параметричних та непараметричних критеріїв.

Результати. Обговорення

В даному дослідженні здійснювалося порівняння маркерів цитопатичної гіпоксії між значеннями основної та ретроспективної груп та з показниками групи порівняння (донори), що дозволяло визначити основні закономірності зміни динаміки досліджуваних показників внаслідок основного патологічного процесу, дати обґрунтовані рекомендації щодо патогенетичної оптимізації протоколу консервативного супроводу та визначити його ефективність.

Набрякова (інтерстиційна) форма ГПБЕ характеризувалася достовірними змінами динаміки карбонільних груп, вмісту аргініну та аденозиндезамінази в основній та ретроспективній групах порівняно з групою порівняння на фоні фізіологічних коливань решти досліджуваних маркерів цитопатичної гіпоксії, а саме: ксантин, гіпоксантин, ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа, нітрати, нітрити, гомоцистеїн.

Динаміка карбонільних груп при госпіталізації до хірургічної клініки, які є предиктором катаболічної переорієнтації метаболізму та критерієм важкості окисної модифікації сироваткових білків під впливом панкреа-

тогенного ендотоксикозу: група порівняння ($58,3 \pm 2,51$) - неструктивна патологія підшлункової залози супроводжується прогресивною динамікою зростання в основній на 30% ($75,8 \pm 2,94$, $t=3,87$, $p<0,001N$) та ретроспективній на 31,4% ($76,6 \pm 3,12$, $t=4,01$, $p<0,001N$) групах (зростання в середньому на 30,7%), визначають засади майбутньої метаболічної дисфункції печінки, що за умови відсутності адекватного періопераційного консервативного впливу є сприятливим фактором до розвитку гострої печінкової недостатності в умовах зростання операційно-анестезіологічного ризику.

Дослідження вмісту аргініну (безальтернативний метаболічний субстрат діяльності гепатоцитів), констатував, що розвиток набрякової форми ГПБЕ характеризується достовірним зменшенням його рівня, що визначає та доповнює метаболічні засади майбутнього формування печінкової дисфункції за умови ГПБЕ у хворих на ЦД, що доводить значення діабетичної компрометації печінкової паренхіми - основна на 17,76% ($57,4 \pm 1,78$, $t=4,53$, $p<0,001N$) та ретроспективна на 18,34% ($57,0 \pm 1,74$, $t=4,72$, $p<0,001N$) групи (зменшення в середньому на 18,05%). Ці дані про виникаючий дефіцит аргініну є визначальною щодо визначення пріоритетів якісного складу консервативного лікування пацієнтів з ГПБЕ для профілактики функціональних порушень печінки при супутньому ЦД.

Патологічні зміни концентрації АДА (індикатор дисфункції мітохондрій гепатоцитів та маркер гострої печінкової недостатності) констатують, що гостре інтерстиційне запалення підшлункової залози супроводжується достовірним зростанням концентрації АДА порівняно з групою порівняння ($19,1 \pm 0,91$). Наявність у хворого з ГПБЕ ЦД є фактором обтяження, оскільки це супроводжується прогресивним зростанням концентрацій АДА в основній на 37,2% ($26,2 \pm 1,11$; $t=2,7$, $p<0,01$) та ретроспективній на 40,3% ($26,8 \pm 1,12$; $t=2,95$, $p<0,01$) групах (збільшення в середньому на 38,75%). Ці дані свідчать про патологічний вплив панкреатогенного ендотоксикозу на функціональну спроможність печінки в умовах ГПБЕ і при наявному ЦД, оскільки тривалий діабетичний анамнез сприяє зростанню операційно-анестезіологічного ризику та ризику післяопераційних ускладнень (органні, поліорганні дисфункції).

Таким чином, набрякова форма ГПБЕ, що виникає у хворих із ЦД, характеризується раннім виникненням лабораторних ознак токсичного ушкодження паренхіми печінки патологічно зміненими метаболічними процесами під впливом панкреатогенного ендотоксикозу, що вимагає відповідних змін та корекцій існуючих консервативних (періопераційних) програм лікування, оскільки в основі виникаючої дисфункції печінки лежать структурні засади, а саме токсичне пошкодження мітохондріального апарату гепатоцитів.

Використання оптимізованих технологій консервативного лікування у хворих на ЦД з набряковою формою ГПБЕ основної групи дозволяє здійснити превен-

тивну метаболічну корекцію виявлених порушень (зсуви по карбонільним групам, аргініну та аденозіндезамінази) на 4 добу консервативного лікування, натомість засоби традиційної консервативної терапії відновлюють аналогічні порушення до 7 доби, причому відновлення відбувається при збереженні виявленої закономірності: найшвидше відновлюється рівень аргініну (до 2 доби), потім значення карбонільних груп і, нарешті, вміст аденозіндезамінази. Таким чином, використання запропонованого комплексу консервативних заходів дозволяє відновити звичний режим гомеостазу у хворих з набряковою формою ГПБЕ при наявності ЦД на 3 доби швидше порівняно з традиційними засобами в ретроспективній групі хворих.

Динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції (сумарна концентрація нітритів та нітратів, гомоцистеїн) встановила що їх кількісні зміни мають диференційно-діагностичне значення для розмежування деструктивних і неструктурних форм ГПБЕ, оскільки за умови набрякової (неструктурної) форми ГПБЕ (в основній і ретроспективній групах) досліджувані показники вірогідно не різнилися ($p>0,05$) від аналогічних значень групи порівняння (нітрати та нітриси - $0,30 \pm 0,014$; гомоцистеїн - $9,6 \pm 0,58$). Достовірна різниця маркерів ендотеліальної дисфункції з'являється у хворих з відокремленим некротичним ГПБЕ (в основній - це збільшення рівня на 18% ($0,354 \pm 0,014$, $t=2,73$, $p<0,01N$), ретроспективній - зростання рівня на 18,7% ($0,356 \pm 0,014$, $t=2,83$, $p<0,01N$), в середньому рівень зріс на 18,35%) групах на відміну від значень гомоцистеїну, коли ця різниця визначається при відмежованій формі ГПБЕ (група порівняння - $9,6 \pm 0,58$, основна група - $14,5 \pm 0,71$ (зростання становить 51%), ретроспективна група - $14,7 \pm 0,73$ (зростання становить 53%), в середньому рівень зростання становив 52%).

При наявності відокремленого некротичного ГПБЕ у хворих на ЦД використання опрацьованого комплексу консервативних заходів в основній групі хворих дозволяє відновити порушений баланс в системі маркерів цитопатичної гіпоксії до 7 доби від початку консервативного лікування, натомість традиційні технології консервативного лікування в ретроспективній групі дозволили досягнути подібних результатів до 10 доби від початку лікування. Слід відмітити про збереження виявленої закономірності відновлення діагностованих метаболічних порушень, які простежувалися у хворих з набряковою формою панкреатиту, а саме: спочатку відновився вміст аргініну, потім вміст карбонільних груп, зрештою стабілізувалася концентрація аденозіндезамінази (маркер мітохондріальної дисфункції гепатоцитів) і, нарешті, відновлюється показники ендотеліальної дисфункції - значення сумарної концентрації нітратів і нітритів та рівень гомоцистеїну.

У хворих на розповсюджені форми некротичного ГПБЕ в патологічні зрушення системного метаболізму долучається катаболізм пуринових нуклеотидів у виг-

ляді прогресуючого зростання ксантину та гіпоксантину: в основній ($13,2 \pm 0,84$, $t=6,04$, $p<0,001N$, рівень зростає на 83,8%) та ретроспективній ($13,4 \pm 0,86$, $t=6,48$, $p<0,001N$, рівень зростає на 86,6%) групах (середній рівень зростання ставить 85,2%). Отримані дані підтверджують положення про етапність порушень системи гомеостазу, коли по мірі збільшення площі панкреонекрозу поглиблюються метаболічні зсуви (стадія субкомпенсації), ідентифікуючи органні дисфункції. Подібні дослідження маркерів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантин та гіпоксантин) дозволяє здійснювати діагностику відокремлених та розповсюджених форм некротичного ГПБЕ.

Результатом використання представленого комплексу консервативних технологій у хворих з ЦД основної групи з розповсюдженою формою некротичного ГПБЕ є відновлення виявлених метаболічних порушень до 10 доби від початку консервативного лікування, натомість, засоби традиційного (базового, протокольного) лікування дозволяють стабілізувати дисфункцію гомеостазу до 14 доби, при збереженні виявленої закономірності, коли останнім відновлювався рівень ксантину та гіпоксантину (сигнальні маркери активного катаболізму пуринових нуклеотидів), засвідчуючи про субклітинні порушення, які виникають у хворих з поширеним некрозом підшлункової залози: карбонільні групи - це наслідок окисної модифікації сироваткових білків, динаміка аргініну - це відображення зменшення вмісту в сироватці крові безальтернативного метаболічного субстрату для клітин печінки, зростання рівня аденозиндезамінази - свідчення мітохондріальної дисфункції у вигляді альтерації мітохондрій, внаслідок чого відбувається руйнація клітин (цитоліз), маркери ендотеліальної дисфункції засвідчують каскад системного запалення та цитокінової агресії на тлі мікроциркуляторних порушень, що відображає метаболічну основу диференційної діагностики деструктивних та недеструктивних форм ГПБЕ, і, нарешті, вміст ксантину та гіпоксантину (маркери стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів) є свідченням ядерної дезінтеграції гепатоцитів, що є морфологічної та структурною основою печінкової недостатності у хворих з некротичним ГПБЕ.

Крайнім ступенем (стадія декомпенсації) системних порушень організації гомеостазу спостерігається у хворих з субтотально-тотальними формами ГПБЕ, коли на тлі попередніх метаболічних порушень діагностується зростання сироваткових концентрацій ферментів, що відповідальні за утилізацію продуктів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа), які в процесі своєї діяльності продукують реактивні форми кисню, що стимулює оксидатний стрес. Крім цього, враховуючи внутрішньоклітинне розташування цих ферментів (в гепатоцитах), зростання їх концентрації є свідченням активного цитолізу печінки, що є додатковим критерієм органної (печінкової) недостатності. Так, значення КО та КДГ при набряковому ГПБЕ,

відокремленому та розповсюдженому панкреонекрозу достовірно не різняться ($p>0,05$) від значень групи порівняння ($2,59 \pm 0,14$), і лише у хворих з субтотально-тотальним панкреонекрозом (група контролю - $3,1 \pm 0,14$, $t=2,54$, $p<0,05N$) концентрація перевищує фізіологічну норму, а при наявності у хворого супутнього ЦД ці патологічні процеси набувають ще більш стрімкого характеру, коли аналогічні значення основної ($3,72 \pm 0,15$, $t=3,02$, $p<0,01$, збільшення становить 43,6%) та ретроспективної ($3,76 \pm 0,15$, $t=3,22$, $p<0,01$, збільшення становить 45,17%) груп перевищують показники групи контролю (середнє вихідне значення перевищення від норми становить 44,39%).

Можливості запропонованого комплексу консервативних методів дозволив стабілізувати стан хворих на ЦД із субтотально-тотальним ураженням підшлункової залози внаслідок ГПБЕ у хворих основної групи до 14 доби від початку консервативного лікування, натомість, подібних результатів у хворих ретроспективної групи не отримано, оскільки технології традиційної консервативної терапії не дозволили здійснити очікувану метаболічну корекцію до сигнального терміну забору біохімічного матеріалу (кров) на дослідження, оскільки рівень маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів та рівень активації регулюючої їх ферментної системи (ксантиноксидаза та ксантиндегідрогеназа) вірогідно різнилися порівняно з контрольними значеннями, що свідчило про існуючу загрозу органної (печінкової) недостатності у хворих ретроспективної групи, що відображалось в результатах біохімічних досліджень і є її структурно-морфологічною основою печінкової недостатності (спочатку цитоліз гепатоцитів, потім дисфункція мітохондрій та їх альтерація, потім пошкодження ядерного апарату гепатоцитів).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наявність ГПБЕ у хворих з ЦД супроводжується послідовними та закономірними порушеннями балансу між маркерами синдрому цитопатичної гіпоксії, ступінь важкості цього дисбалансу визначається морфологічними змінами в підшлунковій залозі. Так, набрякова форма ГПБЕ у хворих на ЦД супроводжується зростанням рівня карбонільних груп на 30,7%, АДА на 38,75% та зниженням вмісту аргініну на 18,05%; відокремлений панкреонекроз характеризується додатковим підвищенням маркерів ендотеліальної дисфункції (нітратів та нітритів на 18,35%, гомоцистеїну на 52%), які в цьому контексті відіграють роль допоміжного диференційно-діагностичного предиктора, який розмежує деструктивні та недеструктивні форми ГПБЕ; розповсюджений панкреонекроз характеризується додатковим зростанням маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантин і гіпоксантин на 85,2%); субтотально-тотальний панкреонекроз - зростанням рівня системи ферментів, що регулюють метаболізм пури-

нових нуклеотидів (ксантинооксидаза та ксантиндегідрогеназа на 44,39%).

2. Закономірність динаміки порушень маркерів цитопатичної гіпоксії дозволяє їх використання в якості структурно-метаболических предикторів порушень функціональної активності печінки та наступної поліорганної недостатності у хворих з некротичними формами ГПБЕ на тлі ЦД.

3. Методи традиційної (базисної, протокольної) терапії не дозволяють здійснювати ефективну превентивну корекцію виявлених метаболических порушень в системі балансу маркерів цитопатичної гіпоксії. Натомість, запропонований комплекс оптимізованої консервативної терапії дозволяє здійснити ефективну та своєчасну метаболическу корекцію, а саме: при набряковій формі ГПБЕ на 4 добу, при відокремленій формі некротично-

го ГПБЕ на 7 добу, при розповсюдженій формі на 10 добу, при субтотально-тотальній формі некротичного ГПБЕ на тлі ЦД на 14 добу від початку консервативного лікування.

Подальші наукові дослідження будуть орієнтовані на доповнення та корекцію існуючих протоколів консервативної та періопераційної інтенсивної терапії гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих на цукровий діабет за рахунок розширення діагностичного стандарту (маркери цитопатичної гіпоксії) з урахуванням особливостей клінічного перебігу (вихідна ступінь важкості ГПБЕ, операційно-анестезіологічний ризик), важкості основної (морфологічна форма) та супутньої (ступінь важкості та компенсації вуглеводного обміну) патології та виникненні ускладнень (органні та гнійно-запальні ускладнення, прогнозований ризик їх виникнення).

Список літератури

- Васильев А.А. Критерии определения тяжести некротического панкреатита // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В.А. Вишнеvский. - Донецк, 2013. - С. 153 - 154.
- Лечение больных некротическим панкреатитом / В.В. Бойко, Е.В. Мушенко, А.М. Тищенко и соавт. // Харківська хірургічна школа. - 2014. - № 2 (65). - С. 6 - 11.
- Михеев Ю.А., Михеев А.А. Экспресс-диагностика острого панкреатита в условиях хирургического стационара у больных сахарным диабетом // Острые и неотложные состояния в практике врача. - 2012. - № 2/3. - С. 67 - 68.
- Оптимизация лечения пациентов с острым панкреатитом в условиях многопрофильного хирургического стационара / Я.С. Березницкий, Р.В. Дука, И.Л. Верхолаз и соавт. // Медицинские перспективы. - 2012. - Т. 17, № 1, Ч. 1. - С. 58 - 60.
- Особенности коррекции гликемии у больных после операций на органах брюшной полости / В.П. Шано, Е.С. Зайцева, Р.В. Ерецкая и соавт. // Острые и неотложные состояния в практике врача. - 2014. - № 1. - С. 16 - 19.
- Современные принципы лечения острого панкреатита / В.В. Хацко, А.М. Дудин, А.Е. Кузьменко, П.И. Дрозд // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2013. - Т. 13, випуск 1 (41). - С. 180 - 182.
- Тимченко М.Є. Прогнозування розвитку хірургічних ускладнень при оперативних втручаннях // Харківська хірургічна школа. - 2014. - № 3(66). - С. 80 - 84.
- Ткачук О.Л., Пюрик М.В. Морфо-функціональний стан печінки у хворих на жовч какам'яну хворобу з супутнім цукровим діабетом // Матеріали наукового конгресу "IV Міжнародні Пироговські Читання", присвячений 200-річчю М.І. Пирогова, XXII з'їзду хірургів України, Вінниця. - 2010. - Т. 2. - С. 175 - 176.
- Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту: критерії, що визначають результати лікування / В.О. Сипливий, В.І. Робак, Д.В. Євтушенко та співав // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. - № 1, Ч. 1, Т. 18. - С. 136 - 139.
- Частота возникновения и клиническое течение дисфункции и недостаточности различных органов при остром панкреатите / О.И. Мимиошвили, О.С. Антонюк, В.В. Украинский // Медицинские перспективы. - 2012. - Т. 17, № 1, Ч. 1. - С. 84 - 87.
- Чуклин С.Н. Особенности оксидативного стресса и его коррекции в комплексном лечении больных острым панкреатитом // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В.А. Вишнеvский. - Донецк, 2013. - С. 218 - 219.
- Шейко В.Д., Кизименко О.О., Кравченко С.П. Оцінка ефективності загальноклінічних обстежень у ранній діагностиці гострого панкреатиту // Український Журнал Хірургії. - 2013. - № 2 (21). - С. 106 - 110.

Томашевский Я.В.

ПРЕВЕНТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА ЦИТОПАТИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ БИЛИАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме. В статье проводится анализ результатов лечения 122 больных с сахарным диабетом, у которых возник острый панкреатит билиарной этиологии. Лабораторный анализ проводился в пределах мониторинга маркеров цитопатической гипоксии в зависимости от морфологической формы острого панкреатита и эффективности оптимизированного и традиционного лечебного комплексов консервативной терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что острый панкреатит билиарной этиологии у больных с сахарным диабетом сопровождается последовательными закономерностями дисбаланса в системе цитопатической гипоксии, степень тяжести которого определяется морфологическими изменениями в поджелудочной железе. Закономерность динамики нарушений маркеров цитопатической гипоксии позволяет их использование в качестве предикторов функциональной недостаточности печени и полиорганной недостаточности у больных с некротическими формами острого панкреатита билиарной этиологии на фоне сахарного диабета. Предложенный комплекс оптимизированной консервативной терапии позволяет осуществить эффективную и своевременную их коррекцию.

Ключевые слова: острый панкреатит билиарной этиологии - сахарный диабет - синдром и маркеры цитопатической гипоксии - методы превентивной метаболической коррекции.

Tomashevskiy Y.V.

PREVENTIVE AND METABOLIC CORRECTION OF CYTOPATHIC HYPOXIA SYNDROME IN ACUTE PANCREATITIS OF BILIARY ETIOLOGY FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Summary. *The article analyzes the results of treatment of 122 patients with diabetes mellitus who have an acute biliary pancreatitis. Laboratory analysis was conducted within the monitoring cytopathic hypoxia markers, depending on the morphological forms of acute pancreatitis and efficiency of the optimized and traditional conservative therapy. The results indicate that acute pancreatitis of biliary etiology of patients with diabetes mellitus is accompanied by a consistent pattern of disbalance in the system of cytopathic hypoxia, the severity of which is determined by the morphological changes in the pancreas. Pattern dynamics of cytopathic hypoxia markers disruptions allows their use as predictors of functional liver failure and multiple organ failure for the patients with necrotic forms of acute of biliary pancreatitis against the background of diabetes mellitus.*

Key words: *acute pancreatitis of biliary etiology - diabetes mellitus - syndrome and markers of cytopathic hypoxia - methods of preventive metabolic correction.*

Стаття надійшла до редакції 6.10.2014р.

Томашевський Ярослав Віталійович - здобувач кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, лікар-хірург відділення хірургії та ендоскопії Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, лікар вищої категорії; +38 093 909-40-55; tomashevskia@bk.ru

© Рикало Н.А.

УДК: 616.36-002:616-053:636.2

Рикало Н.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ВІЛЬНОГО ТА ПЕПТИДОЗВ'ЯЗАНОГО СИРОВАТКОВОГО ГІДРОКСИПРОЛІНУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Резюме. *У статті наведена патогенетична роль сироваткових показників деструкції сполучної тканини у дітей різного віку з хронічним вірусним гепатитом В та С залежно від фази інфекційного процесу та активності запалення. Обговорюється діагностичне значення фракції пептидозв'язаного гідроксипроліну в сироватці крові як біохімічного маркера розвитку і прогресування фіброзу печінки, а також несприятливого прогнозу.*

Ключові слова: *сироватковий гідроксипролін, діти, хронічні вірусні гепатити.*

Вступ

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення є вірусні гепатити (ВГ) В і С через надзвичайно швидкий ріст захворюваності та несприятливі наслідки. За даними ВОЗ, тим або іншим вірусом, що спричиняє ураження печінки, інфікований кожний третій житель планети, при цьому близько 25% із них мають виразні ураження печінки [Березенко, 2007; Учайкин и др., 2003]. Прогресуюче збільшується кількість інфікованих та хворих дітей з парентеральним шляхом передачі. Саме ці гепатити у дітей, на відміну від дорослих, відрізняються більш тяжким перебігом і схильністю до хронізації [Rosenthal, 2006].

Інфікування дітей вірусами гепатитів В і С головним чином відбувається внутрішньоутробно. До 90% із них формується первиннохронічний вірусний гепатит з високою загрозою розвитку цирозу печінки (ЦП) і/або гепатоцелюлярної карциноми, незалежно від клінічних проявів хвороби в перші місяці життя [Герасун и др., 2008; Yu et al., 2005].

Відомо, що при ЦП інтенсивність процесів синтезу і розпаду колагену відображають фракції гідроксипроліну [Косых, 2007; Белобородова и др., 2010 а, б]. За літературними даними [Березенко, 2007], максимальний синтез колагену має місце при активному ХВГ, про

що свідчить підвищення вмісту в сироватці крові білково-зв'язаного гідроксипроліну, який характеризує колагеноутворення. У цих хворих має місце і вірогідне підвищення вільного гідроксипроліну (ВГОП), який відображає процеси синтезу і деструкції незрілого колагену на тлі зниження еластазної активності. Зростання в сироватці крові вмісту білково-зв'язаного гідроксипроліну більше 60 мкмоль/л, ВГОП - більше 13 мкмоль/л вважається високочутливими показниками фібропластичного процесу у печінці [Березенко, 2007].

Мета роботи: встановити прогностичне значення вмісту вільного та пептидозв'язаного сироваткового гідроксипроліну при хронічній патології печінки.

Матеріали та методи

Для оцінки процесів метаболізму СТ визначили концентрацію вільного та пептидозв'язаного гідроксипроліну у сироватці крові 98 дітей, хворих на ХВГ В і С, віком від 8 місяців до 18 років, які перебували на диспансерному спостереженні при кафедрі дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І.Пирогова. Контрольну групу склали 63 практично здорових HBsAg- та анти-HCV- негативних дитини відповідного віку.

Етіологію ВГ та фази інфекційного процесу визна-

чали за допомогою імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. ХВГ В діагностували за наявністю специфічних маркерів: HBSAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBe, ДНК HBV. Про фазу реплікації (ФР) вірусу свідчили наявність сироваткових HBeAg, анти-HBc IgM, та ДНК HBV понад 6 місяців. ХВГ С верифікували за наявністю у сироватці крові анти-HCV IgG, анти-HCV IgM, антитіл до неструктурних білків (анти-HCV NS3, NS4 та NS5), а також РНК HCV понад 6 місяців. ФР при ХВГ С характеризувалась наявністю сироваткових анти-HCV IgM та РНК HCV. Ступінь активності запального процесу у печінці встановлювали за активністю АЛТ: мінімальна активність при підвищенні АЛТ у 1,5-2 рази, низька - у 3-5 разів, помірною - у 6-9 разів, висока - більше, ніж у 9 разів [Учайкин и др., 2003]. Для оцінки процесів метаболізму СТ визначали вміст вільного (ВГОП) та пептидозв'язаного гідроксипроліну (ПЗГОП) [Шараев и др., 2009] у науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії на базі ВНМУ ім.М.І.Пирогова.

Результати. Обговорення

Встановлено, що у практично здорових дітей вміст ВГОП у сироватці крові склав 26,28 мкмоль/л, ПЗГОП - 19,36 мкмоль/л, сумарного гідроксипроліну (ВГОП+ПЗГОП) - 45,64 мкмоль/л. Тоді як у дітей, хворих на ХВГ, вміст сироваткового ВГОП, який відображає процеси синтезу і деструкції незрілого колагену на тлі зниження еластазної активності, зростав лише на 5%. Слід відмітити, що у хворих дітей суттєво та достовірно зростав рівень ПЗГОП на 50% (29,03 мкмоль/л), що відобразилось на достовірному збільшенні вмісту сумарного гідроксипроліну, вміст якого зріс на 24% і становив 56,70 мкмоль/л.

Установлено, що вміст даних продуктів метаболізму СТ певною мірою залежить від фази реплікації вірусу, активності запального процесу, а також від віку хворої дитини. Так, вміст ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну у хворих дітей із ФР вірусу достовірно перевищував такий у ФІ/ЛС, що склало, відповідно, 33,86 мкмоль/л проти 24,31 мкмоль/л. При відсутній чи мінімальній активності (А0+1) запалення у печінці вміст ПЗГОП склав 24,17 мкмоль/л, тоді як у дітей з низькою (А2), помірною та високою активністю (А3+4) даний показник достовірно зростав і становив 28,06 та 38,31 відповідно (табл. 1).

Отже, вміст ПЗГОП у дітей із помірною та високою активністю запального процесу достовірно зростає вдвічі у порівнянні з таким у дітей групи контролю, а сумарного - у 1,5 рази, що доводить посилення процесів фіброзоутворення у печінці із зростанням активності запалення (див. табл. 1).

При аналізі вікової динаміки вмісту продуктів метаболізму СТ у практично здорових дітей, а також хворих на ХВГ, було

Таблиця 1. Вміст ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну залежно від фази реплікації вірусу та активності запального процесу (M±m).

Група хворих	Вміст гідроксипроліну, мкмоль/л		
	ВГОП	ПЗГОП	ВГОП+ПЗГОП
А0+1, n=69	26,85±1,82	24,17±1,44* p1,3<0,001	49,97±2,19 p1,3<0,001
А2, n=12	27,31±2,44	28,06±2,03** p2,3<0,001	54,37±1,46 p2,3<0,01
А3+4, n=17	29,14±2,06	38,31±1,76***	66,45±3,07**
ФР, n=67	28,94±2,21	33,86±2,61*** p<0,05	62,81±3,34*** p<0,05
ФІ, n=31	26,86±1,94	24,31±2,47	51,17±2,96
Контроль, n=63	26,28±2,63	19,36±1,36	45,64±3,43

Примітки: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно із контролем; p1,3 - достовірність між показниками ВГОП і ВГОП+ПЗГОП; p2,3 - достовірність між ПЗГОП і ВГОП+ПЗГОП.

встановлено її пряму залежність від віку. Так, зі збільшенням віку дітей контрольної групи збільшується вміст ВГОП, ПЗГОП, і, відповідно, сумарного гідроксипроліну (рис. 1). Аналогічна закономірність підтверджувалась і при дослідженні вказаних біохімічних показників у 98 хворих на ХВГ В і С. Установлено, що зі збільшенням віку хворих дітей наростала і різниця між вмістом ПЗГОП у порівнянні з контрольною групою. Зокрема, у дітей першого року життя даний показник зростав на 23,44% (p<0,05), у віці від 1 до 4 років - на 32,17% (p<0,01), від 7 до 12 років - на 75,2% (p<0,001), та найбільше - у дітей, віком від 12 до 18 років, що склало 98,10% (p<0,001), що може вказувати на виразні фіброзні зміни у даного контингенту хворих, а також опосередковано доводить формування ЦП (рис. 1). Збільшення вмісту ПЗГОП відобразилось на достовірному зростанні рівня сумарного гідроксипроліну

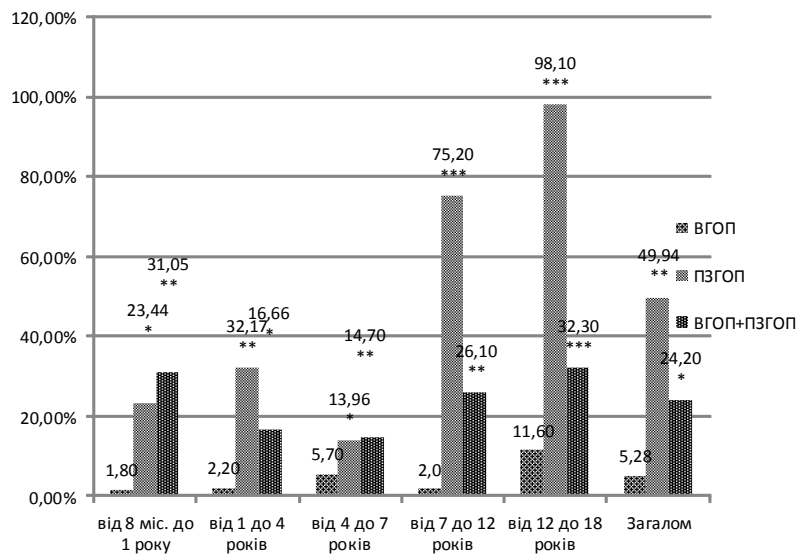


Рис. 1. Вікова динаміка вмісту ВГОП, ПЗГОП та сумарного гідроксипроліну (мкмоль/л) у сироватці крові дітей, хворих на ХВГ.

іну. Вміст ВГОП достовірно перевищував такий у контролі лише у підлітків.

Отже, особливості патогенезу ХВГ у дитячому віці визначають характер процесів фіброзування, про що свідчить дисбаланс між процесами синтезу і деструкції СТ у бік посилення її синтезу. Підтвердженням є достовірно більші значення ПЗГОП у дітей із ФР вірусу, високою активністю запального процесу у печінці, а також із збільшенням віку. Збільшення вмісту саме ПЗГОП, як найбільш важливого показника колагенування, у сироватці крові дітей різного віку, хворих на ХВГ В і С, на нашу думку, є маркером прогресивності перебігу захворювання, формування фіброзу та ЦП. Тому вміст ПЗГОП може використовуватись як біохімічний маркер інтенсивності фіброгенезу та предиктор несприятливого перебігу захворювання.

Список літератури

Активність еластазо-, колагеназоподібних протеїназ і їх інгібіторів в плазмі крові при метаболізмі колагена в умовах хронічного течения захворювання печінки вірусної і токсичної етіології / Е.В.Белобородова, Э.И.Белобородова, О.Е.Акбашева [и др.] // Бюлл. СО РАМН. - 2010. - Т.30, №2. - С.94-100.

Антенатальна передача гепатита В / Б.А.Герасун, В.Н.Беседин, Г.А.Мартьянюк [и др.] // Гепатологія. - 2008. - №1. - С.44-52.

Березенко В.С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції:

автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.01.10 "Педіатрія" / В.С.Березенко. - Київ, 2007. - 39с.

Косых А.А. Гидроксипролиновый показатель крови как критерий активности хронических заболеваний печени у детей / А.А.Косых // Успехи соврем. естествознания. - 2007. - №6. - С.67-69.

Показатели системы протеолиза и метаболизма коллагена при хроническом течении заболеваний печени вирусной и токсической этиологии / Е.В.Белобородова, Э.И.Белобородова, О.Е.Акбашева [и др.] // Тер. архив. - 2010. - №2. - С.29.

Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф.Учайкин, Н.И.

Нисевич, Т.В.Череди́ченко.- М.: Новая Волна, 2003.- 432с.

Определение свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н.Шараев, Е.П.Сахабутдинова, О.И.Лекомцева [и др.] // Клини. и лаб. диагностика. - 2009. - №1. - С.7-9.

Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma / S.B.Yu, H.Y.Kim, H.Eo [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2005. - №11. - P.7391-7400.

Rosenthal P. Hepatitis C in children update 2006 [Электронный ресурс] / P.Rosenthal // The HCV Advocate. - 2006. - №3. - Режим доступа до журн.: <http://www.hcvadvocate.org>.

Рыкало Н.А.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНОГО И ПЕПТИДОСВЯЗАННОГО СЫВОРОТОЧНОГО ГИДРОКСИПРОЛИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Резюме. В статье представлена патогенетическая роль сывороточных показателей деструкции соединительной ткани у детей различного возраста с хроническим вирусным гепатитом В та С в зависимости от фазы инфекционного процесса и активности воспаления. Обсуждается диагностическое значение фракции пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови как биохимического маркера развития и прогрессирования фиброза печени, а также неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: сывороточный гидроксипролин, дети, хронический вирусный гепатит.

Rikalo N.A.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CONTENT OF FREE AND PEPTIDE CONNECTIVE HYDROXYPROLINE IN THE BLOOD SERUM WHEN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Summary. The article presents the pathogenetic role of serum indicators of degradation of connective tissue in children of different ages with chronic viral hepatitis B and C depending on the phase of the infection process and activity of inflammation. The diagnostic value of the fraction peptide connective hydroxyproline in serum as a biochemical marker of the development and progression of liver fibrosis and unfavorable prognosis were discussed.

Key words: serum hydroxyproline, children, chronic viral hepatitis.

Стаття надійшла до редакції 09.02.2015

Рикало Надія Анатоліївна - д.мед.н., доцент, завідувач кафедри патофізіології ВНМУ ім. І.Пирогова; rikalo77@mail.ru

© Ночвіна О.А.

УДК: 618.718.19:616.89-055.2

Ночвіна О.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова кафедра акушерства та гінекології № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ХРОНІЧНИМ ТАЗОВИМ БОЛЕМ

Резюме. В статті представлена характеристика больового синдрому у жінок репродуктивного віку з хронічним тазовим болем шляхом вивчення його тривалості, локалізації ірадіації та інтенсивності з урахуванням ноціцептивного і нейропатичного компонентів формування больових відчуттів.

Ключові слова: хронічний тазовий біль, характеристика больового синдрому, ноціцептивний біль, нейропатичний біль.

Вступ

Біль відіграє ключову роль в фізіологічних процесах адаптації організму до умов зовнішнього та внутрішнього середовища, які постійно змінюються. Однак патологічний біль є актуальною медичною та соціальною проблемою, а лікування хронічних больових синдромів залишається одним з ведучих напрямків сучасної медицини [Гаврилов и др., 2003; Доровских и др., 2006; Лахно, 2006].

Клінічно виділяють два види болю - гострий та хронічний. Це розділення дуже важливе для поняття самого феномену болю, так як гострий та хронічний біль мають різний фізіологічний сенс та клінічні прояви, в основі яких лежать різні патофізіологічні механізми, що потребують різних методів лікування. Головною відмінністю хронічного болю від гострого є не часовий фактор, а якісно інші нейрофізіологічні, біохімічні, психофізіологічні та клінічні співвідношення [Игнатов и др., 1990].

Принципово больові синдроми поділяють на ноціцептивні, психогенні та нейропатичні - тяжкій біль нейрогенного походження. Причина такого болю - безпосереднє ураження сенсорного шляху з залученням периферійних механізмів формування болю, а саме з спонтанною активністю пошкоджених чутливих нейронів, з експресією чутливими нейронами ? адренорецепторів, підвищенням їх чутливості до адреналіну (симпатико-опосередкований біль) [Игнатов и др., 1990; Стеблюк та ін., 2005]. Патогенез формування хронічного болю включає: посилення потоку больової імпульсації з периферії внаслідок нейрогенного запалення або травматичного пошкодження та підвищеного вивільнення тканинних, плазмених і нейрогенних галогенів, розвитку периферійної сенстизації, яка проявляється первинною гіпералгезією та алодинією; розвиток антидромної стимуляції та нейрогенного запалення, які посилюють периферійну сенситизацію та потік больових імпульсів в центральну нервову систему; активацію NMDA-рецепторів нейронів в задніх рогах спинного мозку, утворення в синапсах специфічних нейромедіаторів та нейромодуляторів з виникненням феномену "взвінчування" і, як наслідок, розвитком зон вторинної гіпералгезії; послаблення та дезінтеграції антиноціцептивної системи, розвиток опіятної толерантності. Таким

чином, в формуванні хронічного болю приймають участь як ноціцептивні так і нейропатичні механізми, при чому структурні пошкодження скоріше за все відіграють роль триггеру або запускаючого фактору, в подальшому хронічний біль персистує при домінуючій ролі нейропатичних механізмів патогенезу (нейропластичності) [Игнатов и др., 1990; Стеблюк та ін., 2005].

Саме знання анатомічних структур, які приймають участь в процесах сприйняття та проведення больових імпульсів, та поняття механізмів формування і регуляції больових відчуттів дозволяють в подальшому виділити ланцюги та мішені можливого фармакологічного впливу [Абдулаєва и др., 2004; Алексеев, 2003].

Отже, метою нашого дослідження стало вивчення клінічної характеристики особливостей прояву синдрому хронічного тазового болю та визначення компонентів формування больового синдрому для подальшої патогенетичної терапевтичної корекції.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети та задач було проспективно обстежено 350 жінок репродуктивного (18 - 45 років) віку з хронічним больовим синдромом в нижніх відділах живота. Дослідження проводилося на базі міської лікарні "Центр матері та дитини", клінічних баз кафедри акушерства та гінекології № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Критеріями включення жінок до основної групи було наявність болю в ділянці нижче пупка, вище та медіальніше пахових зв'язок, за лоном та попереково-крижовій ділянці, що турбувало пацієнток протягом 6 місяців. З дослідження були виключені пацієнтки з екстрагенітальною патологією (захворювання сечового міхура, прямої кишки, опорно-рухового апарату), варикозним розширенням вен малого тазу, міомами матки розмірами більше 8 тижнів вагітності, кістомами яєчників, ендометріозом, сактосальпінксами, запальними захворюваннями органів малого тазу.

Обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала результати аналізу гінекологічного та соматичного анамнезу, менструальної та репродуктивної функції, психологічного статусу жінок, оцінки даних об'єктивного обстеження, результатів

клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Спеціальний розділ анкети присвячений вивченню больового синдрому. Аналіз інтенсивності болю проводили за допомогою модифікованого больового тесту за методом візуально-цифрового шкалювання та кольоро-асоціативного експерименту вибору. Процедура дослідження складалася з вибору пацієнткою дескрипторів, які описують сенсорний або емоційний характер болю, їх оцінки за візуально-цифровою шкалою (болю немає - 0, біль дуже слабкий, швидкоплинний - 1, біль слабкий - 2, біль середньої сили - 3, біль сильний - 4, біль дуже сильний - 5, біль нестерпний - 6) та вибору двох превалюючих кольорів за вербально-кольоровою шкалою в залежності від інтенсивності болю (слабкий біль - червоний, жовтий, сірий, зелений; біль середньої сили - червоний, жовтий, сірий, коричневий; біль сильний - жовтий, червоний, фіолетовий, сірий, коричневий, чорний).

Для диференціації нейропатичного та ноцицептивного компонентів болю використовували опитувальник DN 4, який складається з 2 блоків: перший блок (7 питань) заповнюється на підставі опитування пацієнта, другий блок (3 питання) - клінічного огляду. Перший блок дозволяє оцінити позитивні сенсорні симптоми, такі як спонтанний біль (відчуття печії, хворобливе відчуття холоду, відчуття як від ударів током), парестезії і дизестезії (відчуття повзання мурашок, поколювання, оніміння, свербіж). Другий блок дозволяє лікарю виявити алодинію та негативні сенсорні симптоми. Кількість балів більше 4 (позитивна відповідь, більше ніж на 4 питання) означає наявність у пацієнтки нейропатичного компоненту болю. Крім цього оцінка нейропатичного компоненту больового синдрому оцінювалася за допомогою Лідської шкали (LANSS), яка складається з 2 блоків: 1 блок питань - оцінка болю, 2 блок - оцінка чутливості. За умов наявності більше 12 балів підтверджується нейропатичний механізм больового синдрому.

Результати. Обговорення

Больовий синдром мав місце та був провідною скаргю у 100% жінок основної групи.

Характеризуючи больовий синдром, особливу увагу звертали на початок, причини виникнення, локалізацію та характеристику болю.

Так, для жінок основної групи був характерний більш тривалий больовий анамнез, а саме на наявність болю протягом 1-3 років вказували 41 (11,7%) жінок, 3-5 років - 96 (27,4%) пацієнток та більше 5 років - 213 (60,9%). Жінки з хронічним тазовим боєм в більшості випадків, а саме в 254 (72,6%), відмічали виникнення больового синдрому в ділянці малого тазу ще з підліткового віку без видимої причини, тоді як в репродуктивному віці цей показник становив 96 (27,4%) випадків.

Тазовий біль у пацієнток основної групи був довготривалим у часі, періодичним, ниючим та переважно спастичного характеру, різної інтенсивності, не завжди

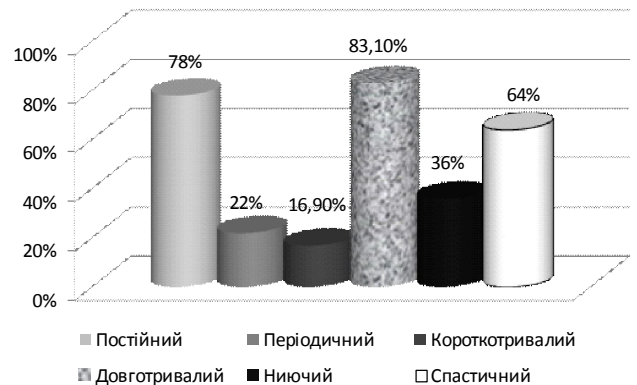


Рис. 1. Тривалість больового синдрому у жінок основної групи (n=350).

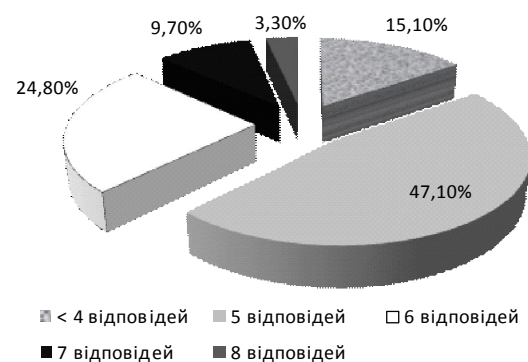


Рис. 2. Оцінка нейропатичного компоненту за шкалою DN4 у жінок основної групи (n=350).

локалізованим. Так, у жінок основної групи біль в більшості випадків був довготривалим, а саме в 291 (83,1%) випадку, 273 (78,0%) жінок вказували на постійність больового синдрому. Ниючий характер болю відмічали 126 (36,0%) жінок основної групи, в більшості випадків біль був спастичного характеру, а саме 224 (64,0%) (рис. 1).

У 54 (15,4%) жінок основної групи біль іррадіював в ділянку піхви, у 204 (58,3%) пацієнток - в попереково-крижову ділянку, у 93 (26,6%) - в промежину. 136 (38,8%) жінок вказували на ірадіацію болю в надлобкову ділянку, 194 (55,4%) - в здухвинну та в 42 (12%) випадках жінки не могли чітко вказати ірадіацію болю 231 (66%) пацієнтка основної групи вказувала на больові відчуття в лівих ділянках малого тазу, які мали здебільшого спастичний характер. Рідше, а саме в 30 (8,6%) випадках, у пацієнток з хронічним тазовим боєм біль спостерігався в правій здухвинній ділянці, а у 89 (25,4%) обстежених жінок даної групи больовий синдром відмічався одночасно в обох здухвинних ділянках. Щодо зв'язку больового синдрому з менструальним циклом, то переважна більшість жінок основної групи не пов'язували посилення больових відчуттів з фазами циклу, а саме 299 (85,4%) пацієнток, лише 28 (8%) жінок звертали увагу на деяке посилення болю в фолікулінову фазу циклу та 23 (6,6%) - в лютеїнові.

В результаті оцінки інтенсивності болю за візуаль-

но-цифровою шкалою у 289 (82,6%) жінок основної групи спостерігався біль середньої сили, слабкий біль мав місце у 19 (5,4%) жінок. Сильний біль відмічали 42 (12%) пацієнок з хронічним тазовим болем. За вербально-кольорою шкалою оцінки інтенсивності болю у жінок основної групи слабкий больовий синдром був представлений переважно асоціативним вибором з жовтим 14 (4%) та червоним 7 (2%) кольорами. Біль середньої сили характеризувався в основному червоним 198 (56,6%) та жовтим 81 (23,1%) кольорами. Щодо сильного болю, то жінки основної групи надавали перевагу фіолетовому кольору - 26 (7,4%).

Отже, аналізуючи результати оцінки інтенсивності болю у жінок з синдромом хронічного тазового болю відмічалася перевага болю середньої сили з асоціативним вибором кольорової гама, характерної при психогенному больовому синдромі і часто це пов'язано з тривалим стресом, негативними емоціями, життєвими негараздами.

Вивчаючи характеристики больового синдрому у жінок основної групи особлива увага приділялася диференціації нейропатичного та ноцицептивного компонентів формування больових відчуттів.

Так, оцінюючи характер тазового болю за допомогою опитувальника DN4 у жінок основної групи у 297 (84,9%) пацієнок виявлено нейропатичний характер больових відчуттів, середній показник при цьому становив $5,8 \pm 0,7$ бали. Загалом, у 56 (15,1%) жінок за шкалою DN4 виявлено показник нижче 4 балів з середнім показником $3,1 \pm 1,4$ бали (позитивні відповіді менше ніж на 4 питання), що свідчить про ноцицептивний характер болю у даної категорії пацієнок. В 165 (47,1%) випадках кількість позитивних відповідей становила 5, в 87 (24,8%) - 6 позитивних відповідей, в 34 (9,7%) - 7 позитивних відповідей та у 11 (3,3%) пацієнок зареєстровано високий показник нейропатичного болю з кількістю позитивних відповідей на 8 запитань (рис. 2).

Крім цього оцінка нейропатичного компоненту больового синдрому оцінювалася за допомогою Лідської шкали (LANSS), за даними якої наявність нейропатичного болю у жінок основної групи діагностовано в 284 (81,1%) випадках, тобто у цієї когорти пацієнок кількість балів за шкалою перевищувала балів при середньому показнику $15,6 \pm 3,2$ бали. У 66 (18,9%) жінок біль мав суто ноцицептивний характер, середня сума балів за шкалою LANSS становила $7,8 \pm 1,2$ бали.

Крім больового синдрому жінки основної групи мали широкий спектр інших скарг, характерних для патології

внутрішніх органів частіше функціонального характеру, а саме: на періодичну нудоту під час больових відчуттів скаржилися 81 (23,1%) пацієнтка, на підвищене газоутворення та здуття живота - 101 (28,9%) жінка, задишку під час виникнення болю відмічали 121 (34,6%) жінка, підвищену пітливість - 93 (26,6%) пацієнтки, приступи серцебиття та пароксизмальний головний біль - 144 (41,1%) та 89 (25,4%) жінок відповідно.

Крім цього, під час появи больових відчуттів жінки відмічали значне зниження фізичної та трудової активності - 263 (75,1%) пацієнтки, зниження сексуальної активності - 213 (60,8%) жінок, та наявність виражених порушень психічної сфери (роздратованість, безсоння, підвищена тривожність) - 291 (83,1%) випадок.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Пацієнтки з хронічним тазовим болем не могли точно вказати початок захворювання, однак чітко відмічали появу больового синдрому переважно в підлітковому віці.

2. При вивченні особливостей перебігу захворювання жінки основної групи відмічали почащення з кожним роком рецидивів захворювання без видимої на те причини, етапність його розвитку, збільшення інтенсивності больового синдрому.

3. Для пацієнок з хронічним тазовим болем характерний довготривалий у часі, періодичний, спастичного характеру біль, різної інтенсивності з ірадіацією в попереково-крижову, надлобкову та здухвинну ділянку переважно лівобічної локалізації, не пов'язаний з менструальним циклом.

4. За характером формування больового синдрому біль у жінок основної групи має переважно нейропатичний компонент, супроводжується широким спектром скарг з боку внутрішніх органів (переважно шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи) функціонального характеру та порушенням психічної сфери пацієнок.

5. Таким чином, хронічний больовий синдром в ділянці малого тазу має різноманітні клінічні характеристики та визначається різними механізмами патологічних процесів, що обумовлює в подальших дослідженнях необхідність розробки комплексного підходу до лікування даного патологічного стану з урахуванням патогенетичних механізмів - ноцицептивного та нейропатичного компонентів, які забезпечують формування та маніфестацію болю.

Список літератури

- Абдулаева У.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У.А. Абдулаева, А.И. Ищенко, Д. Озген // Росс. вестник акушера-гинеколога. - 2004. - № 1. - С. 41 - 45.
- Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов // В.В. Алексеев // Рус. мед. жур. - 2003. - № 11. - С. 5
- Дифференциальная диагностика хронических тазовых болей у женщин в свете синдрома тазового венозного полнокровия / С.Г. Гаврилов, А.И. Кириенко, Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. - № 4. - С. 49 - 53.
- Игнатов Ю.Д. Нейрофизиологические механизмы боли. Болевой синдром / Ю.Д. Игнатов, А.А. Зайцев, Э.Э. Эвартау / Под редакцией В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатова. - Л.: Медицина, 1990. - С. 7-65.
- Ляхно И.В. Хроническая тазовая боль в

практике гинеколога (Обзор) / И.В. Лахно // Медицина неотложных состояний. - 2006. - № 1 (2). - С. 43 - 46.
Стеблюк В.В. Стан вегетативної регуляції та адаптаційний потенціал пацієн-

ток з синдромом хронічного тазового болю / В. В. Стеблюк, Л.І. Васильчук, О.О. Гузієнко // Репродуктивное здоровье женщины. - 2005. - № 1 (21). - С. 82 - 85.

Тазовые боли у девочек и девушек-подростков / В.А. Доровских, Т.С. Быстрицкая, В.Ф. Коколина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. - № 5. - С. 69 - 76.

Ночвина Е.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛЬЮ

Резюме. В статье представлена характеристика болевого синдрома у женщин репродуктивного возраста с хронической тазовой болью, а именно его длительности, локализации, иррадиации и интенсивности с учетом ноцицептивного и нейропатического компонентов формирования болевых ощущений.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, характеристика болевого синдрома, ноцицептивная боль, нейропатическая боль.

Nochvina E.A.

DESCRIPTION OF PAIN IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH CHRONIC PELVIC PAIN

Summary. In the article the characteristics of pain in women of reproductive age with chronic pelvic pain by examining its duration, location and irradiation intensity of nociceptive and neuropathic considering forming components of pain.

Key words: chronic pelvic pain, pain, nociceptive pain, neuropathic pain.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Ночвіна Олена Анатоліївна - к.мед.н., асистент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; +38 067964-87-18

© Сакович В.Н.

УДК: 617.711-002-08: 615.331:615.336

Сакович В.Н.

ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины" (ул. Дзержинского 9, г. Днепропетровск, Украина)

К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО КЕРАТОКОНЬЮКТИВИТА

Резюме. Обследование и лечение проведено у 65 больных (130 глаз) с эпидемическими кератоконъюнктивитами. Контрольная группа получала традиционное лечение, основная группа получала пробиотик субалин в дополнение к традиционному лечению. Курс лечения субалином позитивно влиял на показатели остроты зрения, исчезновения конъюнктивальных фолликулов.

Ключевые слова: эпидемический кератоконъюнктивит, пробиотик субалин, лечение.

Введение

Воспалительные заболевания конъюнктивы занимают одно из первых мест среди патологии органа зрения [Майчук, 1982; Каспаров, Холодова, 1991]. Аденовирусная инфекция вносит значительный вклад в развитие воспалительного процесса в конъюнктивальной полости и роговицы [Дрейзин, 1982; Kaufman, 2000]. Среди больных, обратившихся за помощью в лечебные учреждения с поражениями конъюнктивы до 40 % составляют люди с аденовирусными конъюнктивитами и кератоконъюнктивитами [Манойлова и др., 1989; Wadell, 1999]. Наиболее распространены острые конъюнктивиты аденовирусной этиологии и их число растет с каждым годом [Петруня, Валид За'ал Та'амрах, 2002].

Недостаточно активное и эффективное лечение острых вирусных, в том числе и аденовирусных поражений слизистой оболочки глаз, приводит к переходу процесса в хроническую форму, характеризующуюся вялым длительным течением, короткими периодами ремиссии и частыми рецидивами, доставляя пациенту длительные неудобства [Манойлова и др., 1989]. Следует указать, что лечение таких конъюнктивитов всегда сложно и малоэффективно, поскольку первичный инфекционный вирусный агент уже не является причи-

ной хронического конъюнктивита у пациента, а заболевание становится резистентным к проводимому ранее этиотропному лечению. Поэтому разработка современных и эффективных методов лечения аденовирусного поражения слизистой оболочки имеет важное медицинское и социальное значение [Butt, Chodosh, 2006].

Методология терапии эпидемических кератоконъюнктивитов основывается на сочетании этиотропного противовирусного лечения, как базисного компонента, дополненного назначением симптоматических препаратов противовоспалительного и регенеративного направления [Robert et al., 2007].

Таким образом, для эффективного лечения заболеваний глаз вирусной этиологии необходим комплексный подход, включающий общее и местное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, патогенетических и симптоматических средств [Смирнов и др., 1992].

Биопрепараты на основе живых микробных культур применяются в медицине и ветеринарии для коррекции микрофлоры желудочно-кишечного тракта, для борьбы с вирусными и бактериальными инфекциями [Сорокулова, 1997; Смирнов и др., 2001].

Важной ролью пробиотиков является их способность повышать специфическую и неспецифическую иммунную реактивность организма хозяина, усиливать клеточный и гуморальный ответ. При введении пробиотиков активизируется продукция цитокинов, особенно интерферона [Величко, 1997; Белявская и др., 2003].

Рекомбинантный пробиотик субалин сконструирован силами ученых Киевского НИИ микробиологии и вирусологии НАН Украины и российского научно-исследовательского конструкторско-технологического института биологически активных веществ ГНЦВБ "Вектор". Субалин представляет собой микробную массу живых аэробных спорообразующих антагонистически активных бактерий *Bacillus subtilis* 2335(105), лиофилизированных с добавлением сахарозо-желатиновой среды. Имеет вид кристаллической массы, цвет которой может варьировать от светло-серого до бежевого. В штамм *Bacillus subtilis* 2335(105) методами геной инженерии имплантирована плазмидная ДНК с геном лейкоцитов человека, ответственным за синтез альфа-2-интерферона [Смирнов и др., 1992].

Фармстатья на изготовление и применение субалина в медицине утверждена в мае 2000 года Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения Украины. ГП "Центр иммунобиологических препаратов" при МЗ Украины разрешены клинические испытания субалина при герпетических кератитах в виде инстилляций в конъюнктивальную полость (протокол №15 от 17.12.2002 г.). Технология промышленного изготовления пробиотика субалина освоена на Киевском ОАО "Биофарма". Имеется разрешение на применение в офтальмологии № 533/10 - 300200000.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения эпидемических кератоконъюнктивитов с включением в комплексную терапию индуктора эндогенного интерферона субалина.

Материалы и методы

В исследование включено 65 больных (130 глаз) с эпидемическим кератоконъюнктивитом в возрасте от 17 до 75 лет, средний возраст ($M \pm m$) - $37,3 \pm 1,2$ лет. Все больные с эпидемическими кератоконъюнктивитами были подразделены на 2 клинические группы: основная - (34 больных, 68 глаз); контрольная - (31 больных, 62 глаз); Группы были сопоставимы и рандомизированы по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболевания.

Пациенты основной группы получали базисное лечение и дополнительно пробиотик субалин по 2 капли каждые 2 часа до полного выздоровления. Больные контрольной группы получали только базисное лечение. Базисная терапия больных с эпидемическим кератоконъюнктивитом вне зависимости от группы, в которую они входили, включала применение противовирусных, антисептических, противовоспалительных, десенсибилизирующих лекарственных средств, стимуляторов регенерации роговицы.

В работе использовались следующие общепринятые в офтальмологической практике клинические методы исследования больных: 1. Определение остроты зрения без коррекции и с коррекцией с помощью набора оптических стекол. 2. Исследование конъюнктивы век и глазного яблока, склеры, роговицы, передней камеры, радужки и зрачка с использованием метода бокового освещения. 3. Исследование прозрачных сред глаза в проходящем свете. 4. Офтальмоскопия (прямая и обратная). 5. Световая биомикроскопия с помощью щелевой лампы ЩЛ-2Б. 6. Флюоресцеиновая проба для уточнения результатов эпителизации роговицы.

Наблюдение за воспалительной реакцией, сопровождающей аденовирусную инфекцию, проводилось по объективным признакам: отек кожи век и конъюнктивы, гиперемия слизистой оболочки, выраженность субконъюнктивальных кровоизлияний, наличие фолликулы конъюнктивы. Дополнительно учитывали степень распространенности инфильтративных поражений роговицы. Для комплексной оценки воспалительной реакции, помимо сроков регресса, признаки оценивались в баллах по разработанной нами условной шкале.

I. Отек кожи век: 0 - отсутствует, 1 - незначительный, 2 - умеренный отек век и конъюнктивы с захватом маргинального края, 3 - выраженный отек век с хемозом конъюнктивы.

II. Степень выраженности инъекции слизистой оболочки век: 0 - бледно-розовая, соответствующая физиологической норме, 1 - незначительная, сосуды хорошо видны, 2 - умеренно-выраженное покраснение, сосуды трудно различимы, 3 - резко выраженная диффузная краснота.

III. Кровоизлияния конъюнктивы: 0 - конъюнктивна свободна от крови на всем протяжении, 1 - единичные, 2 - множественные точечные или петехиальные, 3 - сливные субконъюнктивальные кровоизлияния.

IV. Фолликулярная реакция: 0 - отсутствует, 1 - умеренная, 2 - выраженная.

V. Инфильтрация роговицы: 0 - роговица интактна, 1 - единичные субэпителиальные инфильтраты, 2 - множественные субэпителиальные инфильтраты.

В зависимости от типа и закона распределения полученных данных применялись соответствующие методы статистического анализа [Лопач и др., 2000]. Обработка проводилась с использованием пакета программ статистического анализа Statistica v6.1 (Statsoft Inc., США) (лицензионный номер AJAR909E415822FA).

Результаты. Обсуждение

Анализ результатов лечения 65 больных (130 глаз) с эпидемическим кератоконъюнктивитом показал существенную динамику ($p < 0,05$) основных клинических проявлений заболевания в обеих группах.

Единичные и множественные кровоизлияния под конъюнктиву после лечения наблюдались практически с одинаковой частотой в группах исследования (11,7 %

Таблица 1. Динамика интенсивности клинических проявлений эпидемического кератоконъюнктивита в баллах до и после лечения различными способами, $M \pm m$ (Me).

Клинический признак	Основная группа (n = 34)		Контрольная группа (n = 31)		Между группами (p)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Отек кожи век и конъюнктивы	2,74±0,10 (3)	0,12±0,06 (0)*	2,65±0,11 (3)	0,45±0,15 (0)*	>0,50	<0,05
Гиперемия слизистой оболочки	2,50±0,14 (3)	0,21±0,08 (0)*	2,74±0,08 (3)	0,58±0,17 (0)*	>0,10	<0,05
Кровоизлияния под конъюнктиву	1,26±0,18 (1)	0,15±0,07 (0)*	1,16±0,20 (1)	0,26±0,11 (0)*	>0,70	>0,30
Фолликулез конъюнктивы	1,12±0,12 (1)	0,15±0,07 (0)*	1,23±0,13 (1)	0,39±0,13 (0)*	>0,50	<0,10
Роговичные инфильтраты	1,74±0,14 (2)	0,21±0,08 (0)*	1,68±0,13 (2)	0,48±0,15 (0)*	>0,70	<0,10

Примечание: * - $p < 0,001$ по отношению к показателю до лечения в группе по критериям Стьюдента и Вилкоксона; p - значимость различий показателей между группами по критериям Стьюдента и Манна-Уитни.

и 16,1 % случаев; $p > 0,60$). Фолликулярная реакция и инфильтрация роговицы были выражены сильнее в контрольной группе - $0,39 \pm 0,13$ и $0,48 \pm 0,15$ баллов против $0,15 \pm 0,07$ и $0,21 \pm 0,08$ баллов в основной группе ($p < 0,10$ между группами).

В результате проведенных клинических исследований установлено, что в основной группе больных с эпидемическими кератоконъюнктивитами субалин хорошо переносился, не вызывал раздражения слизистой оболочки, не наблюдалось побочных эффектов (табл. 1).

Использование пробиотика субалина дополнительно к традиционной терапии в основной группе больных способствовало положительной динамике со стороны органа зрения. Выздоровление в этой группе наступало через $18,21 \pm 1,49$ дней, а в группе сопоставления-через $24,63 \pm 1,48$ дней ($p < 0,01$), т.е. на 6,42 дня раньше (табл. 2). Исчезновение основных клинических признаков аденовирусного кератоконъюнктивита в основной группе больных происходило в среднем на 3 - 7 дней раньше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Отек век и слизистой, а также гиперемия конъюнктивы исчезали в основной группе через $12,36 \pm 1,41$ и $15,36 \pm 1,43$ дней, в контрольной - через $15,48 \pm 0,42$ и $22,31 \pm 1,19$ дней, соответственно, т.е. раньше на 3,12 дня ($p < 0,05$) и 6,95 дней ($p < 0,01$). При включении субалина в комплексную терапию рассасывание конъюнктивальных кровоизлияний и фолликулов происхо-

Таблица 2. Результаты лечения больных эпидемическими кератоконъюнктивитами с применением разных схем лечения в днях ($M \pm m$).

Исчезновение клинических признаков	Основная группа (n = 34)	Контрольная группа (n = 31)	Между группами (p)
Отек век и конъюнктивы	12,36±1,41	15,48±0,42	< 0,05
Конъюнктивальные кровоизлияния	11,64±1,34	17,39±1,32	< 0,01
Фолликулярная реакция	12,76±1,39	17,98±1,02	< 0,01
Гиперемия конъюнктивы	15,36±1,43	22,31±1,19	< 0,01
Роговичные инфильтраты	14,72±2,07	19,96±1,01	< 0,05
Выздоровление больных	18,21±1,49	24,63±1,48	< 0,01

Примечание: p - значимость различий показателей между группами по критерию Стьюдента.

дило в среднем на 5,75 и 5,22 дня раньше, чем без него ($p < 0,01$), а рассасывание роговичной инфильтрации - на 5,21 дня раньше ($p < 0,05$).

В процессе лечения у всех больных основной и контрольной групп постепенно повышалась коррегированная острота зрения, которая восстанавливалась более 0,7. В основной группе, больных в 36,4% случаев, а в контрольной - в 28,1% случаев.

Таким образом, применение пробиотика субалина в комплексном лечении больных с эпидемическим кератоконъюнктивитом, а также при их осложнениях бактериальной инфекцией, благодаря его противовирусному и антибактериальному эффекту, способствовало существенному улучшению клинических показателей, достижению более высоких функциональных результатов по остроте зрения после проведенного лечения, а также сокращению затраченных на лечение дней. В процессе лечения во всех клинических группах больных применение пробиотика не вызывало токсических и аллергических реакций, выраженных осложнений.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Применение пробиотика субалина дополнительно к традиционной терапии в основной группе больных эпидемическим кератоконъюнктивитом способствовало положительной динамике со стороны органа зрения. Так, исчезновение отека век и конъюнктивы в основной группе больных наступало на 3,12 дня раньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В основной группе больных выздоровление происходило быстрее на 6,42 дня ($p < 0,01$).

2. В процессе лечения у всех больных последовательно повышалась корригированная острота зрения. Применение пробиотика во всех клинических группах способствовало более высокой остроте зрения: у больных основной группы после проведенного лечения, острота зрения более 0,7 наблюдалась в 36,0 % случаев, а в контрольной - в 28,1% случаев.

3. Во всех случаях применение пробиотика субалина не вызывало токсических и аллергических реакций и нами рекомендуется для применения в лечении аденовирусной патологии глаза.

Перспективними являються дальніші дослідження ефективності комбінованого застосування лікарського препарату субаліна та імуномодулюючих препаратів для розробки раціональних підходів в комбінативній профілактиці та терапії інфекційних кератокон'юнктивітів.

руючих препаратів для розробки раціональних підходів в комбінативній профілактиці та терапії інфекційних кератокон'юнктивітів.

Список литературы

- Биологические эффекты интерферона, продуцируемого рекомбинантными бактериями препарата-пробиотика Субалин / В.А. Белявская, Н.В. Чердынцева, В.М. Бондаренко, Н.В. Литвяков // Микробиол. журн. - 2003. - № 6. - С. 102-109.
- Величко Л.Н. Иммунобиологические эффекты интерферона / Л.Н. Величко // Офтальмол. журн. - 1997. - № 6. - С. 449-452.
- Дрейзин Р. С. Семейство Adenoviridae / Р.С. Дрейзин // Общая и частная вирусология / Под ред. В. М. Жданова, С. Я. Гайдамович. - М. Медицина, 1982. - С. 413 - 462.
- Каспаров А.А. Лечение аденовирусного кератокон'юнктивита / А.А. Каспаров, М.И. Холодова // Офтальмол. журн. - 1991. - № 4. - С. 20-23.
- Лопач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лопач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич - К.: МОРИОН, 2000. - 320 с.
- Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз / Ю.Ф. Майчук. - М. : Медицина, 1982. - 272 с.
- Манойлова И.К. Особенности течения аденовирусного кератокон'юнктивита / И.К. Манойлова, А.И. Золоторева, Е.Б. Конева // Вестн. офтальмологии. - 1989. - № 1. - С. 56 - 58.
- Петруня А.М. Оценка эффективности амизона в комплексной терапии больных аденовирусным кератокон'юнктивитом / А.М. Петруня, Валентин За'ал Та'амрах // Офтальмол. журн. - 2002 - № 4. - С. 20-23.
- Смирнов В.В. Бактерии рода Bacillus - перспективный источник биологически активных веществ / В.В. Смирнов, И.Б. Сорокулова, И.В. Пинчук // Микробиол. журн. - 2001. - № 1. - С. 72-79.
- Смирнов В.В. Дискуссионные вопросы создания и применения бактериальных препаратов для коррекции микрофлоры тепловых / В.В. Смирнов, С.Р. Резник, И.Б. Сорокулова // Микробиол. журн. - 1992. - Т.54, № 6. - С. 82-94.
- Сорокулова И.Б. Сравнительное изучение биологических свойств биоспорины и других коммерческих препаратов на основе бацилл / И.Б. Сорокулова // Микробиол. журн. - 1997. - Т. 59, № 6. - С. 43-49.
- Ciprandi G. Effects of an adjunctive treatment with Bacillus subtilis for food allergy / G. Ciprandi // Chemioterapia. - 1986. - № 5. - P. 408-410.
- Butt A.L. Adenoviral keratoconjunctivitis in tertiary care eye clinic / A.L. Butt // J. Chodosh // Cornea. - 2006. - Vol.25, № 2. - P. 199-202.
- Kaufman H.E. Treatment of viral diseases of cornea and external eye // Prog. Retin. Eye Res. - 2000. - Vol.19(1). - P. 69-85.
- Robert P. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room / P. Robert, M.D. Sambursky, Nikole Fram // Optometry. - 2007. - Vol. 78, № 5. - P. 236-239.
- Wadell G. Molecular epidemiology of human adenoviruses / G. Wadell // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1999. - Vol. 110. - P. 191-220.

Сакович В.М.

ДО ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІДЕМІЧНОГО КЕРАТОКОН'ЮНКТИВІТУ

Резюме. Обстеження та лікування проведено у 65 хворих (130 очей) з епідемічними кератокон'юнктивітами. Контрольна група отримувала традиційне лікування, основна група отримувала пробіотик субалін в доповнення до традиційного лікування. Курс лікування субаліном позитивно вплинув на показники гостроти зору, зникнення кон'юнктивальних фолікулів.

Ключові слова: епідемічний кератокон'юнктивіт, субалін, лікування.

Sakovych V. N.

ABOUT TREATMENT OF EPIDEMIC KERATO-CONJUNCTIVITIS

Summary. Examination and treatment was carried out in 65 patients (130 eyes) with epidemic kerato-conjunctivitis. The control group received conventional treatment, the main group received probiotic subalin in addition to conventional treatment. Subalin treatment had positive affect on visual acuity, corneal infiltrates resorption, the disappearance of conjunctival follicles.

Key words: epidemic kerato-conjunctivitis, probiotic subalin, treatment.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Сакович В.Н. - ГУ Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"; +38 0562 31-22-57; s.v.n.doctor@gmail.com

© Хомовський В.В.

УДК: 615.82: 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 ФПО (пров. Проскурівський 1, м. Хмельницький, Україна, 29000)

ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧНІ МЕТОДИ ПРИ РЕЗИСТЕНТНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме. Розглядаються можливості немедикаментозного лікування резистентної артеріальної гіпертензії за допомогою вертебротерапевтичних методів, що дозволяє шляхом відновлення анатомічно-функціональних співвідношень в сегментах шийного відділу хребта оптимізувати церебральний кровообіг та підвищити чутливість до дії фармакологічних гіпотензивних засобів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, резистентна артеріальна гіпертензія, травмуючі елементи, вертебротерапія.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) на сьогоднішній день все ще залишається недостатньо контрольованим захворюванням. На фоні раціональної фармакотерапії цільового артеріального тиску (АТ) вдається досягнути не більше ніж у 35% хворих [Epstein, 2011].

Актуальною проблемою є лікування пацієнтів з резистентною АГ, коли одночасне призначення трьох і більше антигіпертензивних препаратів різних класів (один з яких діуретик) не вдається досягнути цільового АТ. Точна розповсюдженість резистентної АГ невідома. Відповідно до літературних даних її частота може сягати 10-13% [Garg et al., 2005; Brown et al., 2001].

На протязі багатьох років єдиним способом нормалізувати АТ у хворих з резистентною АГ було призначення поліфармакотерапії з одночасним використанням 4-6 і більше препаратів [Сулимов и др., 2013]. Але така тактика приводить до збільшення частоти і числа серйозних побічних ефектів. Тому пошук немедикаментозних технологій в лікуванні резистентної АГ являє максимальний інтерес. Одним із нових методів є реальна денервація в основі якого лежить термічне пошкодження симпатичних ниркових нервів за допомогою катетерної радіочастотної абляції [Сулимов и др., 2013; Schlaich et al., 2009]. Але широке впровадження цієї хірургічної технології в практику вимагає певного дороговартісного технологічного забезпечення, що обмежує його застосування. Ренальна денервація не дозволяє повністю відмовитись від антигіпертензивних препаратів, але на фоні їх прийому вдається досягнути цільового АТ, деколи є можливість зменшити кількість і дози препаратів. Ефект денервації зберігається близько 3-х років [Esler et al., 2010; Schmieder et al., 2012; Krum et al., 2013].

Оскільки розвитку резистентності АГ можуть сприяти патологічні зміни хребта, то одним з терапевтичних методів який може використовуватись для адекватного контролю АТ у таких хворих може бути вертебротерапія.

Метою нашої роботи було дослідження можливостей немедикаментозного лікування резистентної артеріальної гіпертензії за допомогою вертебротерапевтичних методів.

Матеріали та методи

Обстежено 52 хворих на АГ II стадії з резистентністю до медикаментозного лікування, віком $45,5 \pm 2,8$ роки. Серед обстежених було 35 жінок та 17 чоловіків у віці від 38 до 56 років. Пацієнти підлягали обстеженню у зв'язку з загостренням захворювання, яке проявлялось нестабільністю АТ, гіпертонічними кризами, неефективністю медикаментозного лікування на попередньому етапі. Підвищення АТ відбувалось внаслідок переважання шийно-грудного відділу хребта: при нахилах та поворотах голови, під час роботи з піднятою догори головою або руками. У більшості хворих епізоди дестабілізації АТ, гіпертонічні кризи збігалися за часом з загостренням болю в шийно-грудному відділі хребта, або

підвищення АТ відбувалось через 2-7 днів після появи симптомів з боку хребта.

Медикаментозну терапію на період проведення вертебологічного обстеження та лікування залишали без змін. Хворі 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, β -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, β -адреноблокатор конкор - 5 мг/добу. Всі групи були стандартизовані за віком, статтю, факторами ризику та ступенем АГ.

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. Виключали з дослідження пацієнтів з II стадією АГ, при відсутності резистентності до медикаментозної терапії. Виключенню з дослідження підлягали також обстежувані, у яких при наявності патології хребта не знаходили травмуючих елементів, пацієнти з важкими травмами хребта, при яких відбувалась травматизація спинного мозку, формувалась сегментарний стеноз хребтового каналу, хворі з остеопорозом, коли втрата кісткової маси становила більше 30% за даними денситометричного дослідження, а також хворі, у яких були протипокази до вертебологічного лікування.

Критерії відбору для обстеження: 1) наявність супутніх патологічних змін шийно-грудного відділу хребта, підтверджені рентгенологічно і/або за допомогою МРТ, порушення форми хребта, діагностовані методом соматографії, які з анамнезу передували розвитку гіпертензії; 2) резистентність до медикаментозного лікування (неможливість досягнути цільового рівня АТ за умови терапії трьома антигіпертензивними препаратами першої лінії); 3) позитивний результат вертебротерапевтичного тестування (патент № 15487, Україна (19) А61 В10/00 "Спосіб діагностики вертеброгенної артеріальної гіпертензії").

Для обстеження пацієнтів застосовували такі методи дослідження: 1) загальноклінічне обстеження (збір анамнезу, тонометрія, фізикальне, лабораторне обстеження); 2) соматоскопія та соматографія (виявлення змін форми хребта); 3) рентгенографія шийного відділу хребта у двох проекціях: прямій та бічній (діагностика хвороб хребта та травмуючих елементів, обробка даних проводилась за допомогою комп'ютерної програми "Vertebrodiagnostics"); 4) магнітно-резонансна томографія (МРТ) (виявлення рентгеннегативних змін і травмуючих елементів); 5) тонометрія та добовий моніторинг артеріального тиску амбулаторною системою моніторингу тиску АОЗТ "Сольвейг" (для добового конт-

ролю показників АТ та оцінки змін після лікування); 6) транскраніальна доплерографія (вивчення кровотоку у вертебробазиллярному басейні); 7) реоенцефалографія (з метою інтегральної оцінки мозкового кровотоку); 8) статистична обробка отриманих результатів (за допомогою програм Microsoft Excel 2000 і Statistica 5.0).

Всім хворим проводилось вертебологічне лікування. Кількість сеансів та вибір вертебротерапевтичних методів залежали від основної патології хребта та виявлених травмуючих елементів. В залежності від ефективності вертебологічного лікування дозу або кількість препаратів зменшували.

Результати. Обговорення

За клінічними ознаками, результатами стоматоскопічних, рентгенографічних та магнітно-резонансних досліджень у всіх пацієнтів з резистентною АГ була підтверджена патологія хребта: зміни фізіологічної форми шийного та грудного відділу хребта 52-х (100%) хворих, остеопороз 23 (44,2%), остеохондроз 49 (94,2%), спондилоартроз 50 (96,1%), лігаментоз та спондильоз 9 (17,3%). Також були виявлені травмуючі елементи, які призводять до компресії або подразнення симпатичних вегетативних структур, хребтової артерії, венозних сплетень шийного відділу і можуть бути чинником вертеброгенної АГ та резистентності: остеофіти, зміщення хребців, деформація суглобових та унковертебральних відростків, зменшення висоти та ширини міжхребцевих отворів, псевдоостеофіти, грижа диску, набряк зв'язок, набряк капсул міжхребцевих суглобів (табл. 1).

Вертебологічне лікування дозволяє позитивно впливати на травмуючі елементи, зменшуючи їх негативний вплив на судинні та нервові структури, про що свідчать дані реоенцефалографії та транскраніальної доплерографії. За даними реоенцефалографічного дослідження після вертебологічного лікування збільшувалась максимальна швидкість (V_{max}) кровонаповнення ($p < 0,05$) та значно зростала середня швидкість ($V_{сер.}$) кровонаповнення артеріальних судин ($p < 0,01$), що свідчить про покращення мікроциркуляторних процесів у тканинах головного мозку. Виявлено тісний кореляційний зв'язок між середньою швидкістю кровонаповнення судин головного мозку та АТсер. ($r = 0,78$). Згідно з отриманими даними доплерографічного дослідження після вертебологічного лікування у більшості хворих відмічалось достовірне збільшення лінійних швидкостей кровотоку: систолічної (V_{max}) ($p < 0,001$), діастолічної (V_{min}) ($p > 0,05$) та середньої ($V_{сер.}$) ($p < 0,001$), (табл. 2).

Після лікування зменшувалась асиметрія показників отриманих з правої та лівої хребтових артерій. Про покращення мікроциркуляторних процесів у тканинах головного мозку свідчить нормалізація індексів: пульсації (PI), який відображає безперервність та опір потоку крові і циркуляторного потоку (RI), який відображає авторегуляційне зниження судинного опору за рахунок розширення термінальних кровоносних судин. Отже порушення церебральної гемодинаміки та мікрогемодинаміки можуть бути чинниками розвитку АГ та резистентності її до лікування.

За даними добового моніторингу АТ вертебологічне лікування сприяло позитивній динаміці та нормалізації параметрів добового моніторингу АТ. Відновлення анатомо-фізіологічних співвідношень у сегментах шийно-грудного відділу хребта та покращення гемодинаміки у вертебро-базиллярному басейні призводило до зниження середніх значень добового, денного та нічного систолічного та діастолічного АТ (САТ/ДАТ), індексу часу САТ/ДАТ, величини ранкового прийому САТ/ДАТ, варіабельності САТ/ДАТ, збільшення ступеню

Таблиця 1. Локалізація та частота травмуючих елементів, виявлених при МРТ обстеженні.

Травмуючі елементи / Сегмент	Атонія фіброзного кільця n = 11	Грижа диску n = 9	Набряк зв'язок n = 13	Набряк капсул міжхребцевих суглобів n = 13
C2-C3	-	-	-	-
C3-C4	-	-	-	1 (7,6%)
C4-C5	7 (63,6%)	1 (1,1%)	3 (23,07%)	4 (30,76%)
C5-C6	4 (36,4%)	7 (77,7%)	8 (61,53%)	7 (53,84%)
C6-C7	-	1 (11,1%)	2 (15,3%)	1 (7,6%)

Таблиця 2. Зміни мозкової гемодинаміки за даними транскраніальної доплерографії до і після вертебологічного лікування.

Показники	n	Права хребтова артерія		p(t)	Ліва хребтова артерія		p(t)	Базиллярна артерія		p(t)
		до лікування M ± m	після лікування M ± m		до лікування M ± m	після лікування M ± m		до лікування M ± m	після лікування M ± m	
V_{max} (см/сек)	25	52,59±4,5	63,50±1,27	$p < 0,001$	58,65±12,32	63,51±3,14	$p < 0,05$	61,97±12,84	65,56±3,24	$p > 0,05$
$V_{сер.}$ (см/сек)	25	33,27±2,50	38,00±1,09	$p < 0,001$	37,68±7,35	39,51±1,39	$p > 0,05$	39,62±8,28	39,20±1,53	$p > 0,05$
PI	25	0,84±0,07	0,99±0,06	$p < 0,001$	0,83±0,06	0,92±0,08	$p < 0,001$	0,83±0,09	0,97±0,06	$p < 0,001$
RI	25	0,53±0,03	0,59±0,02	$p < 0,001$	0,53±0,03	0,56±0,04	$p < 0,01$	0,53±0,03	0,58±0,03	$p < 0,001$
V_{min} (см/сек)	25	24,48±1,87	26,14±1,75	$p < 0,05$	27,16±4,92	27,74±1,34	$p > 0,05$	29,88±5,53	27,66±1,37	$p > 0,05$

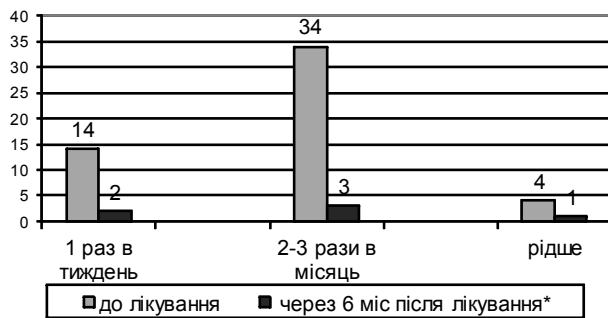


Рис 1. Частота гіпертензивних кризів * $p < 0,01$.

нічного зниження САТ/ДАТ, також відбулась трансформація добового профілю АТ з наближенням його до нормального за даними добового моніторингу АТ.

В результаті проведеного вертебрологічного лікування нормалізація АТ дозволила поступово відмінити антигіпертензивні препарати у 7 хворих. 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 залишалися 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 ком-

біновану антигіпертензивну терапію трьома препаратами, але внаслідок проведеного вертебрологічного лікування покращилась чутливість до медикаментозної терапії, зменшилась кількість кризів.

Незважаючи на відміну антигіпертензивних препаратів або зменшення їх дози частота гіпертонічних кризів у досліджуваних пацієнтів основної групи суттєво зменшилась, в порівнянні з тим періодом, коли пацієнти приймали лише фармакологічні засоби (рис. 1).

Вертебротерапія не лише сприяла зменшенню кількості фармакологічних препаратів, а й зниженню їх дози, підвищенню чутливості організму до дії антигіпертензивного засобу, усуненню резистентності до фармакологічного лікування.

Отже, патологічні зміни шийно-грудного відділу хребта можуть бути досить вагомою причиною резистентності АГ до антигіпертензивних препаратів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Патологічні зміни шийно-грудного відділу хребта, які призводять до порушення церебральної гемодинаміки можуть бути у частини хворих основним етіологічним чинником резистентності АГ, а вертебротерапія - одним з перспективних методів комплексного лікування таких хворих.

Список літератури

- Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии / В. А. Сулимов, А. В. Родионов, А. А. Светанкова [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 5 (31). - С. 52-56.
- Brown M. A. Is resistant hypertension really resistant? / M. A. Brown, M. L. Buddle, A. Martin // Am. J. Hypertens. - 2001. - 14 (12). - P. 1263-1269.
- Epstein M. Занидин (лерканидипин) - венец эволюции антагонистов кальция дигидропиридинового ряда / М. Epstein // Артериальная гипертензия. - 2011. - № 6 (20). - С. 7-19.
- ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension / R.E. Schmieder, J. Redon, G. Grassi [et al.] // J. Hypertens. - 2012. - 30(5) - P. 837 - 841.
- Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept / M. Schlaich, P. Sobotka, H. Krum [et al.] // Hypertension. - 2009. - 54. - P. 1195 - 1201.
- Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial / M. D. Esler, H. Krum, M. Schlaich [et al.] // Lancet. - 2010. - 376. - P. 1903-1909.
- Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts / J. P. Garg, W. J. Elliott, A. Folker [et al.] // Am. J. Hypertens. - 2005. - № 18. - P. 619 - 626.
- Symplicity HTN-1 Investigators. Results presented at EuroPCR annual meeting / H. Krum, N. Barman, M. Schlaich [et al.]. - Paris, 2013.

Хомовський В.В.

ВЕРТЕБРОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме. Рассматриваются возможности немедикаментозного лечения резистентной артериальной гипертензии при помощи вертебротерапевтических методов, что позволяют путем восстановления функционально-анатомических соотношений в сегментах шейного отдела позвоночника, оптимизировать церебральный кровоток, преодолеть резистентность к фармакологическим препаратам.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, травмирующие элементы, вертебротерапия.

Homovskyy V.V.

VERTEBRA THERAPEUTIC METHODS IN REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION

Summary. The article covers the possibility of using vertebrology therapy in the treatment of resistant hypertension, as it allows by restoring anatomical-functional correlations in segments of the cervical spine to optimize cerebral blood flow and increase sensitivity to antihypertensive drugs.

Key words: hypertension, resistant hypertension, traumatic elements, vertebrology therapy.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 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.

© Токарчук Н.І., Пугач М.М.

УДК: 616.391-053.3:577.161.2:613.25

Токарчук Н.І., Пугач М.М.

Кафедра педіатрії № 1, Вінницький медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 111а, кв. 13)

ОЦІНКА ЗВ'ЯЗКУ МІЖ РІВНЕМ СИРОВАТКОВОГО ГІДРОКСИВІТАМІНУ D (25(OH)D) ТА ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ З РАХІТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Резюме. В статті викладені результати вивчення вмісту сироваткового 25(OH)D і показників ліпідного обміну у дітей першого року життя з вітамін D-дефіцитним рахітом на тлі ожиріння. Виявлено більш низький статус вітаміну D у хворих на рахіт, які мали ожиріння, порівняно з дітьми, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі ($p < 0,05$). Відзначено прямий кореляційний зв'язок концентрації сироваткового гідроксिवітаміну D з ліпопротеїдами високої щільності (ЛПВЩ) ($r = 0,91$; $p < 0,001$) у дітей першого року життя. Сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлено між даними 25(OH)D сироватки крові та тригліцеридами (ТГ) ($r = -0,84$; $p < 0,001$). На підставі даних, отриманих в процесі дослідження, можна припустити про наявність причинно-наслідкового зв'язку між ожирінням та вітамін D-дефіцитним рахітом у дітей першого року життя.

Ключові слова: діти, вітамін D-дефіцитний рахіт, ожиріння, 25(OH)D, ліпіди.

Вступ

Наше сьогодення характеризується значною клінічною та академічною зацікавленістю вітаміном D, про що свідчить ряд розробок за останнє десятиліття.

Дефіцит D-гормону (частіше позначається, як дефіцит вітаміну D) у дітей займає провідне місце серед основних проблем Всесвітньої організації охорони здоров'я [Holick et al., 2011]. На жаль, епідеміологічні дані про поширеність недостатності або дефіциту вітаміну D серед дитячого населення досить рідкісні і недостатньо вивчені в більшості країн. Згідно з результатами недавніх популяційних досліджень, поширеність гіповітамінозу D серед дитячого населення значна і варіює від 29 до 100% [Papandreou et al., 2010; Tolppanen et al., 2012; Zhu et al., 2012; Shin et al., 2013]. На протязі останніх років повідомлення про відродження дефіциту вітаміну D серед європейської педіатричної популяції призвели до збільшення інтересу до даної проблеми з боку фахівців в галузі охорони здоров'я, засобів масової інформації та громадськості [Braegger et al., 2013].

Відомо, що дефіцит вітаміну D являється головним етіологічним фактором у розвитку рахіту у дітей раннього віку. Дане захворювання заслуговує особливої уваги через високий ризик формування незворотних деформацій опорно-рухової системи, метаболічних порушень. У зв'язку з ефективністю своєчасної допомоги, можливістю зберегти здоров'я та попередити розвиток більш серйозних захворювань в старшому віці, вивчення обмінних змін при даній патології являється актуальним.

Незважаючи на те, що проблема вітамін D - дефіцитного рахіту у дітей раннього віку достатньо висвітлена в літературі та розроблені загальнонаціональні програми по антенатальній та постнатальній профілактиці, лікуванню, однак, патогенетичні основи захворювання залишаються найбільш складними та дискусійними. Протягом останніх років відомості про патогенез рахіту та роль вітаміну D значно доповнились новими даними. Відомо, що безліч факторів впливає на статус вітаміну D в організмі дитини, одним з яких являється ожиріння

[Clarke, Page, 2012; Braegger et al., 2013; De Ronne, De Schepper, 2013].

Без перебільшення можна сказати, що кожне захворювання, особливо у дітей раннього віку, супроводжується в більшій чи меншій мірі порушеннями показників ліпідного обміну. Посилення перекисного окислення ліпідів, функціональні та структурні порушення фосfolіпідного спектра клітинних мембран розглядаються як головний патохімічний механізм багатьох патологічних процесів у дитячому віці [Туркина, Щербаківа, 2011]. Аналіз літературних джерел виявив перехресні дослідження, де простежувався зв'язок сироваткового рівня вітаміну D та ліпідів у різних вікових групах [Jorde, Grimnes, 2011]. За останніми даними встановлено обернено пропорційний зв'язок між статусом вітаміну D та ліпідами крові (рівнем ЛПВЩ, холестерину), індексом маси тіла (ІМТ) у дітей віком від 9 місяців [Arnberg et al., 2011]. На жаль, не виявлено жодного дослідження щодо кореляції вищевказаних показників у дітей більш раннього віку.

Аналіз сучасних літературних джерел доводить, що дослідження лише біохімічних показників кальцій-фосфорного обміну не дозволяють адекватно оцінити недостатність вітаміну D. Слід зазначити, що функціональним показником вмісту вітаміну D в організмі людини є рівень 25(OH)D. Рівень даної речовини відображає як утворення вітаміну D в шкірі, так і надходження його з їжею [Okazaki, 2013; Kayaniyil et al., 2014].

Дослідження асоціації ожиріння з дефіцитом вітаміну D у когорті дітей першого року життя дозволить розширити наше уявлення про патогенетичні аспекти рахіту.

Мета роботи: вивчити вміст 25(OH)D і показників ліпідного обміну у дітей першого року життя з вітамін D - дефіцитним рахітом на тлі ожиріння.

Матеріали та методи

Робота проводилася на базі інфекційно - боксового відділення для дітей раннього віку обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці. Під спостереженням

знаходилися 68 дітей віком від 3 до 12 місяців, які мали клінічні ознаки вітамін D-дефіцитного рахіту.

Згідно з оцінкою фізичного розвитку, дітей було розділено на групи. Основну групу сформували 38 дітей з показниками фізичного розвитку (маса тіла для даного віку, співвідношення маси тіла до росту, ІМТ для даного віку), які знаходилися вище лінії стандартного відхилення 1 (Наказ №149 МОЗ України від 2008 року). Групу порівняння склали 30 дітей, фізичний розвиток яких відповідав показникам, які перебували в межах ліній стандартного відхилення 1 та -1. До групи контролю увійшло 20 умовно здорових дітей аналогічного віку. Для вирішення поставленої мети нами проведено клініко-анамнестичне обстеження дітей першого року життя, визначення в сироватці крові концентрації 25(ОН)D і показників ліпідного обміну (загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і коефіцієнта атерогенності). Визначення показників ліпідного обміну проводилося ензиматичним колориметричним методом (реагенти виробництва High Technology Inc., США, на апараті BioChemSA). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $КА = (\text{загальний ХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$.

Для визначення концентрації 25(ОН)D в сироватці крові використано кількісний електрохемілюмінесцентний метод за допомогою апарату Elecsys (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas. Даний метод на сьогодні є найбільш чутливим і дозволяє вимірювати концентрацію досліджуваної речовини в широкому діапазоні з високою точністю.

Оцінку статусу вітаміну D в організмі дитини здійснювали згідно з останньою класифікацією, розробленою Institute of Medicine (IOM) в США в 2011р., за якою дефіцит вітаміну D встановлювався при рівні 25 (ОН) D нижче 20 нг/мл (тобто нижче 50 нмоль/л), рівень 25(ОН)D від 21 до 29 нг/мл (тобто 52,5 - 72,5 нмоль/л) розглядався, як індикатор відносної недостатності вітаміну D, а рівень 30 нг/мл (75 нмоль/л) і вище - як достатній (тобто, близький до нормального) [Holick et al., 2011].

Статистичну обробку отриманих результатів виконали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 17.0.

Результати. Обговорення

Серед обстежених пацієнтів превалювали хлопчики (56,8%). За віком домінували діти від 3 до 6 місяців (61,3%). Середній вік дітей основної групи склав $5,1 \pm 1,2$ місяців, групи порівняння - $4,8 \pm 1,1$ місяців, групи контролю - $6,4 \pm 1,7$ місяців.

З анамнестичних даних було з'ясовано, що специфічна антенатальна профілактика рахіту, яка полягала в застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів під час вагітності (вміст холекальциферолу - 500 МО), проводилась лише у 4,4% випадків.

Середня тривалість прийому профілактичної дози вітаміну D3 (500 МО) складала: в основній групі - $3,3 \pm 0,5$ місяців, в групі порівняння - $3,1 \pm 0,7$ місяців, в групі контролю - $4,3 \pm 0,8$ місяців. Специфічна профілактика рахіту не проводилась лише у 10 (14,7%) обстежених - у 5,9% дітей основної групи і у 8,8% дітей групи порівняння. Лікувальну дозу вітаміну D3 (2000 МО) при госпіталізації у стаціонар отримували 12 дітей (17,6%) - 10,3% дітей основної групи і 7,3% дітей групи порівняння. Аналіз стану специфічної постнатальної профілактики вітамін D-дефіцитного рахіту у обстежених дітей продемонстрував, що клінічні прояви розвивалися навіть у разі профілактичного прийому холекальциферолу в більшості випадків. Отримані дані підтверджують положення про те, що в даний час провідну роль в патогенезі рахіту відіграє не стільки екзогенний дефіцит вітаміну D, скільки особливості його метаболізму під впливом сукупності факторів ризику ендогенного походження.

При дослідженні концентрації 25(ОН)D в сироватці крові обстежених пацієнтів встановлено, що зниження рівня даної речовини відмічалось як у більшості дітей основної групи (81,5%), так і у дітей групи порівняння (66,6%). Разом з тим, згідно отриманих нами даних, недостатність вітаміну D частіше зустрічалась у дітей групи порівняння. Тоді як дефіцит вітаміну D спостерігався майже вдвічі частіше у дітей основної групи. Середні значення концентрації 25(ОН)D в сироватці крові у дітей основної групи були достовірно зниженими ($42,92 \pm 16,06$ нмоль/л) у порівнянні із показником дітей контрольної групи ($92,17 \pm 9,09$ нмоль/л), $p < 0,05$ (табл. 1).

Згідно з оцінкою фізичного розвитку обстежених дітей виявлено, що у 39,4% дітей основної групи встановлено ожиріння, 28,9% дітей мали надмірну масу тіла і 31,7% пацієнтів - ризик надмірної маси тіла. При проведенні аналізу щодо значень гідроксивітаміну D в сироватці крові залежно від фізичного розвитку у дітей

Таблиця 1. Характеристика ліпідного спектра і 25(ОН)D сироватки крові у дітей першого року життя з рахітом залежно від показників фізичного розвитку.

Показник	Основна група (n=38)	Група порівняння (n=30)	Група контролю (n=20)
25(ОН)D (нмоль/л)	42,92±16,06#	59,33±12,75	92,17±9,09
Загальний ХС (моль/л)	3,7±0,55*	2,65±0,25	2,9±0,26
ТГ (моль/л)	1,38±0,18*#	0,76±0,23	0,74±0,28
ЛПВЩ (моль/л)	0,74±0,12#	0,77±0,17о	1,63±0,2
ЛПНЩ (моль/л)	2,53±0,48#	1,57±0,44	1,4±0,29
ЛПДНЩ(моль/л)	0,62±0,16*#	0,35±0,1	0,3±0,11
КА (од.)	3,9±0,51о	2,6±0,22	2,2±0,32

Примітка: * - достовірність відмінностей між показниками у дітей основної групи і групи порівняння ($p < 0,05$); # - достовірність відмінностей між показниками у дітей досліджуваних груп та групи контролю ($p < 0,05$).

основної групи встановлено, що більш виражений ступінь зниження його відзначався у дітей з ожирінням порівняно з дітьми, які мали надмірну масу тіла чи ризик розвитку надмірної маси тіла. Так, середні значення рівня даного показника відповідно становили $35,43 \pm 8,87$ нмоль/л, $46,2 \pm 12,05$ нмоль/л і $48,43 \pm 16,22$ нмоль/л. При зіставленні отриманих даних за рівнем сироваткового 25(OH)D залежно від фізичного розвитку виявлено, що достовірні відмінності в середніх значеннях щодо групи порівняння відмічено у дітей, які мали ожиріння ($p < 0,05$).

Аналіз показників ліпідного обміну у дітей першого року життя з рахітом показав, що дисліпідемія за рахунок зниження ЛПВЩ мала місце при даній патології незалежно від показників фізичного розвитку і достовірно була нижче, ніж у дітей групи контролю ($p < 0,05$). Як видно з таблиці, достовірні відмінності спостерігалися між показниками у дітей основної групи і полягали в порівняно більш високих значеннях загального ХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і КА. Відзначено прямий кореляційний зв'язок концентрації сироваткового гідроксिवітам-

іну D з ЛПВЩ ($r = 0,91$, $p < 0,001$) у дітей першого року життя. Сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлено між даними 25(OH)D сироватки крові та ТГ ($r = -0,84$, $p < 0,001$).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати роботи виявили зв'язок дисліпідемії з рівнем сироваткового 25(OH)D та показали більш низький статус вітаміну D у хворих на рахіт, які мали ожиріння, порівняно з дітьми, фізичний розвиток яких відповідав віковій нормі. Таким чином, на підставі даних, отриманих в процесі дослідження, можна припустити про наявність причинно-наслідкового зв'язку між ожирінням та вітаміном D-дефіцитним рахітом у дітей першого року життя.

У перспективі передбачається подальше обстеження хворих вітаміном D-дефіцитним рахітом на тлі ожиріння з метою аналізу асоціації маркерів кісткового метаболізму зі ступенем забезпеченості вітаміном D та показниками ліпідного профілю.

Список літератури

- Туркина Т.И. Особенности дислипидемий у детей / Т.И. Туркина, М.Ю. Щербакова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - Т. 7, № 1 - С. 65-69.
- Associations between vitamin D status in infants and blood lipids, body mass index and waist circumference / Arnberg K., ?sterg?rd M., Madsen A.L. [et al.] // Acta Paediatr. - 2011 Sep. - 100. - P. 1244-1248.
- Clarke N.M. Vitamin D deficiency: a paediatric orthopaedic perspective / N.M. Clarke, J.E. Page // Curr. Opin. Pediatr. - 2012 Feb. - 24(1). - P. 46-49.
- De Ronne N. Société flamande de P diatrie. Recommendations for vitamin D supplementation in infants and young children / N. DeRonne, J. De Schepper // J. Pharm. Belg. - 2013 Sep. - № 3. - P. 12-21.
- ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population / Braegger C., Campoy C., Colomb V. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2013 Jun. - 56(6). - P. 692-701.
- Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline / Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2011. - № 96. - P. 1911-1930.
- High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China / Zhu Z., Zhan J., Shao J. [et al.] // BMC Public Health. - 2012. - 12. - P. 126.
- Jorde R. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids / R. Jorde, G. Grimnes // Prog. Lipid. Res. - 2011 Oct. - № 50(4). - P. 303-12.
- Okazaki R. Updates on rickets and osteomalacia: vitamin D deficiency: its pathophysiology and treatment / R. Okazaki // Clin. Calcium. - 2013 Oct. - 23(10). - P. 1483-1489.
- Possible health implications and low vitamin D status during childhood and adolescence: An updated mini review / [Papandreou D., Malindretos P., Karabouta Z., Rousso I.] // Int. J. Endocrinol. - 2010. - P. 472 - 473.
- Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome / Kayaniyl S., Harris S.B., Retnakaran R. [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2014 Apr. - 80(4). - P. 502-507.
- Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D 3 and D 2 concentrations and vitamin D deficiency in children / [Tolppanen A.M., Fraser A., Fraser W.D., Lawlor D.A.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2012. - 97. - P. 1202-1210.
- Shin Y.H. Vitamin D status and childhood health / Y.H. Shin, H.J. Shin, Y.J. Lee // Korean J. Pediatr. - 2013. - Vol. 56, № 10. - P. 417-423.

Токарчук Н.И., Пугач М.Н.

ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ СЫВОРОТОЧНОГО ГИДРОКСИВИТАМИНА D (25 (OH) D) И ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С РАХИТОМ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Резюме. В статье изложены результаты изучения содержания сывороточного 25(OH)D и показателей липидного обмена у детей первого года жизни с витамин D-дефицитным рахитом на фоне ожирения. Выявлено более низкий статус витамина D у больных рахитом, которые имели ожирение, по сравнению с детьми, физическое развитие которых соответствовало возрастной норме ($p < 0,05$). Отмечена прямая корреляционная связь концентрации сывороточного гидроксиовитамина D с ЛПВП ($r = 0,91$, $p < 0,001$) у детей первого года жизни. Сильная обратная корреляционная связь выявлена между данными 25(OH)D в сыворотке крови и ТГ ($r = -0,84$, $p < 0,001$). На основании данных, полученных в ходе исследования, можно предположить о наличии причинно-следственной связи между ожирением и витамин D-дефицитным рахитом у детей первого года жизни.

Ключевые слова: дети, витамин D-дефицитный рахит, ожирение, 25 (OH) D, липиды

Tokarchuk N.I., Pugach M.M.

THE ASSESSMENT OF RELATION BETWEEN THE LEVEL OF SERUM HYDROXYVITAMIN D (25(OH)D) AND LIPID EXCHANGE INDICATORS IN INFANTS WITH RICKETS RELATED TO OBESITY

Summary. *The paper presents the study results of the serum 25(OH)D and lipid exchange indicators in infants with vitamin D-deficiency rickets related to obesity. Lower vitamin D status was found in patients with rickets who were obese, compared to children whose physical development was within the age norm ($p < 0,05$). A direct correlation between serum hydroxyvitamin D and high-density lipoproteins (HDL) ($r = 0,91$, $p < 0,001$) in infants was observed. A strong inverse correlation between the blood serum 25(OH)D data and triglycerides (TG) was found ($r = -0,84$, $p < 0,001$). Based on data obtained in the study, we can assume the causal link between obesity and vitamin D-deficiency rickets in infants.*

Key words: *infants, vitamin D-deficient rickets, obesity, 25(OH) D, lipids.*

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Токарчук Надія Іванівна - доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Пугач Марина Миколаївна - аспірант; кафедра педіатрії №1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; m_a_r_i@mail.ru, тел.0633178415

Гумінський Ю.Й., Андрійчук В.М., Шпакова Н.А.

УДК: 616-053.7-071.3:371.24

Гумінський Ю.Й., Андрійчук В.М., Шпакова Н.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ЗАКОНОМІРНОСТІ РІЧНИХ ЗМІН СОМАТОМЕТРИЧНИХ ТА СПІРОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЮНАКІВ (СТУДЕНТІВ ТА ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ)

Резюме. *Проведено лонгitudинальне дослідження завдяки якому встановлені закономірності річної динаміки змін соматометричних, соматотипологічних та спірометричних показників у практично здорових юнаків 18-19 років - студентів та військовослужбовців строкової служби. Встановлено позитивний вплив дозованого фізичного навантаження та підтверджено негативний вплив тютюнопаління на анатомо-антропометричні параметри і функції зовнішнього дихання у юнацькому віці.*

Ключові слова: *соматометричні параметри, спірометричні показники, юнацький вік.*

Вступ

Вивчення особливостей фізичного розвитку людини на різних етапах онтогенезу за політикою ВООЗ має бути пріоритетним для усіх держав, тому що дані показники є важливими критеріями, що відображають стан здоров'я населення, а як підсумок - суспільне благополуччя [M. de Onis et al., 2012]. Одним з напрямків анатомічного вивчення організму людини, є вчення про конституціональну організацію, яка характеризує морфологічні відмінності форми тіла, стан його тканин, органів і систем. Окрім того, вони є важливим показником нормальної адаптації організму до умов зовнішнього середовища. Загальновідомо, що стан здоров'я на 50% залежить від способу життя, на 20% його стан обумовлює оточуюче середовище, на 20% - генотип і лише на 10% залежить від рівня розвитку медичного обслуговування [Беспалова, 2010].

Адаптаційна анатомічна та фізіологічна мінливість організму людини забезпечує життєстійкість людської популяції відповідно до умов життя. Необхідно відзначити, що навколишнє середовище людини, це не тільки природні фактори, але й суспільство, в якому він живе [Магльований та ін., 2011]. Вивчення соматичних відмінностей в динаміці дефінітивного становлення тілобудови людини в юнацькому віці дозволяє встановити численні співвідношення (кореляції) між індивідуальними відмінностями [Смоляр, 2008].

Необхідно підкреслити, що анатомо-антропологічні особливості організму чоловіків залишаються менш вивченими в порівнянні з дітьми, підлітками та жінками. Дослідження анатомічних особливостей чоловіків проводиться, як правило, на вузькоспеціалізованих групах учнів ПТУ, студентів ВНЗ, підлітках. Чоловіча частина населення, яка є основою в поповненні збройних сил України, практично залишена поза увагою науковців [Хотієнко та ін., 2011].

На відміну від проведених раніше досліджень, наша робота полягає у вивченні динаміки річних змін соматометричних параметрів і показників зовнішнього дихання у віковому аспекті, а саме у юнаків - студентів та військовослужбовців 18-19 років, не у плані констатації лише змін вивчених показників, а з урахування їхнього стану на початковому та фінальному етапах дослідження. Це дозволить глибше з'ясувати взаємозв'язки між специфічними умовами перебування та динамікою формування тіла, показників фізичного розвитку, конституційних особливостей, виявити нові закономірності процесів росту і розвитку даної вікової групи чоловіків.

Все викладене робить актуальним дослідження соматотипу і психофізіологічних особливостей чоловіків юнацького віку, особливо для військовослужбовців строкової служби, пов'язаних з ризиком, підвищеними ви-

могами до фізичного розвитку та психофізіологічної стійкості. Таким чином, проведене нами лонгітудинальне дослідження, дає можливість виявити динаміку змін антропометричних та спірометричних показників для встановлення гармонійності фізичного розвитку на юнацькому етапі онтогенезу.

Метою нашого дослідження є встановлення закономірностей річних змін соматометричних, соматотипологічних та спірометричних показників у практично здорових юнаків 18-19 років - студентів та військовослужбовців строкової служби.

Матеріали та методи

Після попереднього психофізіологічного і психогігієнічного анкетування було відібрано 180 юнаків, міських і сільських жителів, представників української етнічної групи, які не мали скарг на стан здоров'я на момент обстеження і хронічних захворювань в анамнезі. Контингент обстежених складався з двох груп: юнаки-новобранці (80 чоловік), покликані до проходження військової служби, юнаки призовного віку студенти медичного коледжу (100 чоловік). Серед відбраного контингенту шляхом анкетування виявлено юнаків, що палять, та серед студентів визначено тих, хто додатково займаються фізичною культурою і спортом (спортивні секції та тренажерні зали). Обстеження кожного юнака провели одночасно на початку призову (осіннього) та через рік для обох груп спостереження.

Визначення антропометричних показників проводили за методикою В.В. Бунака в модифікації П.Ф. Шапаренко. [Шапаренко, 2000]. Для визначення компонентного складу маси тіла використовували формули J. Matiegka (1921), для визначення соматотипу використовували математичну схему соматотипування за J.L. Carter, B.H. Heath та для оцінки фізичного розвитку юнаків були використані 11 індексів гармонійності [Берзін, Стельмахівська, 2007]. Для функціональної діагностики дихальної системи використовувались дані спірометрії, яку проводили портативним спірометром УСПЦ-01. Визначали наступні показники зовнішнього дихання: життєва ємність легень (ЖЄЛ), обсяг форсованого видиху (ОФВ), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), індекс Тіффно. Аналіз антропометричних параметрів та спірометричних показників проведено за допомогою програми STATISTICA-6.1 (StatSoft) з використанням непараметричних і параметричних методів оцінки показників. Оцінювали правильність розподілу ознак по кожному з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною ознакою, стандартні відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стюдента, а в інших випадках за допомогою U-критерія Мана-Утні.

Результати. Обговорення

Визначені річні зміни антропометричних параметрів, компонентів соматотипу, показників компонентного

складу маси тіла і гармонійності фізичного розвитку, спірометричних показників юнаків-солдат та студентів, проведено їх порівняльну характеристику та здійснено кореляційний аналіз.

При дослідженні тотальних параметрів тіла виявлено значущі відмінності річної зміни зросту (довжини тіла) та маси тіла солдат і студентів: достовірним стало збільшення довжини тіла протягом року у 80,0% солдат на 1,73 см проти 1,36 см у 55,0% студентів, що свідчить про активний процес продовження росту у юнацькому віці. Достовірних відмін у динаміці зростання маси тіла між групами дослідження не виявлено, однак тенденція збільшення даної величини притаманна для групи юнаків-солдат. Оскільки паралельно із загальною довжиною тіла у солдат достовірно збільшуються парціальні розміри (довжина тулуба на 0,14 см, довжина стегна - 0,19 см та загальна довжина нижньої кінцівки - 0,28 см всі при $p < 0,05$), припущення зміни довжини тіла за рахунок корекції осанки можна відкинути (рис. 1).

При дослідженні поздовжніх розмірів тіла виявлено особливості достовірних відмін наступних параметрів. У студентів порівняно з солдатами річні зміни є достовірно більшими: довжина шиї на 0,09 см, довжина нижньої кінцівки на 0,52 см, довжина стегна на 0,32 см, довжина гомілки на 0,16 см, довжина стопи на 0,34 см, кінематична довжина на 0,09 см. У юнаків-солдат порівняно з студентами є достовірно більшою довжина лопатки на 0,08 см та довжина грудної клітки на 0,12 см. Таким чином 8 з 14 досліджених поздовжніх соматометричних розмірів юнаків мають достовірні відмінності, що становить 57,1% від даних параметрів, з яких 6 є більшими у студентів (75,0%) і лише 2 - у солдат (25,0%).

При дослідженні 9 поперечних розмірів тіла виявлено достовірні більші річні збільшення 4 параметрів (44,4%) у юнаків-солдат порівняно зі студентами - ширини плечей на 0,40 см, ширини грудної клітки на 0,40 см, ширини тазу на 0,32 см, ширини стопи на 0,04 см.

При дослідженні 12 охопних розмірів тіла виявлено достовірні більші значення зростання протягом року 10 параметрів у юнаків-солдат порівняно зі студентами: периметру шиї 0,26 см, периметру грудної клітки на 0,36 см, периметру живота на 0,78 см, периметру сідниць на 0,43 см, периметру плеча на 0,62 см, периметру передпліччя на 0,43 см, периметру кисті на 0,08 см, периметру стегна на 0,61 см, периметру гомілки у верхній третині на 0,64 см, периметру гомілки у нижній третині на 0,10 см. Що становить 83,3% від усіх можливих відмінностей даних параметрів.

При дослідженні товщини шкірно-жирових складок за рік служби та навчання між солдатами і студентами достовірні відмінності не виявлено.

Річні зміни компонентів соматотипу, показників компонентного складу маси тіла та індексів гармонійності фізичного розвитку солдат і студентів виявили,

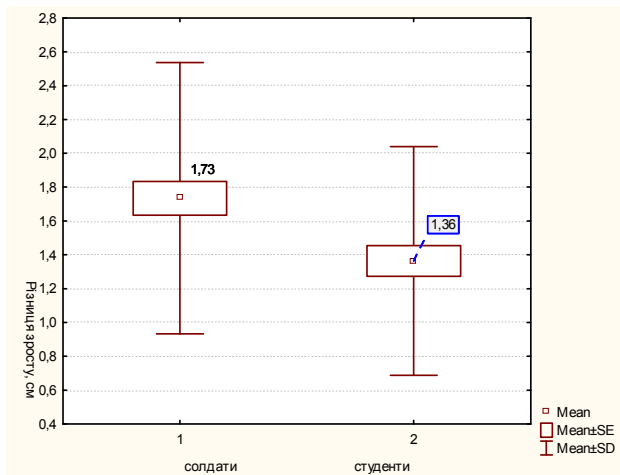


Рис. 1. Різниця річного збільшення довжини тіла солдат та студентів.

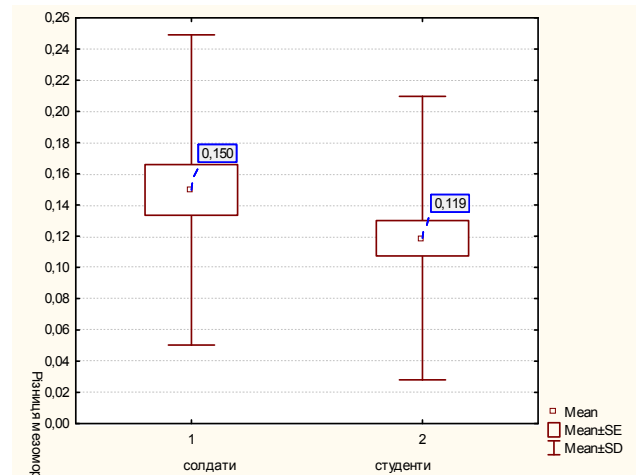


Рис. 2. Різниця мезоморфного компоненту соматотипу в підгрупах зі збільшенням.

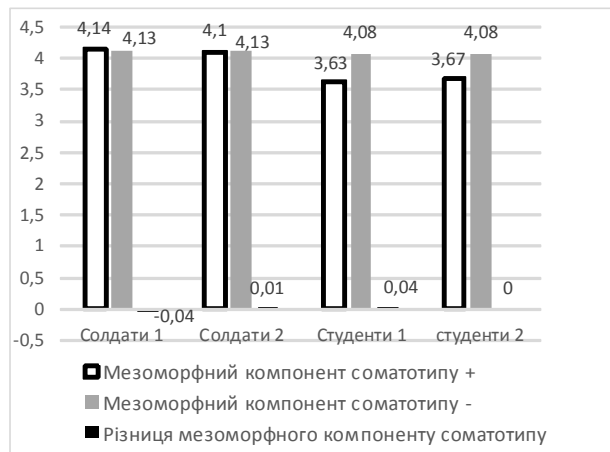


Рис. 3. Різниця мезоморфного компоненту соматотипу в групах зі збільшенням та зменшенням.

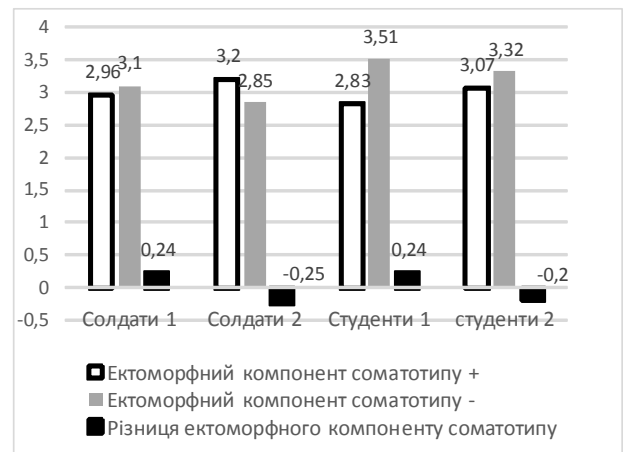


Рис. 4. Різниця ектоморфного компоненту соматотипу в групах зі збільшенням та зменшенням.

що річна зміна ендоморфного, мезоморфного та ектоморфного компонентів соматотипу достовірної різниці між групами солдат та студентів у цілому немає. Проте, відмінності між підгрупами солдат та студентів, що мали збільшення даного компоненту, виявлено достовірну різницю мезоморфного компоненту соматотипу у юнаків-солдат (більший на 0,03) порівняно з студентами (рис. 2).

При проведенні відсоткової деталізації у кожній групі підгруп осіб зі збільшенням та зменшенням розрахованих показників, було виявлено кількісну більшість для підгруп солдат та студентів, що мали зменшення показників компонентів соматотипу, над аналогічними групами з приростом, але в обох групах відмічається тенденція до зменшення екто- та ендоморфного компонентів до середньостатистичних значень. Показник мезоморфного компоненту соматотипу в групі солдат, що мають приріст даного компоненту зменшився на 0,04, тоді як у солдат зі зменшенням мезоморфного компоненту відмічається збільшення різниці до 0,01. У студентів показник мезоморфного компоненту збільшив-

ся в групі зі зростанням та в групі зі зменшенням (0,04 і 0,001 відповідно), що підтверджує вищевказані тенденції усереднення абсолютних показників за рахунок підвищення нижніх границь (рис. 3).

У юнаків зі зменшенням мезоморфного компоненту соматотипу чинниками для солдат є зменшення товщини шкірно-жирових складок (на животі) та незначного відносного зниження жирового компоненту маси тіла при збільшенні різниці довжини тіла ($r=-0,56$, при $p<0,05$), тоді як для студентів основними чинниками є лише зменшення показників кісткового й м'язового компонентів маси тіла при ектоморфізації - збільшенні різниці довжини тіла ($r=-0,74$, при $p<0,05$). Чинниками у групі у юнаків-солдат зі збільшенням мезоморфного компоненту є зменшення показників товщини шкірно-жирових складок (на спині, передпліччі, гомілці) при загальному збільшенні периметрів (охватних розмірів) та відповідного відносного підвищення мезоморфного (м'язового) компоненту. Для студентів зі збільшенням мезоморфного компоненту соматотипу значущими чинниками є збільшення поперечних розмірів груд-

ної клітки і тазу, при зменшенні периметру шиї та збільшенні периметру плеча. При визначенні соматотипів у юнаків виявили 46,3 % солдат мезоморфного типу тілобудови на I курсі навчання, тоді як на II курсі їх кількість збільшується до 57,5 %, що характеризує покращення ступеню розвитку м'язової тканини у даного контингенту. Можливими причинами даного факту є заняття фізичною культурою та спортом (передбачені розпорядком дня згідно статуту збройних сил) та низький відсоток солдат, що палять (13,5 % згідно даних анкетування). Для студентів характерним виявилось тенденція до зменшення кількості мезоморфів під час навчання з 45,0 % до 42,0 % осіб, що характеризує погіршення ступеню розвитку м'язової тканини у студентів. Можливими причинами даного погіршення є мала кількість навчальних годин з фізичної культури (передбачених навчальними планами та програмами) та досить високий відсоток студентів, що палять (21,0 % на I курсі та 35,0 % на II курсі, згідно даних анкетування). В групі юнаків-солдат кореляцій змін мезоморфного компоненту соматотипу з палінням не виявлено, у групі студентів зв'язок є очевидним $r=0,61$ ($p<0,05$). Однак слід зауважити, що 20 студентів зі шкідливою звичкою (паління) потрапили до групи зі зниженням мезоморфного компоненту, 6 увійшли до групи з незмінним показником та 9 до групи з незначним зростанням, однак всі інші, за даними анкетування, додатково мали фізичне навантаження, займалися у спортивних секціях. Можливо припустити, що додаткова фізична активність у деякій мірі компенсує негативний вплив шкідливої звички у юнацькому віці, яка гальмує темпи фізичного розвитку молодого людини.

Різниця показника ектоморфного компоненту соматотипу також має тенденцію наближення до середньостатистичних значень: в групі солдат, що мають приріст даного компоненту відбулось збільшення на 0,24, тоді як у солдат зі спадом ектоморфного компоненту відмічається зменшення на 0,25, у студентів відповідні показники дещо подібні: у групі із приростом - ектоморфний компонент збільшується на 0,24, а в групі зі спадом - зменшується на 0,20, що також підтверджує зменшення діапазону показника при значущій тенденції до його зниження (рис. 4).

Для зміни ектоморфного компоненту соматотипу у юнаків виявлено, що чинниками зменшення даного компоненту для солдат є зміна маси тіла, тоді як для

студентів основними чинниками є не лише зменшення маси тіла, а і відносно зменшення деяких охватних параметрів (периметр передпліччя та гомілки у верхній третині) на тлі збільшення довжини тіла. Чинниками збільшення ектоморфного компоненту у солдат виявлено причетність змін маси тіла та показників кісткового компоненту маси тіла. Для студентів основними чинниками збільшення ектоморфного соматотипу є зміна тотальних параметрів та периметрів (передпліччя). Визначення соматотипів у юнаків виявили по 8,7 % солдат з ектоморфним компонентом соматотипу на I і II курсах навчання, що характеризує відсутність динаміки змін ектоморфного компоненту соматотипу у групі юнаків-солдат. Можливими причинами даного факту є також заняття фізичною культурою, нижчий відсоток солдат, що палять, порівняно зі студентами, чіткий розпорядок дня, регулярність харчування. Для студентів характерним виявилась тенденція збільшення кількості ектоморфів під час навчання з 16,0 % до 18,0 %, що характеризує відносну грацілізацію студентів. Можливими чинниками є незначна кількість навчальних годин з фізичної культури, досить високий відсоток студентів, що палять, та відсутність чіткого денного режиму та регулярного харчування (табл. 1).

Також при визначенні кореляцій між показниками річних змін компонентів соматотипу та деякими тотальними і парціальними параметрами юнаків на другому році служби та навчання найбільшу кількість сильних зв'язків виявили для ендоморфного компоненту в групах солдат та студентів, що мали зменшення даного компоненту - 14 та 16 відповідно. В обох вказаних групах юнаків сильні кореляційні зв'язки визначались з сагітальним розміром грудної клітки, шириною грудної клітки, дистального епіфізу плеча, тазу, периметрами шиї, грудної клітки, живота, сідниці, плеча, товщиною шкірно-жирової складки спини, живота задньої поверхні плеча та стегна ($r>0,70$ при $p<0,05$), тоді як кореляції з периметрами зап'ястка і гомілки у верхній третині ($r>0,70$ при $p<0,05$) відмічались лише у студентів.

У юнаків даного вікового періоду паралельно із ростовим процесом, який продовжується у середньому до 25-річного віку, йде становлення генетично детермінованого соматотипу та його компонентів, що повністю відповідає загальній тенденції досягнення дефінітивного соматотипу у чоловіків на межі першого та другого зрілого віку [Гумінський, 2002].

Таблиця 1. Кількісна характеристика соматотипів за схемою J.L. Carter, B.H. Heath у досліджених групах.

Соматотипи / Категорії	Ендоморфи	Мезоморфи	Ектоморфи	Екто-мезоморфи	Ендо-мезоморфи	Середній	Ендо-ектоморфи
Солдати I (%)	0	46,3	8,7	27,5	3,8	11,2	2,5
Солдати II (%)	0	57,5	8,7	18,8	0	12,5	2,5
Студенти I (%)	0	45,0	16,0	18,0	5,0	13,0	3,0
Студенти II (%)	0	42,0	18,0	20,0	5,0	14,0	1,0

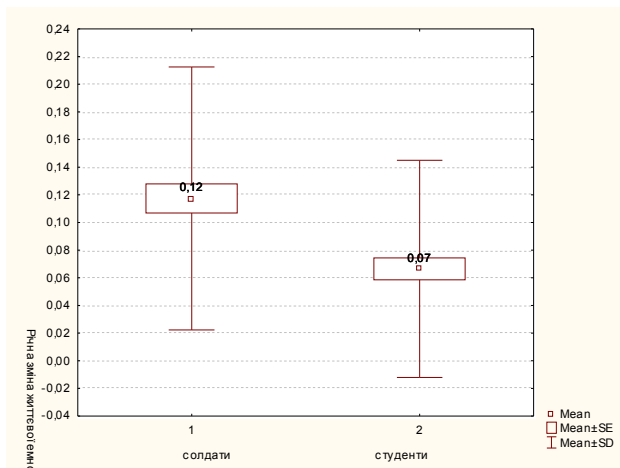


Рис. 5. Річна зміна життєвої ємності легень у солдат та студентів.

Річна зміна м'язового і кісткового компоненту маси тіла, площі поверхні тіла та кистьової сили правої руки солдат та студентів має достовірну різницю.

При проведенні відсоткової деталізації приростів та спадів в кожній з груп, було виявлено, що у групах солдат та студентів, що мали приріст показників компонентного складу маси тіла показники більші ніж в аналогічних груп із спадом, але в обох групах відмічається прагнення показників до середньостатистичного значення. Так показник м'язового компоненту маси тіла в групі солдат, що мають приріст даного компоненту збільшився на 0,73, тоді як у солдат із спадом м'язового компоненту відмічається зменшення на 0,13, у студентів показники зміни м'язового компоненту становлять: збільшення на 0,64 у групі з приростом і зменшення на 0,15 у групі із спадом, що підтверджує вищевказані прагнення.

Різниця показника жирового компоненту маси тіла також підтверджує наближення до середньостатистичного показника: в групі солдат, що мають приріст даного компоненту відбувається збільшення на 0,38, тоді як у солдат із спадом жирового компоненту відмічається зменшення на 0,34, у студентів показники різниці ектоморфного компоненту становлять: збільшення на 0,34 у групі з приростом і зменшення на 0,33 у групі із спадом.

Також при визначенні кореляцій між показниками річних змін компонентів маси тіла та деякими тотальними і парціальними параметрами юнаків на другому році служби та навчання найбільшу кількість достовірних ($p < 0,05$) сильних зв'язків виявили для м'язового компоненту маси тіла в групі солдат, що мали зменшення даного компоненту - 12, а саме: з шириною плечей ($r = 0,85$), шириною грудної клітки ($r = 0,81$), з сагітальним розміром грудної клітки ($r = 0,77$), периметрами шиї ($r = 0,89$), грудної клітки ($r = 0,87$), сідниці ($r = 0,97$), плеча ($r = 0,75$), передпліччя ($r = 0,88$), кисті ($r = 0,77$), гомілки у верхній третині ($r = 0,97$), товщиною шкірно-жирової складки спини ($r = 0,89$) та стегна ($r = 0,72$).

Річна зміна індексів довжини тулуба, довжини ниж-

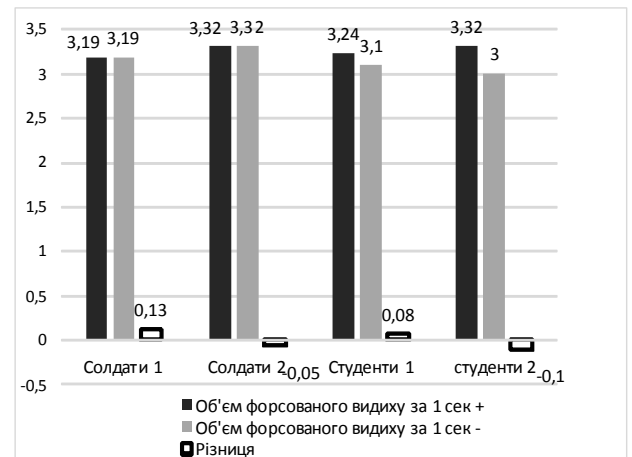


Рис. 6. Різниця об'єму форсованого видиху в групах зі збільшенням та зменшенням.

ньої кінцівки, довжини верхньої кінцівки, Rees-Eisenack у солдат та студентів має достовірну різницю, тоді як приріст індексів маси тіла, ширини плечей, ширини тазу, статевого диморфізму, масо-ростового індексу та індексів Рорера і Пінье є недостовірним.

При визначенні кореляцій між показниками річних змін індексів гармонійності фізичного розвитку та деякими тотальними і парціальними параметрами юнаків на другому році служби та навчання найбільшу кількість достовірних ($p < 0,05$) сильних зв'язків виявили для індексу Рорера в групі студентів, що мали приріст даного індексу - 14, а саме: з шириною дистального епіфізу плеча ($r = 0,82$), грудної клітки ($r = 0,92$), тазу ($r = 0,90$), з сагітальним розміром грудної клітки ($r = 0,95$), периметрами шиї ($r = 0,85$), грудної клітки ($r = 0,98$), живота ($r = 0,96$), сідниці ($r = 0,89$), плеча ($r = 0,78$), гомілки у нижній і верхній третині ($r = 0,84$), товщиною шкірно-жирової складки спини ($r = 0,91$) живота ($r = 0,85$), та задньої поверхні плеча ($r = 0,77$).

При вивченні спірометричних показників нами встановлено, що річна зміна життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за 1 сек. та індексу Тіфно солдат і студентів має достовірну різницю, тоді як приріст форсованої життєвої ємності легень є недостовірним. Так середнє значення приросту життєвої ємності легень солдат становить $(0,12 \pm 0,01)$ л, у студентів дорівнює $(0,07 \pm 0,01)$ л. Відмінності річної зміни життєвої ємності легень відповідно U- критерію Манна-Уїтні становлять: $Z = 3,37$; $p < 0,05$; відповідно t-критерію Стьюдента: $t = 3,93$; $p < 0,05$. Таким чином річна зміна даного параметру юнаків-солдат є достовірно більшою (на 0,05 л) (рис. 5).

Відсоткова деталізація збільшення та зменшення в кожній з груп солдат та студентів виявила перевагу для груп, що мали зменшення спірометричних показників над аналогічними групами зі збільшенням, але в обох групах відмічається наближення показників до середніх значень. Так різниця показника об'єму форсованого

видиху в групі солдат, що мають приріст даного компоненту дорівнює 0,13, тоді як у солдат із спадом об'єму форсованого видиху відмічається зменшення на 0,05, у студентів відповідні показники різниці об'єму форсованого видиху становлять: збільшення на 0,08 у групі з приростом і зменшення на 0,10 у групі зі спадом (рис. 6).

Різниця показника індексу Тіфно також підтверджує наближення до середньостатистичного показника: в групі солдат, що мають приріст даного індексу відбувається збільшення на 0,02, тоді як у солдат із спадом індексу Тіфно відмічається зменшення на 0,02, у студентів відповідні показники різниці індексу Тіфно становлять: збільшується на 0,01 у групі з приростом і зменшується на 0,01 у групі зі спадом.

При порівнянні отриманих нами даних з результатами досліджень інших авторів підтверджується позитивний вплив умов зовнішнього середовища на гармонійність фізичного розвитку. Результати дослідження по групі юнаків-військовослужбовців фізичний розвиток яких є більш інтенсивним та гармонійним, цілком підтверджують, що збалансований харчовий добовий раціон військовослужбовців, дозволяє в повному обсязі досягти підвищення фізичної працездатності. З іншого боку, окрім адаптованого систематичного харчування значний вплив на гармонійність фізичного розвитку має систематична фізична активність, найбільш важливим результатом якої є збільшення м'язової маси, мезоморфного компоненту соматотипу, жирового, кісткового та м'язового компонентів маси тіла.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виявлено особливості змін 24 із 43 соматометричних параметрів протягом року у юнаків - студентів та військовослужбовців строкової служби, що становить 55,8 %, серед яких лише 6 (25,0 %) виявились більшими у студентів і 18 (75,0 %) - у солдат.

2. Визначено особливості річних змін 2-х із 3-х показників компонентного складу маси тіла у юнаків-

солдат та студентів, що становить 66,6 %, серед яких обидва компоненти: м'язовий і кістковий були достовірно більшими у військовослужбовців (100,0 %). Річна зміна ендоморфного, мезоморфного та ектоморфного компонентів соматотипу в групах юнаків-солдат та студентів достовірної різниці немає за виключенням значуще більшого мезоморфного компоненту солдат в групі з приростом даного компоненту.

3. Визначено особливості річних змін 3 із 11 індексів гармонійності фізичного розвитку, що становить 27,3 %; встановлено, що індекси довжини верхньої і нижньої кінцівки та індекс довжини тулуба були достовірно більшими у студентів (100,0 %).

4. Визначено закономірності динаміки річних змін соматометричних параметрів, компонентного складу маси тіла та індексів гармонійності фізичного розвитку у юнаків у залежності від початкових та прикінцевих значень - виявлено загальногрупове прагнення показників, що мали приріст або спад до середньостатистичного значення.

5. Виявлено особливості динаміки річних змін 3 із 4 спірометричних показників у солдатів та студентів, що становить 75,0 %, серед яких всі три показники: життєва ємність легень, об'єм форсованого видиху за 1 сек., індекс Тіфно були достовірно більшими у військовослужбовців (100,0 %).

6. Визначено кількісний та відсотковий приріст юнаків-мезоморфів в групі солдат і спад у студентів та незначне збільшення ектоморфів-студентів поряд із зменшенням ектоморфів-солдат, як наслідок різниці фізичного навантаження та тютюнопаління в досліджених групах.

Отримані результати дозволяють досліджувати та більш об'єктивно прогнозувати позитивний вплив дозованого фізичного навантаження та негативний вплив тютюнопаління на анатомо-антропометричні параметри і функції зовнішнього дихання не лише у юнацькому віці, а також у осіб інших вікових категорій (підлітковий, зрілий вік).

Список літератури

- Берзін В. І. Проблема вивчення фізичного розвитку дітей та підлітків у гігієнічних дослідженнях / В. І. Берзін, В. П. Стельмахівська // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2007. - № 4. - С. 81-85.
- Беспалова Н. М. Морфофункціональні закономірності фізичного розвитку студентів в залежності від переважання типу автономної нервової системи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 14.03.01-нормальна анатомія / Н. М. Беспалова. - Тернопіль, 2010. - 18 с.
- Гумінський Ю. І. Закономірності соматичних і сомато-вісцеральних пропорцій організму людини в нормі (антропометричне, ультразвукове та топографічне прижиттєве дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.03.01 "Нормальна анатомія" / Ю. І. Гумінський. - Київ, 2002. - 27 с.
- Динаміка показників фізичного здоров'я студентів, що займаються силовими видами спорту / А. В. Магльований, І. М. Шимечко, О. М. Боярчук [та ін.] // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фіз. виховання і спорту. - 2011. - № 1. - С. 80-83.
- Смоляр Олена Розвиток витривалості у студентів різних конституційних типів: / Смоляр Олена: зб. наук. робіт. - Т. 2 Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві. - Луцьк, 2008. - С. 244-247.
- Хотієнко С. В. Анатомо-фізіологічні параметри і оцінка фізичної підготовленості студентської молоді / С. В. Хотієнко, А. В. Вовк, Т. Д. Азанова-Фролова // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фіз. виховання і спорту. - № 5. - 2011. - С. 103-106.
- Шапаренко П. П. Антропометрія / Павло Пилипович Шапаренко. - Вінниця: Друкарня ВДМУ імені М. І. Пирогова, 2000. - 71 с.
- Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards / M. de Onis, A. Onyango, E. Borghi [et al.] // Public Health Nutr. - 2012 Vol. 15, № 9. - P. 110-114.

Гуминский Ю.И., Андрийчук В.М., Шпакова Н.А.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ГОДОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ И СПИРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЮНОШЕЙ (СТУДЕНТОВ И ВОЕННОСЛУЖАЩИХ)

Резюме. Проведено лонгитудинальное исследование, благодаря которому установлены закономерности годовой динамики изменений соматометрических, соматотипологических и спирометрических показателей у практически здоровых юношей 18-19 лет - студентов и военнослужащих срочной службы. Установлено положительное влияние дозированной физической нагрузки и подтверждено негативное влияние курения на анатомо-антропометрические параметры и функции внешнего дыхания в юношеском возрасте.

Ключевые слова: соматометрические параметры, спирометрические показатели, юношеский возраст.

Guminskiy Y.I., Andriychuk V.M., Shpakova N.A.

LAWS ANNUAL CHANGES OF SOMATOMETRIC AND SPIROMETRY INDICATORS BOYS (STUDENTS AND SOLDIERS)

Summary. A longitudinal study by which the regularities of the annual dynamics of change somatometric, somatotypological and spirometric indices in healthy young men 18-19 years - Students and conscripts. The positive effect of the dosage of physical activity and confirmed the negative effect of smoking on the anatomic and anthropometric parameters and respiratory function in young people.

Key words: somatometric parameters, spirometric indices, young people.

Стаття надійшла до редакції 09.02.2015 р.

Гумінський Юрій Йосипович - д.мед.н., професор кафедри нормальна анатомія, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Андрийчук Віталій Михайлович - к. мед.н., доцент, кафедри нормальна анатомія Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Шпакова Надія Андріївна - асистент кафедри нормальна анатомія Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

© Романова В.О., Майко О.В.

УДК: 612.13:611.018.74:616.12-008:616.12-008.315

Романова В.О., Майко О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, УСКЛАДНЕНУ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Резюме. У статті оцінюється вплив дисфункції судинного ендотелію на виникнення та прогресування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та вивчається зв'язок між ступенем ендотеліальної дисфункції та змінами структурно-функціонального стану міокарда. У хворих на стабільну стенокардію відмічається порушення як ендотелій-залежної, так і ендотелій-незалежної вазодилатації. Розвиток і прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця асоціюється з порушенням вазорегулюючої функції ендотелію.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, параметри гемодинаміки, дисфункція ендотелію

Вступ

Ендотеліальна дисфункція (ЕДФ) відіграє, за даними ряду авторів, провідну роль у патогенезі різноманітних патологічних станів, таких як атеросклероз, артеріальна гіпертонія (АГ), хронічна серцева недостатність (ХСН), цукровий діабет (ЦД) [Коркушко, Лишневський, 2003; Билецкий, Билецкий, 2008; Вартанова и др., 2008; Born, Schwartz, 2002; Stehouwer, 2004]. Відомо, що ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами [Корж, 2003], регулює ріст і проліферацію субендотеліальних клітинних і неклітинних структур [Головченко, Трещинська, 2008; Davignon, Ganz, 2004], а також впливає на судинну проникність [Cai, Harrison, 2002]. Ендотелій-залежна вазодилатація (ЕЗВД), яка здійснюється в основному NO, визначає тонус коронарних і периферичних артерій.

Не дивлячись на підвищену увагу до функціонування ендотелію, залишаються недостатньо вивченими механізми взаємодії ендотелію з іншими гуморальними системами, його роль в процесах адаптації та дезадаптації. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях до цих пір не з'ясовані, а ті дані, які є, неоднозначні [Бабак и др., 2004; Katz et al., 2005]. Недостатньо також вивченим є зв'язок дисфункції ендотелію з порушеннями гемодинаміки у хворих з серцево-судинною патологією.

Серед доступних у клінічній практиці неінвазивних методів дослідження функції ендотелію найбільш широко застосовується тест, запропонований D.S. Celermajer зі співавторами (1992). Неінвазивний тест не тільки дає можливість оцінювати вазомоторні аспек-

ти ендотеліальної функції, але і може сприяти визначенню потенційної зворотності патологічних змін судин.

Мета дослідження - оцінити вплив дисфункції судинного ендотелію на виникнення та прогресування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та вивчити зв'язок між ступенем ЕДФ та змінами структурно-функціонального стану міокарда.

Матеріали та методи

У відповідності до мети дослідження обстежено 68 хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруги, в тому числі 32 хворих (47,0%) з ФК II і 36 хворих (53,0%) - з ФК III. Вік обстежених коливався від 42 до 70 років (в середньому 56,1 4,8 роки). У 43 (63,2%) хворих перебіг основного захворювання ускладнила ХСН II-III ФК по класифікації NYHA (New York Heart Association), у 25 (36,8%) клінічні прояви серцевої недостатності були відсутні. Серед хворих було 40 (58,8%) чоловіків та 28 (41,2%) жінок. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб аналогічного віку і статті, яким визначались нормативи досліджуваних показників. Діагноз ІХС ґрунтувався на наявності типових нападів стенокардії, перенесеного та задокументованого інфаркту міокарду давниною понад 6 місяців (у 46 хворих), відповідних змін на ЕКГ у спокої та при Холтерівському моніторингу, результатах велоергометрії та коронароангіографії (у 47 хворих).

В дослідження не включали хворих, які протягом останніх 6 місяців перенесли гострий інфаркт міокарду, з нестабільною стенокардією, з клапанними вадами серця, активними запальними захворюваннями, гострим порушенням мозкового кровообігу (менш ніж піврічної давнини), недостатністю кровообігу IV ФК по класифікації NYHA, вираженою патологією з боку легень, нирок, печінки, декомпенсованим цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією. Обстеження хворих проводилося на основі алгоритмізованої стандартної тематичної карти, яка включала розділи клінічного, інструментального і лабораторного обстежень.

Діагноз серцевої недостатності ґрунтувався на наявності клінічних симптомів (задишка, ціаноз, набряки, збільшення печінки), оцінки якості життя відповідно Міннесотського опитувальника якості життя хворих із серцевою недостатністю (MLHFQ) та на визначенні толерантності до фізичного навантаження за даними тесту 6-хвилинної ходьби [Беленков, Мареев, 2000]. У

відповідності з рекомендаціями NYHA для ФК-0 характерна дистанція >551 м, для ФК-I - 426-550 м, для ФК-II - 301-425 м, для ФК-III - 151-300 м, для ФК-IV - менше 150 м. Стан серцевої гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії та доплерехокардіографії з використанням сканеру "SIM 7000 CFM Challenge" (Італія). Функціональний стан лівого шлуночка оцінювали за такими показниками як: кінцевий систолічний та діастолічний розміри та об'єми лівого шлуночку (КСР, КДР, КСО та КДО ЛШ), фракція викиду (ФВ ЛШ), ударний об'єм (УО ЛШ). Діастолічну функцію ЛШ визначали за допомогою доплерехокардіографії за показниками трансмітрального кровотоку (ТМК).

Для вивчення вазомоторної функції ендотелію застосовували пробу з реактивною гіперемією [Celermajer et al., 1992]. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії більше ніж на 10% від вихідного діаметру, після прийому нітрогліцерину - понад 15%; менше її значення або вазоконстрикцію вважали патологічними. Обчислене співвідношення між реакцією на реактивну гіперемію і нітрогліцерин використовували в якості показника ендотеліальної дисфункції - ПЕДФ [Затейщикова, Затейщиков, 1998].

Статистичну обробку даних проводили з використанням програм Microsoft Excel 7.0 і Statistica for Windows v. 10.0.

Результати. Обговорення

В обстежених хворих на ІХС відмічено порушення як ендотелій-залежної, так і ендотелій-незалежної вазодилатації, що характеризувалося достовірним зменшенням приросту діаметру плечової артерії як у відповідь на реактивну гіперемію (на 52,60%), так і на прийом нітрогліцерину (на 31,19%). Ступінь ЕДФ зростала зі збільшенням ФК ХСН (табл. 1). Так, у хворих з ІХС без наявності симптомної СН приріст діаметра плечової артерії на реактивну гіперемію був менший на 47,32%, а після прийому нітрогліцерину на 26,62% при зрівнянні з контрольною групою. У хворих з СН ФК II і ФК III ступінь приросту діаметра плечової артерії при зрівнянні з контрольною групою був ще меншим як для манжеткової проби (на 54,83% і 65,43% відповідно), так і для проби з нітрогліцерином (на 30,69% і 36,16% відповідно) (табл. 1).

Встановлено, що порушення ЕЗВД мало місце у 57

Таблиця 1. Показники функції ендотелію у хворих на ІХС в залежності від наявності СН (M±m).

Показники	Контроль (n=20)	Хворі на ІХС (n=68)	СН ФК-0-I (n=25)	СН ФК-II (n=23)	СН ФК-III (n=20)
Дрг, %	13,97±0,57	6,62±0,51*	7,36±0,34*	6,31±0,41**	4,83±0,52**
Днг, %	17,92±2,11	12,33±1,72*	13,15±2,40	12,42±2,40*	11,44±2,12*
ПЕДФ, од.	0,78±0,06	0,54±0,03*	0,56±0,02*	0,51±0,03*	0,42±0,02**

Примітки: 1. Дрг - приріст діаметру плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією; 2. Днг - приріст діаметру плечової артерії через 3хв. після прийому нітрогліцерину; 3. * - достовірність розходжень між показниками хворих і контрольної групи, p<0,05; 4. ^ - достовірність розходжень між показниками хворих без СН і з СН, p<0,05.

Таблиця 2. Структурно-функціональні показники міокарда ЛШ у хворих із СН в залежності від функціонального статусу ендотелію.

Показники	Контроль	Хворі з СН без ЕДФ (n=11)	Хворі з СН із наявністю ЕДФ (n=57)	Ps
КСР, см	3,34±0,11	3,83 ±0,15	4,39 ±0,13*	< 0,05
КДР, см	4,92±0,14	5,04 ±0,19	5,48 ±0,11*	< 0,05
КСО, мл/м ²	25,8±1,3	40,4 ±1,5 *	51,8 ±2,0*	< 0,05
КДО, мл/м ²	72,1±1,8	78,9 ±1,4*	83,9 ±3,1*	< 0,05
ФВ,%	62,5±2,1	53,8 ±1,7*	46,3 ±2,1*	< 0,05
ТЗЛШ,см	0,89±0,04	0,95 ±0,03	1,06 ±0,03*	> 0,05
ТМЖП,см	0,91±0,03	1,03 ±0,05	1,04 ±0,04*	> 0,05
ІММЛШ, г/м ²	70,7±2,1	81,6 ±5,9*	85,4 ± 3,7*	> 0,05

Примітки: * - достовірність розбіжностей показників порівняно з контрольною групою здорових осіб при p<0,05.

з 68 (83,8%), ЕНЗВД - у 47 (69,1%) обстежених хворих, причому частота порушення функції ендотелію, як і її ступінь, збільшувалася по мірі збільшення тяжкості СН. Так, у хворих с ФК-0-I ЕДФ спостерігалася у 19 з 25 хворих (76,0%), у пацієнтів з ФК II-III - у 38 з 43 (88,37%).

Звертає увагу збільшення частоти парадоксальних вазоконстрикторних реакцій у відповідь на реактивну гіперемію. Так, якщо у хворих без СН і з СН ФК-I вазоконстрикторна реакція зустрічалася у 3-х з 25 (12,0%), то у хворих з II ФК СН - у 5 з 23 (21,74%). Найбільшою була частота вазоконстрикторної реакції у хворих з вираженою СН (ФК III), де вона спостерігалася у 7 із 20 хворих (35,0%). Така вазоконстрикторна реакція свідчить про більш важке пошкодження ендотелію судинної стінки у цих хворих порівняно з хворими з незначними проявами СН (СН ФК I) або без неї. Співвідношення між реакцією на реактивну гіперемію і нітрогліцерин - ПЕДФ, яке у здорових осіб становить 0,78±0,06, було найменшим у групі хворих з вираженою СН (0,42±0,02), що свідчить про більший ступінь зниження ЕЗВД при збільшенні ступеня тяжкості ХСН і є маркером виразності ЕДФ. Помірне зниження цього показника у хворих без СН пояснюється збереженням ЕНЗВД при вже наявному зниженні вазодилаторної реакції на ішемію, що обумовлено основним захворюванням. Обчислене співвідношення може бути використане в якості показника ендотеліальної дисфункції.

При дослідженні показників внутрішньосерцевої

гемодинаміки встановлено зниження фракції викиду ЛШ (49,1±2,8%), збільшення КДО, КСО, діаметра лівого передсердя, що свідчило про зниження скорочувальної і насосної функції ЛШ. Зменшення ФВ ЛШ нижче 45% було зареєстроване в 25 з 68 (36,76%) хворих. У хворих без клінічних ознак СН показники, які відображають насосну функцію серця, суттєво не відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи (ФВ відповідно 62,5±2,1 та 59,6±2,5, p>0,05). У хворих із ФК II СН дилатація порожнин ЛШ наростала, спостерігалася тенденція до зниження ФВ (49,1±1,9%). У хворих із СН ФК III відмічалось подальше збільшення КДО і КСО і більш значне зниження ФВ (43,1±1,9%).

З метою виявлення впливу ЕДФ на показники гемодинаміки обстежені хворі були розподілені на дві групи: без ознак ЕДФ (11) і з наявністю її (57) (табл. 2).

Зміни насосної і скорочувальної функції серця були більш вираженими при наявності ЕДФ (p<0,05), причому ступінь змін показників гемодинаміки корелювала з виразністю ЕДФ із достатньо істотним ступенем зв'язку (r=0,532, p<0,05). Ці зв'язки виявилися найбільш чіткими у хворих із ФК-III, меншими при ФК-II і найменш значимими при ФК-0-I. Виявлено наявність кореляційної залежності між показниками ЕДФ і фракцією викиду, особливо вираженої при ФК III і дещо меншою при ФК I-II (r=0,551 і 0,473, p<0,05, відповідно), а також між ЕДФ і КДО (r=-0,452 і -0,394, p<0,05, відповідно). Менш вираженим і достовірним тільки при ФК III був обернений зв'язок між показниками ЕДФ і ІКСО (r=-0,453, p<0,05).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток і прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця асоціюється з порушенням вазорегуляторної функції ендотелію.

2. У хворих на стабільну стенокардію, ускладнену хронічною серцевою недостатністю, відмічається порушення як ендотелій-залежної, так і ендотелій-незалежної вазодилатації з перевагою порушень ЕЗВД, що підтверджується зміною коефіцієнту ПЕДФ.

Визначення показників функції судинного ендотелію може сприяти уточненню прогнозу захворювання та оптимізації лікування.

Список літератури

- Бабак О. Я. Артеріальна гіпертензія і ішемічна хвороба серця - ендотеліальна дисфункція: сучасне состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошникова, В. В. Немцова // Укр. терапевт. журнал. - 2004. - №1. - С. 14-21.
- Беленков Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // М. - 2000. - 173 с.
- Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С. В. Билецкий, С. С. Билецкий // Внутрішня медицина. - 2008. - № 2. - С. 36-41.
- Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. - 2008. - Т. 2, № 11. - С. 38-40.
- Затейщикова А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. - 1998. - № 9. - С. 68-78.
- Корж А. Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеланий сердечно-сосудистой системы / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. - 2003. - № 23.

- С. 10-14.
Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневицкий // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - № 2. - С. 4-15.
Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее коррекции периндоприлом / О. А. Вартанова, Н. В. Михайлова, Т. Е. Морозова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 3. - С. 40-45.
- Born G. Vascular endothelium / G. Born, C. Schwartz // Stuttgart Schattauer, 2002. - 390 p.
Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D. Harrison // Circ Res. - 2000. - № 87. - P. 840-844.
Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. - 2004. - Vol. 109 (23 Suppl. 1). - P. 27-32.
Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen [et al] // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.
Stehouwer C. D. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of art and potential significance for non-diabetic renal disease / C. D. Stehouwer // Nephrol. Dial. Transplant. - 2004. - № 19. - P. 779-781.
Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S. D. Katz., K. Hryniewicz, I. Hriljac [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 310-314.

Романова В.А., Майко Е.В.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Резюме. В статье оценивается влияние дисфункции сосудистого эндотелия на возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и изучается связь между степенью эндотелиальной дисфункции и изменениями структурно-функционального состояния миокарда. У больных стабильной стенокардией отмечается нарушение как эндотелий-зависимой, так и эндотелий-независимой вазодилатации. Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца ассоциируется с нарушением вазорегуляторной функции эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, параметры гемодинамики, дисфункция эндотелия.

Romanova V.O., Maiko O.V.

INDICATORS OF VASCULAR ENDOTHELIAL FUNCTION AND THEIR RELATION TO HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE, HEART FAILURE COMPLICATED

Summary. The article assesses the impact of vascular endothelial dysfunction in the onset and progression of heart failure in patients with coronary heart disease and studies the relationship between the degree of endothelial dysfunction and changes in structural and functional state of the myocardium. In patients with stable angina pectoris there is a violation of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation. The development and progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease are associated with disorders in vascular regulating endothelial function.

Key words: coronary heart disease, hemodynamic parameters, endothelial dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 20.03.2015 р.

Романова Валентина Олександрівна - магістрант кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; valyatheromanova@mail.ru

Майко Олена В'ячеславівна - к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

© Салій З.В.

УДК: 616.831-001-036:11-073.756.8:681.31

Салій З.В.

Кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України" (вул. Тролейбусна, 14 м. Тернопіль, 46001, Україна)

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ МОРФОМЕТРИЧНИХ ІНДЕКСІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Резюме. В роботі встановлено достовірну різницю між основними морфометричними індексами головного мозку у групах хворих з наслідками ЧМТ та нормою. Найбільшого відхилення у віддаленому періоді тяжкої ЧМТ зазнавали маркери зовнішнього варіанту церебральної атрофії - біфронтальний індекс, співвідношення Евана. Зафіксовано залежність між окремими морфометричними індексами й віком пацієнтів та тривалістю посттравматичного періоду. Виокремлено групу ризику розвитку прогресування кортикоатрофічних процесу.

Ключові слова: морфо метричні індекси, черепно-мозкова травма, наслідки.

Вступ

За даними ВООЗ, щорічно в світі отримують черепно-мозкову травму (ЧМТ) більше ніж 10 млн. осіб, із них 250-300 тис. помирають. У різних регіонах Ук-

раїни частота ЧМТ коливається від 2,3 до 6 випадків (у середньому 4-4,2) на 1000 населення, смертність становить 2,4 на 10 тис. населення [Педаченко та ін., 2007].

ЧМТ є гетерогенним і складним розладом. Акцент у дослідженнях останнього десятиліття змістився у сторону вивчення процесів, які впливають на формування та прогресування віддалених наслідків ЧМТ, оскільки саме від них залежить довгостроковий результат і ефективність реабілітації. В роботах ведеться активний пошук як клінічних, так і біологічних [http://grants.nih.gov] та анатомічних [Irimia et al., 2011] маркерів, які прогнозують зміни в неврологічній, когнітивній або емоційній сфері у наступні після ЧМТ роки, і можуть служити в якості сурогатних маркерів для контролю над відновленням або прогресуванням патологічного процесу. Із розвитком методів нейровізуалізації, особливий інтерес становлять дослідження морфометричних характеристик головного мозку та їх вплив на основні клінічні прояви ЧМТ [Сагель і др., 2007; Карасева, 2012; Hudak et al., 2011].

Мета роботи: дослідити основні морфометричні індекси головного мозку у хворих з наслідками ЧМТ.

Матеріали та методи

У 130 хворих з наслідками ЧМТ та 35 осіб, які увійшли до групи контролю (середній вік 38,40±1,11 років), проведено аналіз морфометричних характеристик головного мозку на підставі аналізу КТ - головного мозку. Легку ЧМТ (ЛЧМТ) перенесли 35 хворих (середній вік - 42,40±1,40 років), тяжку ЧМТ (ТЧМТ) - 95 хворих (середній вік - 41,09±0,99 років). Серед обстежених переважають чоловіки: 80,55 % - з ЛЧМТ та 87,36 % - з ТЧМТ. Катамнез при ЛЧМТ - 8,46±1,15 років, при ТЧМТ - 8,11±0,54 років. Отже, за віком, статтю та тривалістю посттравматичного періоду групи були репрезентативними. З метою визначення можливого впливу катамнезу травми на основні морфометричні характеристики головного мозку, пацієнти були поділені на групи: I група (термін травми 1-5 років), II група - (6-10 років) та III група - (більше 10 років). Серед хворих з наслідками ЛЧМТ до I групи увійшли 14 пацієнтів (середній вік - 43,07±2,45 років, середня тривалість посттравматичного періоду - 3,21±0,29 років), до II групи - 11 пацієнтів (середній вік - 40,63±2,68 років, тривалість посттравматичного періоду - 7,18±0,40 років), до III групи - 10 хворих (середній вік - 43,40±2,11 років, тривалість посттравматичного періоду - 17,2±2,26 років). У групі хворих з наслідками ТЧМТ розподіл був наступним: I група - 33 хворих (середній вік 33,66±1,84 років, середня тривалість посттравматичного періоду - 3,35±0,18 років), II група - 34 хворих (середній вік 41,53±1,59 років, тривалість

посттравматичного періоду - 7,29±0,23 років), III група - 28 хворих (середній вік 44,61±1,48 років, тривалість посттравматичного періоду - 14,71±0,82 років). КТ - головного мозку проводили на апараті Asteion Super 4, Toshiba (Японія). Здійснювали якісну і кількісну оцінку отриманих аксіальних томограм, визначаючи наступні морфометричні характеристики: ширина третього та бічних шлуночків (БШ), розміри субарахноїдальних просторів (САП) на рівні полюса лобових часток, Сильвієвої щілини та потиличної частки, індекс фронтальних рогів (ІФР), індекс тіл бокових шлуночків (ІТБШ), бікаудатно-темпоральний індекс (БТІ) біфронтальний (БФІ) та бікаудатний (БКІ) індекси, індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга (ІШН), число Хакмана (ЧХ), співвідношення Евана (СЕ) [Меллер, Райф, 2008]. Статистична обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" за допомогою програмного пакета Statsoft Statistica.

Результати. Обговорення

Результати дослідження основних морфометричних характеристик у групах хворих з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ наведені в таблиці 1.

Згідно даних табл.1, значення більшості морфометричних характеристик у хворих з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ були достовірно вищими від показників норми. БТІ, ІШН та ширина САП - лише у хворих з ТЧМТ в анамнезі достовірно відрізнялася від групи контролю.

Також, встановлено достовірну різницю між основними морфометричними індексами у групах з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ. Виняток стосувався лише ІФР та СЕ, де $p > 0,05$.

Графічна залежність середніх значень окремих морфометричних характеристик у хворих обох груп представлена на рис. 1.

Аналізуючи рис. 1 встановлено, що у хворих обох

Таблиця 1. Основні морфометричні характеристики головного мозку у хворих з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ, (M±m).

Морфометрична характеристика	Контрольна група, n=35	I група, хворі з наслідками ЛЧМТ, n=35	II група, хворі з наслідками ТЧМТ, n=95	Примітка, достовірна різниця між I та II групою
Ширина III шлуночка, см	0,303±0,026	0,368±0,036*	0,581±0,031*	p<0,01
Ширина САП, см	0,274±0,025	0,288±0,029	0,380±0,019*	p<0,05
ІФР	2,024±0,073	1,888±0,047	1,807±0,028	p>0,05
ІТБШ	0,183±0,004	0,230±0,008*	0,261±0,034*	p<0,01
СЕ	0,187±0,004	0,265±0,006*	0,284±0,004*	p>0,05
БТІ	0,114±0,005	0,124±0,005	0,147±0,003*	p<0,01
ЧХ	3,737±0,108	5,134±0,145*	5,665±0,082*	p>0,05
ІШН	53,720±3,081	51,420±4,277	34,913±2,554*	p<0,01
БФІ	0,242±0,005	0,303±0,001*	0,333±0,005*	p<0,01
БКІ	0,123±0,004	0,128±0,006*	0,153±0,004*	p<0,01

Примітка. * $p < 0,01$ - достовірна різниця з групою контролю.

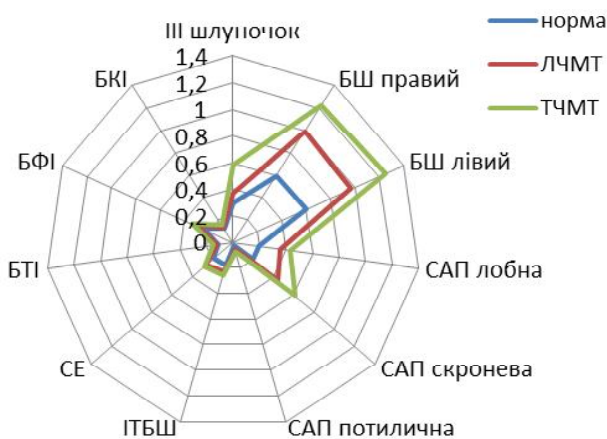


Рис. 1. Основні морфометричні характеристики головного мозку у хворих з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ.

груп реєстрували схожі тенденції у значеннях морфометричних характеристик. Однак, у пацієнтів з наслідками ТЧМТ більшої негативної динаміки зазнавали розміри бічних та ІІІ шлуночка, меншої - САП. Слід звернути увагу на нерівномірність розширення останніх: мінімальні зміни - на рівні потиличних часток, максимально виражені - на рівні скроневих часток.

Отримані дані узгоджуються з результатами дослідженням [Irimia et al., 2011], де встановлено, що впродовж перших 6 місяців після травми усі морфометричні показники мали негативну динаміку, однак найбільш виражені зміни стосувалися БКІ (зріс на 28,5 %) та розмірів тіл бічних шлуночків (зростання на 18,6%). Згідно інших досліджень [Barker-Collo et al., 2012], серед показників, що використовуються для кількісної оцінки атрофії, СЕ фіксував великий відсоток відхилення (11,42%) від аналогічного значення гострого періоду.

Враховуючи дані літератури про закономірний вплив

Таблиця 2. Основні морфометричні характеристики головного мозку у хворих з наслідками ТЧМТ залежно від віку, (M±m).

Морфометрична характеристика	Вікова група			
	I, до 30 років, n=13	II, 31-40 років, n=30	III, 41-50 років, n=31	IV, 51-60 років, n=21
Ширина ІІІ шлуночка	0,476±0,072* p _{I-II} <0,05	0,523±0,054* p _{I-III} <0,05	0,590±0,058*	0,714±0,059
САП	0,294±0,036** p _{I-III} <0,01	0,335±0,029**	0,335±0,026**	0,563±0,045
ІФР	1,833±0,112	1,830±0,043	1,810±0,052	1,73±0,04
ІТБШ	0,267±0,010	0,251±0,004**	0,258±0,005**	0,279±0,007
СЕ	0,279±0,014**	0,276±0,006**	0,277±0,005**	0,307±0,007
БТІ	0,146±0,011*	0,139±0,005**	0,141±0,006**	0,170±0,006
ЧХ	5,59±0,29	5,43±0,11	5,50±2,90	6,29±0,13
ІШН	39,34±5,05**	42,79±6,66** p _{I-III} <0,01	32,41±0,14	24,60±2,81
БФІ	0,323±0,015**	0,317±0,007**	0,323±0,007**	0,371±0,009
БКІ	0,151±0,011*	0,145±0,006*	0,144±0,006*	0,190±0,006

Примітка: * p_{I,II,III - IV}<0,05; ** p_{I,II,III - IV}<0,01.

вікового фактора на динаміку формування атрофічного процесу головного мозку, проаналізували основні морфометричні характеристики та індекси у групах, розділених за віком (табл. 2).

За більшістю морфометричних показників (ширина ІІІ шлуночка, ширина САП, СЕ, БТІ, ІШН, БФІ, БКІ) встановлено достовірну різницю між значеннями в найстаршій групі (51-60 років) у порівнянні з трьома іншими групами. Значення ІТБШ було достовірно (p<0,01) вищим лише в порівнянні з ІІ та ІІІ групами.

Також встановлено достовірну різницю між значеннями ширини ІІІ шлуночка, САП у І й ІІ та ІІ і ІІІ групах. Різниця за морфометричними індексами у І, ІІ та ІІІ групах, незважаючи на певні відхилення, не носила достовірного характеру, виключенням був лише індекс ІШН, p_{I-III}<0,01.

За наявності ТЧМТ в анамнезі, морфометричні ознаки ЦА діагностовано у 46,15 % пацієнтів вікової групи до 30 років (зовнішня, внутрішня, змішана - по 15,38 %), у 50 % пацієнтів вікової групи 31- 40 років (зовнішня ЦА - 30 %, внутрішня - 13,3 %, змішана - 6,6 %) та у 48,39% вікової групи 41 - 50 років (19,35%, 9,68 % та 19,35 % відповідно). У віковій групі 51 - 60 років 90,47 % хворих мали відхилення від значень норми: у 57,14 % діагностували ознаки змішаної та у 33,33 % - зовнішньої ЦА.

У групі пацієнтів з наслідками ЛЧМТ, безумовно кількість зафіксованих змін була меншою (25,71 %), однак тенденції у вікових групах були подібними.

Таким чином, у відсотковому співвідношенні найбільше хворих з ознаками ЦА було у найстаршій (51 - 60 років) віковій групі. Зафіксовано певні тенденції: зростання з віком кількості пацієнтів з проявами зовнішньої та змішаної атрофії.

В роботі [Kukuljan et al., 2009] встановлено, що в нормі існує позитивний кореляційний зв'язок між віком пацієнтів та значенням БКІ, а також визначено вікові норми БКІ - 0,13 (20 - 40 років), 0,15 (41 - 50 років) та 0,19 (51 - 60 років). Згідно даних нашого дослідження, у пацієнтів з наслідками ЛЧМТ та у двох старших вікових групах з наслідками ТЧМТ середні значення БКІ не виходили за рамки вікової норми, в той час як у двох молодших групах з цієї когорти - були вищими норми. За умови перенесеної ЛЧМТ кореляційна залежність між БКІ та віком склала r=+0,22, ТЧМТ r=+0,26. Таким чином, вплив вікового фактора на даний показник був слабким, аналогічні

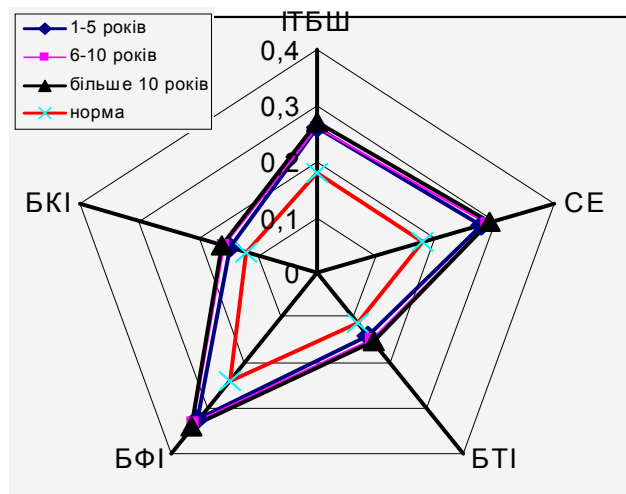


Рис. 2. Графічне співвідношення окремих морфометричних індексів стосовно показників норми у групах хворих з різним катамнезом ТЧМТ. результати ми отримали обчисливши кореляційні зв'язки у вікових групах пацієнтів з наслідками ТЧМТ (I група - $r=-0,22$, II група - $r=-0,04$, III група - $r=+0,27$, IV група - $r=+0,22$).

Даний факт дозволяє припустити, що за умови перенесеної ТЧМТ у віці до 40 років, ризик розвитку та прогресування кортикоатрофічного процесу (одним із маркерів якого є БКІ) є більшим, а дану категорію можна виокремити як групу ризику. Слід зауважити, що тривалість посттравматичного періоду у I групі становила $5,23 \pm 1,00$ років, у II групі - $7,02 \pm 0,74$ років, у III групі - $9,96 \pm 1,09$ років, у IV - $8,81 \pm 1,19$ років (достовірною була різниця між I та III $p < 0,01$; I та IV, $p < 0,01$, а також II та III групами, $p < 0,05$). Таким чином, пояснити даний факт тривалішим катамнезом травми не можна.

На рис.2 подано графічне співвідношення окремих морфометричних індексів стосовно показників норми у групах хворих з різним катамнезом ТЧМТ.

Найбільшого відхилення від значень норми у всіх групах зазнавали БФІ, СЕ та ІТБШ, меншого - БКІ та БТІ. Це дає змогу зробити висновок, що після ТЧМТ більш негативної динаміки зазнають індекси, які характеризують коркового варіанту ЦА.

З метою визначення питомої ваги індексів, які є маркерами коркового та підкоркового варіантів ЦА, ми проаналізували ступінь відхилення кожного з них від показника норми. До першої групи увійшли БФІ, СЕ та ІПР, до другої - БКІ, БТІ, ІШН, ЧХ, ІТБШ.

Зафіксовано відхилення від показника норми (в сторону зростання) БКІ на 4,0 % - при ЛЧМТ та 24,5 % - при

ТЧМТ, БТІ - на 8,9 % - при ЛЧМТ та 18,5 % - при ТЧМТ, БФІ - 26,3 % та 38,9 %, відповідно. СЕ - 41,9 % та 51,2 %, ЧХ - на 37,3 % та 51,5 %, ІТБШ - на 25,8 % при ЛЧМТ та 43 % при ТЧМТ.

ІФР - був нижчим норми на 17 % у хворих з наслідками ЛЧМТ та на 11 % - у хворих з наслідками ТЧМТ, ІШН - на 4,3 % та 43,1 %, відповідно.

Таким чином, вдалося прослідкувати певну закономірність: у хворих з наслідками як ЛЧМТ, так і ТЧМТ спостерігали рівномірне відхилення від норми показників, що характеризують переважно корковий або змішаний варіант ЦА. Показники підкоркової ЦА у хворих з наслідками ЛЧМТ практично не відрізнялися від значень норми, на відміну від аналогічних індексів у хворих з наслідками ТЧМТ.

Аналізуючи кореляційні зв'язки у групах, розділених за показником тривалості посттравматичного періоду, встановлено наступну динаміку: вік/ширина САП $r = +0,74$ (I група), $r = +0,63$ (II група), $r = +0,20$ (III група), ІТБШ/вік $r = +0,44$ (I та II група); ІПР/вік $r = +0,48$

Встановлено значної сили кореляційний зв'язок між тривалістю пост травматичного періоду та ІТБШ ($r = -0,51$), БФІ ($r = +0,52$) (II група), помірний - з БКІ ($r = -0,35$) у I групі.

Обчислення кореляційних зв'язків у групі хворих з ТЧМТ продемонструвала: слабкий кореляційний зв'язок віку пацієнтів з СЕ ($r = +0,29$), БКІ ($r = +0,26$), помірний кореляційний зв'язок з шириною САП ($r = +0,41$), ЧХ ($r = +0,43$), БФІ ($r = +0,39$).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих з наслідками ЛЧМТ та ТЧМТ встановлено достовірне відхилення від значень норми основних морфометричних індексів головного мозку. Найбільших змін зазнавали БФІ, СЕ та ІТБШ, маркери зовнішнього варіанту церебральної атрофії.

2. Найвищий відсоток хворих з ознаками церебральної атрофії (зовнішньої та змішаної) був у віковій групі 51-60 років.

3. У хворих з наслідками ТЧМТ встановлено значної сили кореляційний зв'язок між тривалістю посттравматичного періоду та ІТБШ та БФІ, помірний - з БКІ.

Пацієнтів, які перенесли ТЧМТ у віці до 40 років слід віднести до групи ризику розвитку та прогресування кортикоатрофічного процесу.

В подальшому планується дослідити клініко-морфологічні співвідношення у хворих з наслідками ЧМТ різного ступеня тяжкості.

Список літератури

Карасева Т.А. Посттравматическая церебральная атрофия (вопросы военно-медицинской экспертизы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2012. - № 2 (22). - С. 109-116.

Компьютерно-томографические особенности черепно-мозговой травмы различного характера / [М.В. Сагель, Р.К. Корженевич, И.И. Шоломов, В.В. Машин] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2007. - № 3(17). - С. 73-75.

Меллер Т.Б. Норма при КТ и МРТ исследований / Торстен Б. Меллер, Эмиль Райф; Пер. с англ.; Под общ. ред. Г.Е. Труфанова, Н.В. Марченко. - М.: МЕДпресс_информ, 2008. - 256 с.

- Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч. посіб.] / [Є. Г. Педаченко, І. П. Шлапак, А. П. Гук, М. М. Пилипенко]. - К.: ВАРТА, 2007. - 312 с.
- Brain morphometry changes and depressive symptoms Vol. after traumatic brain injury / Anne Hudak, Matthew Warner, Carlos Marquez de la Plata [et al.] // Psychiatry Research: Neuroimaging. - 2011. - № 191. - P. 160-165.
- Comparison of Acute and Chronic Traumatic Brain Injury Using Semi-Automatic Multimodal Segmentation of MR Volumes / Andrei Irimia, Micah C. Chambers, Jeffrey R. Alger [et al.] // Journal of Neurotrauma. - 2011. - Vol. 28, № 1. - P. 78 - 85.
- Computerised tomography indices of raised intracranial pressure and traumatic brain injury severity in a New Zealand sample / Suzanne Lyn Barker-Collo, Nicola Starkey, Michael Kahan [et al.] // The New Zealand Medical Journal 24th August 2012. - Vol. 125, № 1360.
- Normal bicaudate index by aging / Kukuljan M., Kolic Z., Bonifacic D. [et al.] // Curr Med Imag Rev. - 2009. - № 5(2). - P. 72 - 74.
- Traumatic Brain Injury in Human Subjects - SBIR Direct Phase II (R44) : <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HD-15012.html#sthash.IFicQgFg.dpuf>.
- Three-dimensional calculation and quantification of morphometric and volumetric cortical atrophy indices of widespread clinical use from MRI volumes of traumatic brain injury using 3D Slicer / A. Irimia, M. C. Chambers, M. Filipou [et al.] // Neuroscience Meeting Planner. - Washington, DC: Society for Neuroscience. - 2011. - P. 101-113.
- Peripheral Blood Biomarkers of Chronic

Салий З.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Резюме. В работе установлена достоверная разница между основными морфометрическими индексами в группах больных с последствиями ЧМТ и нормой. Наибольшее отклонение в отдаленном периоде тяжелой ЧМТ испытывали маркеры внешнего варианта церебральной атрофии - бифронтальный индекс, соотношение Эвана. Зафиксировано зависимость между отдельными морфометрическими индексами и возрастом пациентов, длительностью посттравматического периода. Выделены группу риска развития и прогрессирования кортикоатрофичних процесса.

Ключевые слова: морфометрические индексы, черепно-мозговая травма, последствия

Salii Z. V.

DESCRIPTION OF MAJOR MORPHOMETRIC BRAIN INDICES OF PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY CONSEQUENCES

Summary. The paper found a significant difference between the main morphometric indices in groups of patients with TBI consequences and norm. The largest divergences in the late period of severe brain trauma sustained in external option cerebral atrophy markers - bifrontal index, Evan correlation. Defined is dependence between different morphometric indices, the age of patients and duration of post-traumatic period. Allocated is a risk group of cortical atrophic process progression.

Key words: morphometric indices, TBI, consequences.

Стаття надійшла до редакції 19.03.2015 р.

Салий З.В. - кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України"

© Фурман В.Г.

УДК: 612.017.1:616-008.64

Фурман В.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №2 (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ГЕМОФАГОЦИТАРНИЙ ЛІМФОГІСТІОЦИТОЗ - КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД В ПЕДІАТРІЇ

Резюме. Розглянуто особливості клінічного перебігу гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ). Встановлено, що даний синдром супроводжується лихоманкою, гепатолієнальним синдромом, змінами в аналізі крові у вигляді панцитопенії, відхиленням від норми біохімічних показників: зниження рівнів тригліцеридів та фібріногену, підвищення рівня ферритину та наявністю гістіоцитів з гемофагоцитарними макрофагами в кістковому мозку.

Ключові слова: діти, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз.

Вступ

За останніх 20 років накопичено великий клінічний матеріал, котрий свідчить про успіхи в лікуванні гістіоцитозу у дітей. Останні досягнення в цій області пов'язані не тільки із вдосконаленням діагностики, але завдяки застосуванню сучасних методів протокольної хіміотерапії. Частота виникнення захворювання у світі складає близько 2 випадки на 1 млн. дітей у віці від 0 до 15 років щорічно. Гістіоцитоз є групою захворю-

вань, рідкісних та різноманітних за своїм перебігом, які об'єднані проліферативними процесами моноцитарно - макрофагальної системи (I. Schmid, K. Reiter, F. Schuster et al., 2002) Система фагоцитуючих мононуклеарів є однією із головних складових імунної системи, функцією якої є антигенпрезентація та клітинна цитотоксичність. Макрофаги є важливими "ендокринними" клітинами, котрі продукують компоненти систе-

ми комплементу, фактори системи згортання крові, ензими та їх інгібітори, компоненти екстрацелюлярного матриксу. Функції макрофагів модулюються цитокинами, або пептидними гормонами та у відповідь на стимуляцію секретують інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини. Макрофаги характеризуються наявністю специфічних поверхневих рецепторів на мембрані, за допомогою яких вони ідентифікують і зв'язують імуноглобуліни G і E, імунні комплекси і компоненти системи комплементу. Макрофаги знаходяться практично у всіх тканинах організму, забезпечуючи імунну відповідь організму на попадання інфекційних агентів. Неконтрольована активація макрофагів призводить до нерегульованого фагоцитозу клітин крові [Охотникова, Меллина, 2008] Одним із варіантів атипичної відповіді є розвиток гістіоцитарного проліферативного синдрому реактивного та пухлинного характеру. Головні форми дитячого гістіоцитозу згруповані в 3 класи за походженням клітин [Favara et al., 1997].

I клас: гістіоцитарні синдроми, пов'язані з патологією дендритних клітин (гістіоцитоз із клітин Лангерганса, ювенільна ксантогранульома); II клас: гістіоцитарні синдроми, пов'язані з патологією макрофагів (гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз: генетичний або сімейноспадковий, спорадичний - синус - гістіоцитоз з масивною лімфаденопатією); III клас: злоякісні захворювання (пухлини системи кровотворення) - пов'язані з патологією моноцитів - моноцитарна лейкемія; пов'язані з патологією дендритних клітин - злоякісні гістіоцитози; пов'язані з патологією макрофагів - дисеміновані або локалізовані.

Неконтрольована активація макрофагів і зумовлений цим нерегульований фагоцитоз клітин крові та їх попередників є тією відмінністю гемофагоцитарного синдрому - рідкого, спадкового або набутого захворювання, при якому клітинна імунна відповідь відбувається шляхом дефектної цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і натуральних кілерів (NK - клітин) [Ramanap, Schneider, 2003].

Спадковосімейний або первинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз - аутосомно - рецесивне захворювання, в генезі якого відіграє мутація в гені перфору, яка зустрічається в 20 - 40 %. Вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз - синдром макрофагальної активації з гемофагоцитозом, які розвиваються у результаті імунної активації системи мононуклеарних фагоцитів (наприклад індукованою тяжкою інфекцією). Цей стан описано в імунокомпроментованих пацієнтах в асоціації з вірусною, бактеріальною та паразитарною інфекціями, в зв'язку з чим використовується термін "гемофагоцитарний синдром асоційований з інфекцією". Однак більшість хворих з ГЛГ не мають доказаного імунодефіциту. Його розвиток можуть індукувати ревматичні хвороби, злоякісні пухлини, метаболічні захворювання, довготривале парентеральне харчування. Вторинний ГЛГ складний для прогнозування: можна

спостерігати спонтанне видужання, або ж може спостерігатися прогресування хвороби. Пацієнти, у яких не виявлені генетичні мутації або ж спадкова патологія, можуть мати невідомі генетичні дефекти. Лімфогістіоцитарна активація та гемофагоцитоз - загальний патологічний механізм гемофагоцитарного синдрому та сепсису [Riedemann et al., 2003] Еритроцити та їх ядерні попередники - основна ціль гемофагоцитарної активності макрофага (еритрофагоцитоз). Асоціація гемофагоцитозу зі збільшенням експресії гем-оксигенази (НО-1) може свідчити про нову роль цього поверхневого антигену, як негативного регулятора запалення. НО-1 - індукований гемруйнуючий фермент, що виділяється макрофагами та ендотеліальними провклітинами у відповідь на подразнення. Продуктами ферментативної діяльності НО-1 є білірубін, оксид вуглецю, ферритин. Рівень НО-1 є високим у пацієнтів з активним ГЛГ [Imashuku et al., 2001]. Інфільтрація кісткового мозку СД163 + макрофагами в межах ретикулоендотеліальної системи у пацієнтів з ГЛГ пов'язана з великим вмістом ферритину в плазмі та розчинного комплексу СД163/СД25 При розвитку ГЛГ активацію макрофагів визивають цитокини, що продукуються СД8+ Т-лімфоцитами /NK-клітинами, головним чином інтерферон і фактор некрозу пухлини [Jordan et al., 2004]. Доповнюють патогенетичну концепцію дані генетичних досліджень. Так, мутації гена порфірину були знайдені у пацієнтів з сімейним ГЛГ. Міссенс- мутації перфору супроводжується розвитком станів від сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу до високого ризику онтогенезу [Kagi, 1994].

Метою дослідження було відслідкувати за літературними даними особливості клінічного перебігу ГЛГ, проаналізувати зміни в органах-мішенях, а також відтворити їх на власному спостереженні.

Матеріали та методи

Наводимо власне спостереження за хворим, якому було встановлено діагноз гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу. Дитина А., у віці 8 міс., поступила в онкогематологічне відділення Вінницької обласної дитячої лікарні. Із анамнезу відомо, що дитина від першої вагітності, перших строкових пологів, оцінка по шкалі Апгар 8-9 балів, вага при народженні 3050,0 г., зріст 52 см., від молодих батьків, сімейний анамнез не обтяжений. Щеплення БЦЖ у пологовому будинку. З 1 міс. на штучному вигодуванні. Мати під час вагітності обстежена на TORCH- інфекцію-маркери від'ємні.

Результати. Обговорення

У дівчинки з 3-міс. віку спостерігаються періодичні підйоми температури до фебрильних цифр, з 4-х міс. віку - прояви гепатолієнального синдрому, в аналізі крові - панцитопенія (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз). Неодноразово дитина знаходилась на лікуванні у боксованому відділенні для дітей молодшого віку обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці. Про-

води́лась диференційна діагностика хвороб накопичення (хвороба Гірке, хвороба Помпе, хвороба Німана-Піка), котрі були виключені шляхом проведення ферментодіагностики (рівень хітотриазидози в межах норми) та даними біопсії печінки. Дані стеральної пункції, що була проведена у віці 4 та 8 місяців, вказували на помірне підвищення рівня гістіоцитів та макрофагів з ознаками фагоцитозу. 19.09.2012 року для дообстеження дитина направлена в інфекційно-боксоване відділення для дітей молодшого віку національної дитячої спеціалізованої лікарні "ОХМАТДИТ". При поступленні: стійка лихоманка, наростання гепатоспленомегалії з явищами гіперспленізму, виражена блідість, прояви геморагічного синдрому. 11.10.2012 року на фоні прогресуючого геморагічного синдрому спостерігаються прояви шлункової кровотечі та судомний синдром. Обстеження, що були проведені, виявили гіперхолестеринемію (8,5 ммоль/л), тригліцеридемію (11,2 ммоль/л), підвищення в крові ліпопротеїдів дуже низької щільності (5,15 ммоль/л), наростання в динаміці рівня ферритину (3004 г/л) та зниження рівня фібриногену (0,74-1,83г/л), дані біопсії печінки (лапароскопічна біопсія 8.10.2012 року) - хронічний гепатит, мієлограма - наявність гістіоцитів з фагоцитуючими макрофагами в кістковому мозку. Визначення рівнів гормонів крові показало, що Т4- 2,04 г/л, ТТГ-1,63 г/л. Імунограма: незначне підвищення кількості В-клітин при нормальному рівні вмісту лімфоцитів, помірне зниження натуральних кіллерів і Т-лімфоцитів, без порушення CD4+/CD8+ співвідношення; рівень імуноглобуліну G 9,16 г/л, імуноглобуліну M - 1,14 г/л, імуноглобуліну A 0,76 г/л. Результати дослідження на віруси гепатитів В, С- віруси в крові не виявлені, на групу герпес-вірусів - ДНК HHV6- виявлено, ДНК CMV-результат від'ємний. За даними клінічних проявів та лабораторних обстежень виставлено діагноз гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу. Терапію згідно протоколу HLH-2004 розпочато 19.10.2012 року за місцем проживання у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні. Клінічний протокол включав кортикостероїдну терапію (дексаметазон по схемі), введення хіміопрепаратів (етопозид), імуносупресантів (сандімум) та в/в імуноглобулінів. На протязі перших 3 тижнів лікування спостерігалась незначна позитивна динаміка. 10.12.12 року різке погіршення стану за рахунок появи вогнищевої симптоматики. 11.12.12 проведено чергову стеральну пункцію. За даними мієлограми у дитини

відмічається прогресування захворювання (наростання кількості макрофагів та гістіоцитів). 24.12.2012 року дитина переведена на 2 лінію терапії (дексаметазон 1,25мг/м² та екворал 6 мг/кг щоденно, вінбластин 5мг/м² один раз на тиждень. 3.01.13 року різке погіршення стану, дитина у стані коми. Не дивлячись на проведення інтенсивної терапії, 6.01.13 констатовано смерть. Труп дитини було направлено на патологоанатомічне дослідження. Патологоанатомічний діагноз: Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз з ураженням печінки, селезінки, кісткового мозку. Гепатоспленомегалія. Дистрофія паренхіматозних органів. ДВЗ-синдром: шлунково-кишкова кровотеча, дрібно геморагічні інфаркти в печінці та легенях. Вторинна кардіоміопатія. Вакуолізація епітелію кірково шару наднирників. Акцидентальна інволюція тимусу, 5 фаза. Вторинний гірсутний синдром, ожиріння. набряк та дислокація головного мозку в великий потиличний отвір.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз - рідкісне спадкове або набуте захворювання, при якому клітинна імунна відповідь відбувається шляхом дефектної цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і натуральних кіллерів. Його особливістю є неконтрольована активація макрофагів і зумовлений цим нерегульований фагоцитоз клітин крові та їх попередників.

2. ГЛГ об'єднує два різних стани-сімейно-спадковий (первинний) та вторинний, які важко відрізнити один від одного.

3. Клінічно ГЛГ проявляється стійкою лихоманкою, гепатоспленомегалією, цитопенією. Інші, найбільш часті діагностичні ознаки включають: гіпертригліцеридемію, коагулопатію з гіпофібриногенемією, печінкову дисфункцію з підвищенням рівня ферритину та трансаміназ, а також, неврологічні симптоми, що може асоціюватись з підвищеною кількістю білка та плеоцитозом в спинно-мозковій рідині. Рідше спостерігають лімфаденопатію, шкірні висипи.

Наявність важких порушень імунної системи при ГЛГ та несприятливий прогноз захворювання диктує необхідність детального імунологічного обстеження, вивчення морфології клітин кісткового мозку та біохімічних змін, генетичного обстеження дітей з підозрою на ГЛГ.

Список літератури

- Охотникова Е. Н. Меллина К. В. и др. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике. - Здоровье ребенка. - Т. 4, № 13. - 2008. - С. 131-136.
- Haemophagocytic lymphohistiocytosis proposal of the diagnostic algorithm based on perforine excretion / Brusa S., Arico M., Allen M. [et al.] // Br. J. Haematol. - 2002. - Vol. 119, № 1. - P. 180-188.
- Contemporary classification of histiocytic disorders / Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. - 1997. - № 29. - P. 157-166.
- Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis / N. Grois, D. Prayer, H. Prosch // Brain. - 2005. - № 128. - P. 829-838.
- Haemophagocytic lymphohistio-cytosis in X-linked severe combined immunodeficiency / [Grunebaum E., Zhang J., Dadi H., Roifman C.M.] // Br. J. hematol. - 2000. - № 108(4). - P. 834-837.
- Henter J.I. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society / J.I. Henter, G.Elinder, A. Ost / Semin. Oncol. - 1991. - № 18. - P.

- 29-33.
Hematopoietic stem cell transplantation in 90 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Results of the HLH-94 study / J.I. Henter, A.C. Horn [et al.] // Blood. - 2002. - № 100. - P.78-85.
- Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation / Henter J.I., Samuelson-Horn A.C., Arico M. [et al.] // Blood. - 2002. - № 100. - P. 2367-2373.
- Haemophagocytic lymphohistio-cytosis due to germline mutations in SH2D1A, the X-linked lympho-proliferative disease gene / Imashuku S., Arico M., Clementi R. [et al.] // Blood. - 2001. - №97. - P. 1131-1133.
- S. Imashuku Occurrence of haemophagocytic lymphohistiocytosis at less than 1 year of age: analysis of 96 patients / S. Imashuku // Eur. J. Pediatr. - 2005. - № 164. - P. 315-319.
- An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder / [Jordan M.B., Hildeman D., Kappler J., Marrack P.] // Blood. - 2004. - № 104. - P. 735-743.
- Cytotoxicity mediated by T cells and natural killer cells is greatly impaired in perforin-deficient mice / D. Kagi // Nature. - 1994. - № 369. - P. 31-37.
- Iron loading and erythrophagocytosis increase ferroportin 1 (FPN1) expression in J774 macrophages / [Knutson M.D., Vafa M.R., Haile D.J., Wessling-Resnick M.] // Blood. - 2003. - № 102. - P. 4191-4197.
- Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome - what's in a name! / A.V. Ramanan, R. Schneider // J. Rheumatol. - 2003. - №30. - P. 2513-2516.
- The enigma of sepsis / N.C. Riedemann, R.F. Guo, P.A. Ward // J. Clin. Invest. - 2003. - № 112. - P. 460-467.
- Stephan Ladisch The Histiocytoses / Stephan Ladisch, Elaine S. Jaffe // Principles and Practice of Pediatric Oncology. - 2006. - P. 768-785.

Фурман В.Г.

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ - КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ПЕДИАТРИИ

Резюме. Рассмотрены особенности клинического течения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Установлено, что данный синдром сопровождается лихорадкой, гепатолиенальным синдромом, изменениями в анализе крови в виде панцитопении, отклонением от нормы биохимических показателей: снижение уровня триглицеридов, фибриногена, повышением уровня ферритина, а также наличием гистиоцитов с гемофагоцитирующими макрофагами в костном мозге.

Ключевые слова: дети, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Furman V.G.

HAEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS - CLINICAL SAMPLE IN PEDIATRICS PRACTICE

Summary. Examined clinical features haemophagocytic lymphohistiocytosis. It was established that the syndrome is accompanied by fever, Banti's syndrome, changes in the blood such as pancytopenia, abnormal biochemical parameters: reduction of triglycerides, fibrinogen, increased levels of ferritin, as well as the presence of histiocytes with macrophages in the bone marrow.

Key words: Children, haemophagocytic lymphohistiocytosis.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2015 р.

Фурман В.Г. - кафедра педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

© Ткачук О.О.

УДК: 378.091.33-027.22:582-026.86

Ткачук О.О.

Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського, кафедра біології (вул. Острозького, 32, м. Вінниця, 21001, Україна)

ВИВЧЕННЯ ОТРУЙНИХ РОСЛИН ПІД ЧАС ПРОХОДЖЕННЯ ПОЛЬОВОЇ ПРАКТИКИ З БОТАНІКИ

Резюме. При проведенні навчально-польової практики для студентів біологічних спеціальностей природничо-географічного факультету Вінницького державного педагогічного університету імені Михайла Коцюбинського вивчено видову різноманітність рослинного світу Вінниччини. В межах тематичних екскурсій студенти вивчають флористичний склад по маршруту і подають характеристику конкретного рослинного угруповання. Ознайомлюються з рослинами, що мають отруйні властивості та є небезпечними для людини і тварин. На основі результатів практики роблять висновки, які відображають у звітній документації.

Ключові слова: навчально-польова практика, рослинні угруповання, отруйні рослини, отруйні речовини.

Вступ

Навчально-польова практика є обов'язковою частиною програмного навчального процесу, на якій студенти завершують вивчення, закріплюють і поглиблюють знання, одержані на лекціях та лабораторних заняттях. Одним із складових навчальної практики з біологічних дисциплін у Вінницькому державному педагогічному університеті імені Михайла Коцюбинського є розділ "Ботаніка. Систематика рослин".

Метою роботи було вивчення видової різноманітності рослинного світу Вінниччини при проведенні навчально-польової практики для студентів біологічних спеціальностей природничо-географічного факультету Вінницького державного педагогічного університету імені Михайла Коцюбинського. Протягом практики студенти ознайомлюються зі специфікою польових методів вивчення рослин, вивчають видовий склад, закономірності формування та розвитку основних рослинних угруповань. В лабораторії проводять упорядкування зібраного матеріалу, визначення рослин, виготовлення гербарію.

Метою навчальної практики є ознайомлення студентів з місцевою флорою, закріплення та поглиблення знань із систематики рослин, засвоєння навичок самостійної роботи збору, засушування рослин, виготовлення гербаризації і визначення рослин. Під час практики відбувається виховання бережливого ставлення до природи та ознайомлення з рідкісними та зникаючими видами рослин Вінницької області.

В процесі проходження практики студенти повинні виконати такі завдання: 1) навчитися розрізняти у природі основних представників вищих рослин в районі проходження практики; 2) оволодіти методами фіксації і гербаризації ботанічного матеріалу; 3) самостійно знаходити місця існування основних видів рослин та вести спостереження у природі; 4) ознайомитися з рідкісними та зникаючими, отруйними, лікарськими, кормовими, харчовими видами рослин Вінниччини.

Літня польова практика передбачає проведення екскурсій в природу для з'ясування ґрунтово-гідрологічних, флористичних та фітоценологічних особливостей різних типів рослинності. Кожна екскурсія має певну

тему та завдання. Згідно навчальної програми передбачені такі тематичні екскурсії: рослинність паркової зони; рослинність лісів Вінниччини; рослинність лук; рослинність прибережно-водних ділянок річок та озер; рослини сільськогосподарських угідь, бур'яни; декоративні рослини відкритого ґрунту та декоративні рослини оранжерей. Базами практики є Лісопарк (м. Вінниця), Ботанічний сад, П'ятничанський ліс, околиці м. Вінниці, береги річки Південний Буг, сільськогосподарські угіддя, станція Юних натуралістів, околиці с. Сабарів [Шевчук, 2006].

При проходженні практики та гербаризації рослин студенти користуються визначником рослин [Доброчаєва та ін., 1987].

Під час екскурсій звертається увага на корисні властивості окремих видів та можливість їх використання людиною, лікарські рослини та отруйні, оскільки саме в літній час значна частина лікарських та отруйних рослин містять в різних органах небезпечні речовини, які при потраплянні в організм здатні викликати порушення його функціонування.

Отруйні рослини є умовно відокремленою групою рослин, що містять значну кількість рослинних токсинів, які призводять до отруєння, тобто викликають симптоми хвороби чи смерть людини і тварин. Велика кількість отруйних речовин є водночас лікарськими, а також джерелами сировини для отримання БАП, інсектицидів тощо. У терапевтичних дозах більшість отруйних рослин та їх отрути застосовують як лікарські засоби - наприклад, серцеві глікозиди наперстянки і конвалії, атропін блекоти, морфін маку.

На сьогодні відомо більше 10 тис. видів отруйних рослин, поширених по всій земній кулі. Рослини в ході еволюції виробили цілий ряд захисних пристосувань: утворення товстої кутикули, набуття сукулентності, гірко- чи кислого смаку, різкого неприємного запаху, накопичення надмірної кількості репелентних в'язючих, їдких, в'язких речовин, отруйного молочного соку та ін. Хімічна захищеність (як головне із пристосувань рослин) зумовлена синтезуванням таких природних спо-

лук, як ефірні олії, глікозиди, алкалоїди, глікоалкалоїди, сапоніни, антибіотики, фітонциди, смоли, бальзами, деякі кислоти та їх солі, таніни тощо. Ці речовини в певних концентраціях можуть викликати різноманітні специфічні патологічні зміни у структурі та функціях клітин, тканин, органів людини і тварин [Кривоцюк, 2009]. Тому вивчення отруйних рослин при проходженні навчальної практики є достатньо актуальним завданням.

Отруйні речовини багатьох лікарських рослин можуть спричинити загальне отруєння, подразнення шкіри, алергійні захворювання. До отруйних і сильнодіючих речовин належать алкалоїди, глікозиди серцевої дії, сапоніни, а також деякі ефірні олії, смоли тощо. Отруєння може виникати при заготівлі та переробці лікарської сировини. Наприклад, ругу садову, яка містить 0,2-1,4% алкалоїдів, потрібно збирати в гумових рукавицях, бо свіжий сік рослини подразнює шкіру і спричинює опіки у вигляді водянистих пухирців. Капсаїциноїди плодів стручкового перцю сильно подразнюють слизові оболонки, жалкі волоски кропиви дводомної містять мурашину кислоту, уртицин, гістамін, які викликають дерматит. При збиранні листя беладони можна отруїтися гіосціаміном та іншими алкалоїдами, якщо витирати очі або губи руками, на яких є сік свіжої сировини. При збиранні дурману можна отруїтися листками з отруйними алкалоїдами, які виділяються в газоподібному стані рослиною, особливо в сонячні дні. При подрібненні сухих кореневих чемериці, в яких багато алкалоїдів, піднімається пил, який подразнює слизові оболонки, внаслідок чого починається чхання, нежить, кашель, сльози, а згодом іде кров із легень, настає запалення. При збиранні вручну трави жовтушника сіруватого з'являється почервоіння і свербіння шкіри [Ковальов та ін., 2000].

Під час проходження практики отруйні рослини розглядаються не як окрема тема, а в межах кожної екскурсії викладачем робиться акцент на властивостях рослин.

Характерними представниками отруйних рослин, які зустрічаються під час екскурсії в лісові масиви, є жостір проносний (*Rhamnus cathartica* L.), крушина вільховидна (к. ламка) (*Rhamnus frangula* L. (*Frangula alnus* Mill.)) з родини Жостерові (*Rhamnaceae*), бузина трав'яниста (*Sambucus ebulus* L.) з родини Бузинові (*Sambucaceae*), барвінок малий (*Vinca minor* L.) з родини Барвінкові (*Aporocynaceae*), конвалія звичайна (*Convallaria majalis* L.), купина пахуча (к. лікарська) (*Polygonatum odoratum* L. (*P. officinale* L.) All.) з родини Конвалієві (*Convallariaceae*), щитник чоловічий (*Dryopteris filix-mas* (L.) Schott.) з родини Аспідієві (*Aspidiaceae*) [Сербін та ін., 2007].

При проведенні екскурсії викладач наголошує про хімічні властивості даних рослин та характер отруйних речовин. Так, жостір проносний має отруйні плоди, які містять органічні кислоти, пектинові та дубильні речовини, антрахінонові (емодин) та флавоноїдні глікозиди, камеді, пігменти, аскорбінову кислоту, цукор, слиз, гіркоти. Токсичні дози подразнюють слизову оболонку шлункового тракту, зневоднюють організм, викликають го-

ловний біль, нудоту, болі в животі висипання на шкірі. Крушина вільховидна має отруйні плоди. Кора містить похідні антрацену, геніни, вільні антраноли, тритерпенові глікозиди, органічні кислоти. Дубильні та смолисті речовини. Бузина росте розсіяно на вирубках, берегах водойм, засмічених місцях, містить отруйні речовини. Трава барвінку малого містить алкалоїди (вінкамін, вінцин,) гіркоти, урсолову і аскорбінову кислоти, флавоноїд робінін, лейкоантоціани, кумарини, каротиноїди. Конвалія звичайна охороняється як зникаючий вид, містить в своєму складі серцеві глікозиди, терпеноїди, флювоноїди, кумарини, сапоніни, стероїди, ефірні олії. В купині пахучій (к. лікарська) присутні алкалоїди, сапоніни, цукри, крохмаль, слизисті речовини. При сильному натиранні шкіри можуть утворюватися виразки. Щитник чоловічий містить фенольні сполуки, аспідом, альбаспідин, філаксову кислоту, дубильні речовини, терпеноїди, вітаміни групи В [Ковальов та ін., 2000].

На тематичній екскурсії із вивчення видового складу сільськогосподарських угідь акцентується увага як на культурних рослинах, так і на бур'янах, які є притаманними для даної території. Під час екскурсії на поля студенти ознайомлюються з характерними представниками польових, городніх, баштанних культур, серед яких відмічають види з отруйними властивостями: сокирки польові (*Consolida regalis* (L.) Opiz) належать до родини Жовтицеві (*Ranunculaceae*), чистотіл звичайний (*Chelidonium majus* L.) з родини Макові (*Papaveraceae*), болиголов плямистий (*Conium maculatum* L.) з родини Зонтичні (*Apiaceae*), черемха звичайна (*Padus avium* Lam.) з родини Розові (*Rosaceae*), блекота чорна (*Hyoscyamus niger* L.), дурман звичайний (*Datura stramonium* L.), картопля (*Solanum tuberosum* L.), паслін солодко-гіркий (*Solanum dulcamara* L.) з родини Пасльонові (*Solanaceae*), льонок звичайний (*Linaria vulgaris* Mill.) з родини Ранникові (*Scrophulariaceae*), хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.) з родини Хвощові (*Equisetaceae*) [Сербін та ін., 2007].

Сокирки польові належать до отруйних однорічних рослин. Усі органи містять флавоноїди та отруйні кура-реподібні алкалоїди. В квітках міститься антоціановий глікозид дельфіній, маніт, аконітова кислота, в насінні - алкалоїди та жирна олія. Чистотіл звичайний за хімічним складом містить отруйні алкалоїди, органічні кислоти, сапоніни, флавоноїди, дубильні речовини, ефірні олії, аскорбінову кислоту, каротиноїди. Болиголов плямистий відноситься до дуже отруйних рослин. Має характерний мишачий запах. У всіх органах присутні токсичні алкалоїди, в листках також є ефірна олія, кофейна кислота, а у квітках - флавоноїди. Черемха звичайна у всіх частини рослини, крім оплодня, містять фітонциди та глікозид амігдалін, який у присутності ферментів розпадається на бензальдегід, глюкозу та отруйну синильну кислоту. Саме синильна кислота може призвести до сильного отруєння. Плоди містять дубильні речовини, цукри, яблучну і лимонну кислоти, кора - ароматичний глікозид прулаурозин, насіння - жирну олію, листки -

аскорбінову кислоту, ефірну олію. Блекота чорна теж дуже отруйна рослина містить в листках флавоноїди, дубильні речовини, алкалоїди, холін, стероїди, каротиноїди. Слід дотримуватися обережності - після контакту не торкатися руками очей та губ. Дурман звичайний містить в листках алкалоїди (гіосціамін, атропін, скополамін), флавоноїди, дубильні речовини. В картоплі отруйними є плоди, в яких присутній стероїдний алкалоїд соланін, великі дози якого викликають запалення травного тракту, параліч дихального центру, задиху та смерть. Льоник звичайний містить алкалоїд пеганін, флавоноїдні глікозиди, іридоїд аукубін, слиз, пектинові та смолисті речовини, каротин, аскорбінова кислота, лимонна яблучна кислоти фітостерин. В хвощі польовому присутні сапоніни, флавоноїди, кремнієву кислоту і її солі, алкалоїди, дубильні, гіркі та смолисті речовини, стероли, каротин, вітамін С, органічні кислоти, молібден, селен [Ковальов та ін., 2000].

При проведенні екскурсії із вивчення рослинності прибережно-водних ділянок річок та озер слід звернути увагу на цикуту отруйну (*Cicuta virosa* L.) з родини Селерові (*Apiaceae*), кореневища і корені якої містять ефірну олію, до складу якої входить пінне і феландрен, отруйні речовини цикутотоксин і цикутол.

На природних луках зростає велика кількість дикорослих отруйних рослин, які найбільш токсичними бувають під час цвітіння. До них належать: цикута отруйна (*Cicuta virosa* L.), болиголов плямистий (*Conium maculatum* L.), блекота чорна (*Hyoscyamus niger* L.), дурман звичайний (*Datura stramonium* L.), наперстянка пурпурова (*Digitalis purpurea* L.), чистотіл звичайний або чистотіл великий (*Celidonium majus* L.), сокирки польові (*Consolida regalis* (L.) Opiz), паслін чорний (*Solanum nigrum* L.), пижмо звичайне (*Tanacetum vulgare* L.).

Пижмо звичайне з родини Айстрові (*Asteraceae*) є багаторічною отруйною рослиною з сильним специфічним запахом. За хімічним складом містить флавоноїди, сесквітерпеновий лактон танацетин, танацетанову, галову, кофейну та хлорогенову кислоти, ефірну олію, дубильні речовини, алкалоїди.

Серед декоративних рослини відкритого ґрунту та декоративні рослини оранжерей є досить велика кількість отруйних видів. Так олеандр звичайний (*Nerium oleander* L.) родина Барвінкові (*Apocynaceae*) вирощується в кімнатних умовах. Містить серцеві глікозиди, флавоноїди, сапонін карабін, урсолова кислота. Практично всі ароїдні (*Araceae*) містять отруйну щавлеву кислоту, токсичні протеїни і ферменти. Солі щавлевої кислоти глибоко проникають в шкіру і слизові, викликаючи сильні опіки і подразнення. При контакті зі щавлевою кислотою слизові оболонки набрякають і запалюються, внаслідок чого стає неможливим прийом їжі, пропадає голос, утруднюється дихання аж до його зупинки.

Найбільш небезпечна з ароїдних диффенбахія (*Dieffenbachia* L.). Якщо її сік потрапив в організм людини або свійської тварини, необхідно терміново відвезти потерпілого до лікаря, який випише протинабрякові і знеболюючі препарати. Рододендрони (*Rhododendron* L.) та азалії (*Azalea* L.) токсичні для людини і тварин. У рослинах містяться андромедотоксини, що впливають на мускулатуру, серце і нервову систему. Представники родини саговникових (*Cycadaceae*) - цициас і замія містять токсичну речовину ціказин і дуже небезпечні для тварин. Бульби цикламенів (*Cyclamen* L.) з родини Первоцвіті (*Primulaceae*) - містять сапоніни, отруйні для кішок і собак. В гортензії (*Hydrangea* L.) міститься одне з найбільш отруйних речовин - ціанід. До рослин з отруйним соком відносять родину молочайних (*Euphorbiaceae*). Вони містять смоли, отруєння якими можуть протікати в дуже важкій формі. При попаданні на шкіру вони викликають легке роздратування, опіки або навіть виразки. Потрапляючи на слизові оболонки, сік молочайних рослин стає причиною запалення очей і ротової порожнини, порушення, травлення (нудота, блювання, пронос) і нервової діяльності.

Слід звернути увагу студентів, що серед рослин Вінниччини, в тому числі й тих, що належать до отруйних, значна кількість є рідкісними та зникаючими видами, тому головний акцент потрібно робити на природоохоронній діяльності.

Після проходження практики при написанні звітів студенти роблять висновки, що найбільше отруйних рослин на території Вінницької області серед покритонасінних. Значно менше їх серед голонасінних, папоротеподібних, мохів, водоростей та лишайників. Серед дводольних рослин отруйних більше, ніж серед однодольних. Є родини, в яких більшість видів отруйні: жовтцеві (*Ranunculaceae*), пасльонові (*Solanaceae*), молочайні (*Euphorbiaceae*) ін. У родинях айстрових (*Asteraceae*) і кактусових (*Cactaceae*) отруйних рослин зовсім мало, а в губоцвітих (*Labiatae*) їх взагалі немає.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, при проведенні польової практики для студентів біологічних спеціальностей згідно навчальної програми проводиться ознайомлення з різними типами рослинних угруповань, водночас звертається увага на корисні властивості окремих видів та отруйні рослини.

2. Значна увага приділяється рідкісним та зникаючим видам.

На основі результатів навчальної практики з ботаніки передбачається створення практичних рекомендацій, в яких буде розкрито значення отруйних рослин і їх застосування.

Список літератури

Доброчаєва Е.Н. Определитель высших растений Украины / Е.Н. Доброчає-

ва, М.И. Котов, Ю.Н. Прокудин. - К., 1987. - 547с.

Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М. Ковальов,

- О.І. Шавлій, Т.І. Ісакова. - Харків: Прапор, 2000. - 703 с.
- Кривоцюк М.Ю. Небезпечні рослини / М. Ю. Кривоцюк // Безпека життєдіяльності. - 2009. - № 8. - С. 34-36.
- Сербін А.Г. Фармацевтична ботаніка / А.Г. Сербін, Л. М. Сірий, Т. О Слободянюк. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. - 488с.
- Шевчук О. А. Методичні рекомендації з навчально-польової практики з систематики рослин для студентів II курсу природничо-географічного ф-ту / О. А. Шевчук. - Вінниця: ВДПУ ім. М. Коцюбинського. - 2006. - 41с.

Ткачук О.О.

ИЗУЧЕНИЯ ЯДОВИТЫХ РАСТЕНИЙ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ПОЛЕВОЙ ПРАКТИКИ ПО БОТАНИКЕ

Резюме. При проведении учебно-полевой практики для студентов биологических специальностей естественно-географического факультета Винницкого государственного педагогического университета имени Михаила Коцюбинского изучено видовое разнообразие растительного мира Винницкой области. В рамках тематических экскурсий студенты изучают флористический состав по маршруту и подают характеристику конкретной растительной группировки. Изучают растения, имеющие ядовитые свойства и являются опасными для человека и животных. На основе результатов практики делают выводы, которые отражаются в отчетной документации.

Ключевые слова: учебно-полевая практика, растительные группировки, ядовитые растения, яды.

Tkachuk O.O.

THE STUDY OF POISONOUS PLANTS DURING THE FIELD PRACTICE ON BOTANY

Summary. During the education and field practice for students of biological specialties natural-geographical faculty of the Vinnytsia State Pedagogical University named after Mykhailo Kothlyubynsky has been studied the species diversity of vegetation in the Vinnytsia region. Within the thematic excursions students have studied the floristic composition along the route and submit description of specific plant communities. Get acquainted with plant that have toxic properties and are dangerous to humans and animals. Based on the results of the practice draw conclusions that reflect the reporting documentation.

Key words: educational and field practice, plant communities, poisonous plants, toxic substances.

Стаття надійшла до редакції 30.9.2014 р.

Ткачук Олеся Олександрівна - к. біол. н., доцент кафедри біології Вінницького державного педагогічного університету імені Михайла Коцюбинського; +38 098 293-17-00; olesyaalek@mail.ru

© Гаджула Н.Г.

УДК: 616.314-055.26-084:616.314-002

Гаджула Н.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ОДОНТОПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ КАРІЄСРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Резюме. У статті висвітлено теоретичне обґрунтування щодо підвищення ефективності профілактики основних стоматологічних захворювань у жінок під час вагітності в залежності від індивідуальної резистентності та схильності до каріозного процесу. Розроблені методи індивідуальної профілактики спрямовані на корекцію мінерального обміну, пригнічення життєдіяльності мікрофлори порожнини рота, покращення фізіологічної мінералізації емалі і підвищення резистентності твердих тканин зубів, що дозволяє попередити розвиток стоматологічної захворюваності у жінок цієї декретованої групи населення.

Ключові слова: карієс зубів, профілактика, вагітні жінки, карієсрезистентність.

Вступ

Індивідуальний підхід до вибору методів і засобів профілактики карієсу зубів є основним у вирішенні завдання збереження стоматологічного здоров'я жінок у період вагітності. Інтенсивне ураження зубів каріозним процесом під час вагітності обумовлено нейроендокринними і метаболічними змінами, віком жінок, числом перенесених вагітностей та пологів, порушенням біофізичних властивостей і мінералізуючої функції ротової рідини, низьким рівнем гігієни порожнини рота і гігієнічних знань у питаннях профілактики карієсу зубів [Толмачева, Лукиных, 2005]. Водночас, сучасні уявлення про значення індивідуальної структурно-функціональної стійкості емалі зубів до каріозного процесу [Боровский, Леонтьев, 2002] диктують необхідність застосування різноманітних препаратів місцевого і системного впливу, а також засобів гігієни порожнини рота у вагітних з погляду індивідуальної карієсрезистентності та схильності до захворювання.

Аналіз літератури та клінічних спостережень свідчать про ефективність карієспрофілактичних заходів за умови урахування індивідуальної карієсрезистентності [Недосеко и др., 2001]. У групах осіб із різним рівнем резистентності зубів до карієсу фактори, які характеризують стан ротової рідини, її осаду, біоплат емалі, показники, що відображають клінічний стан порожнини рота (індекс гігієни, продовженість ремінералізації емалі тощо), пов'язані і взаємодіють із показниками інтенсивності карієсу і приросту карієсу неоднаково, що пояснюється різною резистентністю твердих тканин зубів.

Метою роботи є обґрунтування методів індивідуальної профілактики основних стоматологічних захворювань у вагітних із різним рівнем резистентності та сприйнятливості зубів до карієсу.

Методи профілактичних заходів, які спрямовані на попередження розвитку стоматологічних захворювань у вагітних, повинні бути розроблені з урахуванням індивідуальної резистентності твердих тканин зубів і узгоджені з акушер-гінекологом та терапевтом.

У зв'язку з високою розповсюдженістю та інтенсивністю карієсу зубів кожній вагітній необхідно проводити санацію порожнини рота в максимально короткій й

оптимальні строки при первинному зверненні до стоматолога. У I половині триместру проведення складного стоматологічного лікування є небажаним, оскільки таке лікування може вплинути на центральну нервову систему і гормональний баланс, спровокувати біологічні зміни в організмі жінки. Лікування карієсу і видалення зубів доцільно проводити у другій половині I триместру гестації. Першу допомогу, як правило, здійснювати після відповідної психологічної підготовки вагітної (бесіди), за необхідності - з медикаментозною корекцією і місцевим знеболенням. Зняття зубних відкладень проводити під аплікаційним знеболенням без використання електропроцедур.

При проведенні санації порожнини рота слід дотримуватись обмежень в об'ємі стоматологічної допомоги: уникати фізіотерапевтичних методів лікування, протезування відкласти на післяпологовий період.

Істотне погіршення гігієнічного стану порожнини рота у жінок під час вагітності дає підставу для проведення раціональної гігієни і заходів, направлених на підвищення їх ефективності, які залежать від рівня загальної та стоматологічної культури, гігієнічних навиків, адже більшість вагітних (68%) погано інформовані про засоби гігієни, правила гігієнічного догляду за зубами, не мають інформації відносно кратності відвідування стоматолога.

Саме тому, індивідуальна профілактика стоматологічних захворювань повинна включати проведення професійної гігієни порожнини рота, навчання правильній чистці зубів, користуванні індивідуальними засобами і предметами гігієни. Динамічне обстеження за станом органів порожнини рота, лікування карієсу та його ускладнень і професійну гігієну порожнини рота у жінок із високою та середньою карієсрезистентністю необхідно здійснювати 1 раз у триместр, із низькою та дуже низькою - кожні 2 місяці.

Сучасним напрямком у профілактиці і лікуванні захворювань твердих тканин зубів є вплив на процеси мінералізації і ремінералізації емалі. У зв'язку зі зниженою мінералізуючою функцією слини вагітним жінкам із низьким рівнем карієсрезистентності доцільно про-

водити аплікації гелем R.O.C.S.® Medical Minerals тривалістю 5 хв. щоденно упродовж 15 днів у кожному триместрі вагітності. Активними компонентами ремінералізуючого гелю є гліцерофосфат кальцію та хлорид магнію, при нанесенні якого на поверхні зубів утворюється прозора плівка, що містить біодоступні мінерали, необхідні для формування кристалів гідроксиапатиту емалі зубів. Крім того, у склад гелю введений ксиліт (10 %), який підвищує ремінералізуючі властивості та знижує активність карієсогенних і пародонтопатогенних мікроорганізмів.

Одним із етіологічних чинників зростання стоматологічної захворюваності у вагітних є модифікація мікробного пейзажу ротової порожнини. Підвищення патогенності мікрофлори відбувається за рахунок посиленої проліферації умовно-патогенних мікроорганізмів, що призводить до збільшення інтенсивності карієсу та його ускладнень, появи захворювань тканин пародонта. З метою зниження рівня бактеріального обсіменіння вагітним жінкам із середнім рівнем карієсрезистентності показано призначення ротових полоскань ополіскувачем Лістерин, із низьким - трав'яним екстрактом Сандрін (1-2 курсами упродовж 7-8 днів). Сандрін володіє полівалентною дією: протизапальною, антимікробною, репаративною, кровоспинною та в'яжучою.

При низькій гігієні порожнини рота, наявності вогнищ демінералізації твердих тканин зубів, виявленні стоматологічної патології (множинний карієс, гінгівіт, стоматит, пародонтит) вагітним жінкам з низьким рівнем резистентності слід додатково призначати місцеву антибактеріальну терапію із застосуванням орального антисептика Лісобакт упродовж 8 днів у кожному триместрі вагітності. Активним компонентом препарату є лізоцим яєчного білка, здатний розщеплювати специфічні полісахариди клітинних оболонок бактерій і грибів, пригнічувати розмноження вірусів, стимулювати імунітет і посилювати дію імуноглобулінів. Широкий спектр фізіологічної дії посилюється в присутності піридоксину (вітаміну В6), що входить до складу препарату.

Для підвищення ефективності індивідуальної профілактики карієсу зубів під час вагітності рекомендуються здоровий спосіб життя, фізичні вправи, відвідування курсів аеробіки, раціональне та збалансоване харчування. У раціональне харчування, повноцінне за калорійністю та збалансоване за білками, жирами, вуглеводами, вітамінами і мінеральними речовинами потрібно вводити морську капусту у вигляді харчової добавки до перших страв.

Відомо, що фізіологічний перебіг вагітності супроводжується зміною всіх видів обміну, у тому числі кальцій-фосфорного і D-вітамінного. Ці зміни виникають вже у I триместрі вагітності та наростають по мірі наближення пологів. Функціональна перебудова ендокринної системи призводить до порушень кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму при цьому фізіологічному стані, що часто проявляється розвитком

остеопенічного синдрому [Гаспарян и др., 2006]. Порушення мінерального обміну упродовж вагітності відображується не тільки на кістковій тканині жінок, але і плода, що росте та розвивається. Це призводить до народження дітей з симптомами недостатньої мінералізації кісткової тканини: збільшення розмірів великого тім'ячка, незрощення малого тім'ячка, розходження швів черепа, в окремих випадках спостерігаються ознаки рахіту [Щербавская, Гельцер, 2004].

Через те, що не завжди можливо поповнити дефіцит макро- та мікроелементів, вітамінів за допомогою корекції харчування, збільшення надходження цих речовин в організм вагітної проводять шляхом обов'язкового призначення кальцієвмісних препаратів, вітамінно-мінеральних комплексів із спеціально підібраним складом, що дозволяє в достатньому об'ємі отримати основну частину необхідних мікронутрієнтів у співвідношеннях, оптимальних для розвитку плода, підтримання стійкої лактації та якості грудного молока [Драгун, Михайлова, 2008].

Корекцію мінерального обміну доцільно проводити за допомогою препарату кальцію природного походження Біокальцевіт тричі (з 8-10, 18-20, 30 тижнів вагітності упродовж 1 місяця). Ендогенне застосування Біокальцевіту у визначені терміни обумовлено наступними факторами. 10 тижнів вагітності - період формування кісткової тканини плода, що характеризується найбільшим виходом кальцію із материнського організму. В організмі вагітної посилюються обмінні процеси в зв'язку з формуванням плаценти та активним депонуванням кальцію у ній [Щербавская, Гельцер, 2003]. 18-20 тижнів гестації характеризується інтенсивною мінералізацією тимчасових зубів, початком формування зачатків перших постійних молярів [Чучмай, Смоляр, 1991]. З 30-го тижня вагітності продовжується інтенсивна мінералізація коронок тимчасових зубів плода [Хоменко, 2007]. Починаючи з 35 тижня гестації приймання кальцієвмісних препаратів небажаний, оскільки є небезпека у виникненні передчасних пологів.

З метою профілактики гіповітамінозів вагітним жінкам рекомендується призначати полівітамінний комплекс Прегнавіт, який окрім необхідних вітамінів містить фолієву кислоту та фумарат заліза у достатніх дозах.

Для покращення незадовільних санітарно-гігієнічних знань і навиків з догляду за ротовою порожниною, низької мотивації до профілактики і стоматологічного обслуговування складено програму гігієнічного навчання, узгоджену з загальним планом санітарно-просвітницької роботи в школі материнства. Гігієнічне навчання слід здійснювати за допомогою засобів наочної агітації (стенди, бюлетні, пам'ятки, плакати, листівки, куточки запитань і відповідей). Активна та пасивна просвітницька робота має бути направлена на формування у вагітних мотивованого підходу до профілактичних заходів, що проводяться.

Тільки індивідуальний підхід до здійснення лікуваль-

но-профілактичної допомоги вагітній жінці створює платформу для зниження ризику виникнення стоматологічних захворювань і у її майбутньої дитини.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Цілеспрямований вплив на процеси мінерального обміну в результаті застосування кальцієвмісних препаратів на основі природних джерел макро- та мікроелементів, покращення фізіологічної мінералізації емалі та підвищення резистентності твердих тканин зубів при проведенні місцевої ремтерапії є важливим, доцільним і необхідним заходом попередження розвитку стоматологічної захворюваності у жінок під час вагітності.

2. Індивідуальна профілактика основних стоматологічних захворювань включає одночасне проведення

комплексу безлікарської (зміцнення соматичного здоров'я, раціональне та збалансоване харчування з додатковим введенням у раціон морської капусти, індивідуальна гігієна порожнини рота та її контроль, санітарно-просвітницька робота) і лікарської профілактики (приймання кальцієвмісного препарату Біокальцевіт, полівітамінного препарату Прегнавіт). Вагітним жінкам із низькою карієсрезистентністю необхідно додатково проводити місцеву ремінералізуючу терапію гелем R.O.C.S.® Medical Minerals, для профілактики запальних захворювань порожнини рота - призначати антибактеріальний антисептик Лісобакт та ополіскувач Сандрін.

Застосування індивідуального підходу до призначення профілактичних методів і засобів потребує широкого впровадження в практичну діяльність стоматологічних закладів і жіночих консультацій.

Список літератури

- Боровский Е. В. Кариесрезистентность / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев // Стоматология. - 2002. - № 5. - С. 26-28.
- Драгун И. Е. Обоснование применения витаминно-минеральных комплексов у беременных / И. Е. Драгун, О. И. Михайлова // Русский медицинский журнал. - 2008. - Т. 16, № 19. - С. 1262-1264.
- Особенности костно-минерального метаболизма в I триместре беременности / Н. Д. Гаспарян, Л. С. Логутова, Е. Б. Демина [и др.]. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. - № 4. - С. 4-6.
- Проблема кариеса с позиций резистентности зубов / В. Б. Недосеко, И. Л. Горбунова, В. А. Дроздов // Омский научный вестник (Юбилейный выпуск, посвященный 80-летию Омской государственной медицинской академии). - Омск, 2001. - № 16. - С. 115-122.
- Терапевтическая стоматология детского возраста: учебник / ред. Л. А. Хоменко. - К. : Книга плюс, 2007. - 815 с.
- Толмачева С. М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика / С. М. Толмачева, Л. М. Лукиных. - М. : Медицинская книга, 2005. - 152 с. : ил.
- Чучмай Г. С. Стоматологические заболевания у беременных / Г. С. Чучмай, Н. И. Смоляр. - К. : Здоров'я, 1991. - 104 с.
- Щербавская Э. А. Кальций-фосфорный обмен у беременных женщин и новорожденных / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2003. - № 1. - С. 15-19.

Гаджула Н.Г.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ОДОНТОПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Резюме. В статье освещено теоретическое обоснование повышения эффективности профилактики основных стоматологических заболеваний у женщин во время беременности, в зависимости от индивидуальной резистентности и восприимчивости к кариозному процессу. Разработанные методы индивидуальной профилактики направлены на коррекцию минерального обмена, угнетение жизнедеятельности микрофлоры полости рта, улучшение физиологической минерализации эмали и повышение резистентности твердых тканей зубов, что позволяет предупредить развитие стоматологической заболеваемости у женщин данной декретированной группы населения.

Ключевые слова: кариес зубов, профилактика, беременные женщины, кариесрезистентность.

Gadzhula N.G.

INDIVIDUAL APPROACH TO ODONTOLOGY PREVENTION IN PREGNANT WOMEN WITH THE DIFFERENT LEVELS OF CARIES RESISTANCE

Summary. The article presents the theoretical justification of increasing the efficiency of basic dental diseases prevention in women during pregnancy, depending on the individual resistance to caries. Developed methods of individual prevention are focused to the correction of mineral metabolism, decreasing of oral microflora activity, improving of physiological enamel mineralization and increasing of resistance of hard tooth tissues. They promote the dental diseases prevention in women of this group of population.

Key words: dental caries, prophylaxis, pregnant women, caries resistance.

Стаття надійшла до редакції 30.9.2014 р.

Гаджула Наталія Григорівна - кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38 097 701-19-18; natalidentist1@gmail.com

© Козловський Ю.К.

УДК: 612.13

Козловський Ю.К.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОСНОВИ РЕОЛОГІЇ КРОВІ

Резюме. *Порушення транспортної функції крові при різних захворюваннях має важливе значення в розвитку критичних станів. Кров є складна суміш взаємодіючих між собою клітин, білків, електролітів в водному середовищі з мінливою своєрідною структурою яка змінюється під час руху. Швидкість руху крові в організмі залежить від сили серцевого викиду, опору судинного русла, взаємодії між компонентами крові - гемореології. Найпоширенішою в гемореологічних дослідженнях є методика вивчення в'язкості крові. Крім показника в'язкості, текучі властивості крові визначаються реологічними властивостями її окремих компонентів - плазми і клітинних елементів крові.*

Ключові слова: *гемореологія, в'язкість, еритроцити.*

Вступ

Вивчення кровотоку протягом 20 століття створило новий розділ медичної науки - гемореологію [Бокерія та ін., 2004], яка вивчає закономірності функціонування крові як циркуляторної тканини, при фізіологічному стані організму, та в умовах патології [Меньшикова, 1987]. Перші дослідження реологічних властивостей крові за кордоном проводили такі науковці, як Abramson H.A., Azuma T., Casson N.A., Copley A.L., Dintenfass L., Ehrly A.M., Goldsmith H.L., Schmid-Schonbein H. В Росії значний внесок в вивчення даної проблеми були досягнуті Н.П. Александровой, Д.Е. Ваньковим, В.И. Губским, А.М. Ефименко, В.Н. Захарченко, Г.И. Козинцем, В.А. Левтовим, С.С. Харамоненко, А.Л. Чижевським. В Україні основні напрямки досліджень проводились з безпосередньою участю професора А.І.Трищинського. Так під його керівництвом проф. І.І. Міщуком були удосконалені методи визначення в'язкості крові, здатності еритроцитів до деформації, визначення дзета-потенціалу еритроцитів, встановлення агрегаційної активності еритроцитів. В подальшому дослідження були продовжені М.Л. Гомоном, який удосконалив методи визначення електрокінетичного потенціалу еритроцитів за допомогою мікрометоду в пристрої для електрофорезу клітин.

Порушення транспортної функції крові при різних захворюваннях має важливе значення в розвитку критичних станів [Александрова, 1988]. Спроби розробити загальноприйнятні показники діагностики реологічних порушень наштовхнулись на багатофакторність та високу трудомісткість реологічних досліджень, що ускладнює використання цих методик в клінічній практиці. Метою роботи було дослідити літературні данні про в'язкість крові та фактори, які впливають на неї, на різних рівнях судинного русла.

Кров є складна суміш взаємодіючих між собою клітин, білків, електролітів в водному середовищі з мінливою своєрідною структурою яка змінюється під час руху. Швидкість руху крові в організмі залежить від сили серцевого викиду, опору судинного русла, взаємодії між компонентами крові - гемореології. Це диктує різні патогенетичні механізми досліджень порушень кровообігу і методи їх лікування при багатьох захворюваннях та синдромах [Радзивил, Минскер, 1985].

Найпоширенішою в гемореологічних дослідженнях є методика вивчення в'язкості крові. Згідно літературних даних в'язкість крові без врахування напруги і швидкості зрушення у здорових дорослих людей знаходиться в межах від $4,0 \times 10^{-3}$ Па Ос до $5,0 \times 10^{-3}$ Па Ос. На основі сучасних поглядів [Гомон, Міщук, 2006] базованих на дослідженні в віскозиметрах, на ізольованих органах та в організмі, в'язкість крові та агрегація еритроцитів є динамічною величиною - різною на відрізках великих артерій, судин середнього діаметру та капілярів. Тому найбільш інформативними є методики, що дають можливість досліджувати показники в'язкості крові на різних відрізках судинного русла, при різних напругах і швидкостях зрушення.

Найбільшу швидкість зрушення відзначали в артеріолах, де вона досягає 600 c^{-1} , в артеріях вона становить 430 c^{-1} , в аорті - до 230 c^{-1} , в великих венах - до 130 c^{-1} , в венах і венулах до 10 c^{-1} , в капілярному руслі швидкість зрушення знижується до 1 c^{-1} [Міщук, 1984]. На даний час в'язкість крові вимірюють капілярними та ротаційними віскозиметрами різних конструкцій, при широкому діапазоні напруг і швидкостей зрушення. Капілярні віскозиметри дозволяють проводити дослідження в'язкості крові при швидкостях зрушення від 10 c^{-1} до 300 c^{-1} . Ротаційні віскозиметри дають можливість проводити дослідження при нижчих швидкостях зрушення [Парфенов 1988].

Оскільки непостійність в'язкості крові диктується зміною структури при різних напругах і швидкостях зрушення, яка впливає на опір току крові в судинах різного діаметру по різному, то динамічні показники цієї залежності вірніше називати структурною в'язкістю крові [Vergenes, 1995]. Структурна в'язкість крові у здорових людей максимальна в венозному відрізку капілярного русла, де швидкість і напруга зрушення мінімальні.

Крім показника в'язкості, текучі властивості крові визначаються реологічними властивостями її окремих компонентів - плазми і клітинних елементів крові. З багатьох мікрореологічних параметрів поширене дослідження гематокриту, деформації еритроцитів, в'язкість плазми, агрегаційну активність еритроцитів, електричного заряду поверхні еритроцита. На ефективність кро-

вотоку на рівні мікроциркуляції впливає взаємодія еритроцитів між собою, яка залежить також від співвідношення білків плазми та циркулюючих пептидів в сироватці крові [Baydanoff, Nicoloff, 1986].

Загальновідомою є залежність показників в'язкості від співвідношення клітинної і рідкої частин крові - суспензійного середовища і суспензійної фази крові. Тому показник гематокриту є одним з важливих характеристик реологічних властивостей крові. При підвищенні показника гематокриту в'язкість крові зростає, що підтверджено багатьма дослідниками. Вплив показника гематокриту на в'язкість крові збільшується зі звуженням судин. Однак в капілярах ця закономірність проявляється менше, що обумовлено фізіологічним розведенням крові (показник гематокриту капілярів складає 30-35 % гематокриту судин) і тому в'язкість крові в капілярах наближається до в'язкості плазми [Baumgarther et al., 1986]. При різних показниках гематокриту в'язкість знаходиться в математичній залежності від швидкості кровотоку. При високій швидкості кровотоку роль гематокриту і властивостей еритроцитів зменшується.

Нормальний рух крові в капілярному руслі залежить від гідростатичного тиску і від можливостей еритроцитів до деформації. Діаметр червоних клітин крові в 2-3 рази перевищує діаметр капілярів. Проходження еритроцитів через капіляр можливе тільки при зміні об'ємної конфігурації клітини. Збільшення опору мембран еритроцитів до деформації приводить до збільшення напруги зрушення і збільшення в'язкості крові при всіх напругах і швидкостях зрушення в різних ділянках судинного русла [Нефедова, Кубатиев, 1991]. Жорсткість мембран еритроцитів залежить від в'язко-еластичних властивостей ліпідного шару мембрани, концентрації сіалових кислот, запасів АТФ в еритроциті, відношення площі поверхні еритроцита до його об'єму. Еритроцити, як високоспеціалізовані клітини живої тканини, нормально функціонують лише при збільшенні еластичності їх мембран, яка порушується при ацидозі, гіпоксії, впливу активності ліпідно-перекисного обміну та ін. [Кармен, 2003]. Деформація еритроцитів залежить від складу та в'язкості цитоплазми, яка в нормі менша ніж в'язкість плазми. В в'язкому середовищі ефект деформації еритроцитів більш виражений [Мойсеева та ін., 1990], підвищення в'язкості вмісту еритроциту приводить до патологічної агрегації. При патологічних станах з вираженими порушеннями складу вмісту еритроциту в'язкість крові може зростати до п'яти порядків.

Еластичність еритроцитних мембран залежить від кислотного-лужного стану крові. Зниження рН навіть в фізіологічних межах підвищує в'язкість крові, і значно виражено при метаболічному ацидозі. Підвищення рН крові як при дихальному, так і при метаболічному алкалозі має зворотній ефект - підвищення деформації та зменшення в'язкості крові [Cifaldi et al., 1980]. Зниження здатності до деформації мембран еритроцитів зв'я-

зано зі зниженням рівня багатьох ферментів і не залежить від віку еритроцита [Linderkamp et al., 1993].

Значний вплив на еритроцитну мембрану і відповідно на деформацію еритроцитів мають продукти ендогенної інтоксикації - середньомолекулярні пептиди, активація перекисного окислення ліпідів [Минкина, 1989].

Для визначення здатності еритроцитів до деформації використовується три групи методів: мікропіпеточні, ектацитометричні і фільтраційні. Найбільш поширеними є фільтраційні методи з використанням отворів діаметром більше 4 мкм [Козинец та ін., 1992]. Для визначення деформації еритроцитних мембран можливе використання діелектрофорезу в асиметричних полях, або в полі надвисокої частоти, але для цього необхідна спеціальна комірка.

Виявлена достовірна закономірність зростання в'язкості крові при збільшенні концентрації фібриногену, продуктів його деградації, білків плазми, активності антитіл до еритроцитів. Кінетика цього процесу пов'язана з утворенням слабких зв'язків між окремими еритроцитами, без суттєвої зміни їх функціональної активності. Морфологічним субстратом таких зв'язків є асиметричні глобуліни типу фібриногена, які перекидають в вигляді "містків" з одної клітинної мембрани на іншу. Подібну функцію можуть виконувати і інші грубодисперсні білки плазми - альфа-2 макроглобуліни, імуноглобуліни, продукти деградації фібриногену. Процес приєднання великомолекулярних лігандів до специфічних рецепторів, а відповідно, і активність агрегації еритроцитів визначаються переважно гідродинамікою крові. При гальмуванні кровотоку ці явища посилюються, за його прискорення хаотичний рух клітин в потоці крові призводить до порушення нестабільних зв'язків. Таким чином, зміни в'язкості крові значно залежать від суспензійної стабільності крові - активності процесу утворення і розпаду мікроагрегатів тромбоцитів і еритроцитів [Гайдукова, Видиборець, 2005].

Механізми еритроцитарної агрегації включають в себе зміни функціональної активності клітин і їх внутрішнього середовища. По існуючим поглядам індукторна дія екзогенних агрегантів реалізується через внутрішньоклітинну систему циклічних нуклеотидів з участю іонів Ca^{++} . Перша фаза процесу включає в себе утворення нестабільних агрегатів, які частково дисоціюють. В подальшому аутокаталітичні перетворення по шляху вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) приводять до накопичення в тромбоцитах продуктів метаболізму арахідонової кислоти - простогландинів E2, F2, D2, циклічних гідроперекисів, тромбоксанів A2 і B2, простоцикліну і інш. Ці речовини в свою чергу являються ендогенними індукторами і виділяються тромбоцитами під час так званої реакції звільнення. Результатом їх дії є друга хвиля агрегації, яка призводить до утворення незворотніх, кінцевих агрегатів [Григорьев, Левин, 1983].

В нормі еритроцити в стані агрегації утримуються при

швидкості зрушення 5-50 с⁻¹, а при збільшенні останньої настає дезагрегація. При патологічних станах цей процес може затримуватись до швидкості зрушення 200 с⁻¹, що створює добрі умови для сладжу, аглютинації і тромбоутворення в капілярах. Збереження можливості дезагрегації знаходиться в прямій залежності від концентрації фібрину і глобулінових фракцій плазми. Залежність в'язкості крові від агрегаційної активності еритроцитів добре висвітлена в огляді [Xu Hong et al., 1992].

Агрегаційну активність еритроцитів вивчають різними методами: по внутрішньосудинному тромбоутворенню, по деформації еритроцитів при фільтрації через паперовий фільтр, по показникам швидкості зсідання еритроцитів, скорегованим відповідно до в'язкості плазми з врахуванням гематокриту. Деякі автори рекомендують вираховувати індекс агрегації по величині дзета-потенціалу еритроцитів, іонній силі і діелектричній постійній середовища [Dintenfass, 1985], або за допомогою спеціальних тестів на агрегацію чи вимірювання величини тиску, потрібного для вичавлювання крові по капілярній трубці, або методом пропускання світла [Самаль та ін., 1988].

При швидкості зрушення більш 0,5 с⁻¹ індекс агрегації зростає за рахунок числа співударів еритроцитів. Описаний метод визначення ступеня агрегації, як фактора внутрішньосудинного тромбоутворення, шляхом реєстрації оптичної щільності еритроцитів, а також мікрооптичним та фотометричними методами [Чернух та ін., 1975]. Одним із найбільш простих методів є оцінка агрегаційної активності по відношенню щільності упаковки еритроцитів при центрифугуванні (гематокрит) і пасивному осіданню (швидкість осідання еритроцитів).

Гомеостатичні, біологічні і біохімічні константи і процеси мають в своїй основі взаємодію електричних зарядів. Порушення цих констант і процесів ведуть до одночасної зміни електричного заряду клітин - дзета-потенціалу, а також інших електричних характеристик крові. Електрокінетичний потенціал еритроцитів можливо досліджувати за допомогою мікрометоду в при-

строї для електрофорезу клітин і частинок [Гомон та ін., 1991], який значно підвищує точність досліджень. Клітини крові в нормі мають на своїй поверхні негативний заряд, який відіграє важливу роль у всіх фізіологічних процесах: газообміні, адсорбції амінокислот, білків і продуктів їх розпаду, антигенів і антитіл, ферментів сторонніх речовин, які потрапляють в кров. При патологічних станах електричний заряд клітин може суттєво мінятися, як в результаті зміни фізико-хімічної структури клітинної поверхні, так в наслідок порушення складу навколишнього середовища - поява в крові антитіл, аномальних білків і продуктів розпаду клітин. З підвищенням дзета-потенціалу сили взаємодіювання зростають і суспензійна фаза крові стає більш стабільною. Більш точні результати дзета-потенціалу (ДЗП) та електрофоретична рухливість (ЕФР) еритроцитів можливо визначити, якщо при цьому враховувати біохімічні показники, КЛС, кількість електролітів в плазмі під час вимірювання. Виявлена зворотна залежність між ЕФР еритроцитів і використанням кисню клітинами в присутності глюкози [Левтов та ін., 1991]. Дослідивши літературні дані про в'язкість крові та фактори, які впливають на різних рівнях судинного русла, дозволило зробити наступні висновки.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У критичних хворих не рідко виникають порушення реологічних властивостей крові на різних відділах судинного русла.

2. З метою дослідження в'язкості крові на малих швидкостях зрушення важливо застосовувати низькоградієнтний ротаційний віскозиметр.

3. Для виявлення ролі клітинного фактора в генезі порушень мікроциркуляції потрібно досліджувати дзета-потенціал та деформіруемість еритроцитів.

Не зважаючи на багатофакторність та високу трудоемкість реологічних досліджень у важких хворих слід виявляти і корегувати порушення реологічних властивостей крові.

Список літератури

- Александрова Н.П. Общие закономерности развития гемореологических нарушений у хирургических больных: дис. ... доктора биол. наук / Н.П. Александрова : М., 1988. - 300 с.
- Бокерия Л.А. Клиническая физиология кровообращения / Л.А. Бокерия, Л.Г. Климович, А.В. Потехина. - 2004. - № 1. - С. 46-55.
- Гайдукова С. Клінічне значення швидкості осідання еритроцитів / С. Гайдукова, С. Видиборець // Ліки України. - 2005. - № 7-8. - С. 11 - 13.
- Гомон М.Л. Реологія крові в науковій та практичній сферах медицини / М.Л. Гомон, І.І. Міщук // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2006. - № 1(д). - С. 134 - 135.
- Пристрій для електрофорезу клітин і частинок / [Гомон М.Л., Міщук І.І., Шевчук В.Р., Москалюк М.П.] // Рацпропозиція №39; від 11.04.91р. ВМІ.
- Григорьев М.Г. Клинико-экспериментальные исследования расстройств микроциркуляции в ранние периоды ожоговой болезни / М.Г. Григорьев, Г.Я. Левин // Нарушения микроциркуляции при ожоговой болезни. - Горький. - 1983. - С. 4 - 36.
- Кармен Н.Б. Влияние клонидина на структурное состояние мембран эритроцитов / Н.Б. Кармен // Вестник интенсивной терапии. - 2003. - № 3. - С. 25 - 30.
- Козинец Г.И. Оценка деформальности эритроцитов методом фильтрации / Г.И. Козинец, Т.Г. Сарычева, С.В. Игнатов // Лабораторное дело. - 1992. - № 11. - С. 15-17.
- Влияние высокомолекулярных соединений на реологические свойства крови и реактивность сосудов скелетной мышцы / В.А. Левтов, В.И. Шуваева, Н.Я. Шустова [и др.] // Физиологический журн. СССР - 1991. - 77. - № 11. - С. 72 - 82.
- Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшикова. - М.: Медицина. - 1987. - 364 с.

- Минкина Е.В. Перикисное окисление липидов и микровязкость мембран эритроцитов при действии кислорода : дис... канд. биол. наук / Е.В. Минкина. - Ростов, 1989. - 154 С.
- Мищук И.И. Изменения и коррекция реологических свойств крови при экзогенных и эндогенных интоксикациях: дис. ... доктора мед. наук / И.И. Мищук И.И. - Винница, 1984. - 419 с.
- Мойсеева О. М. Способ определения деформативности эритроцитов / О. М. Мойсеева, С. И. Мойсеев, В. С. Гуревич // Лаб. Дело - 1990 . - № 10 - С. 55 - 57.
- Нефедова Т. В., Кубатиев А.А. Изменение резистентности эритроцитов (мембран) при развитии эндотоксического / Т.В. Нефедова, А.А. Кубатиев // Патол. физиол. и эксперим. терапия - 1991. - № 4. - С. 20- 22.
- Оценка реологических свойств крови с использованием ротационного вискозиметра / А.С. Парфенов // Клини. лабораторная диагностика. - 1988. - № 3-4. - С. 43 - 45.
- Радзивил Г.Т. Реологические свойства крови у больных в терминальных состояниях / Г.Т. Радзивил, Г.Д. Минскер // Анестезиол. и реаниматол. - 1985. - № 2. - С. 22 - 27.
- Самаль А.Б. H2O2 - индуцированная агрегация и дезагрегация тромбоцитов / А.Б. Самаль, С. Н. Черенкович, Н.Ф. Хмара // Гематология и трансфузиология. - 1988. - № 11. - С. 34 - 37.
- Чернух А.М. Мікроциркуляція / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. - М.: Медицина, 1975. - 453 с.
- Age dependency of red blood cell deformability and density : studies in transient erythroblastopenia of childhood / [Linderkamp O., Friederichs F., Boehles T., Ludwig A.] / Brit. Z. Haematol. - 1993. - 83. - № 1. - P. 125 - 129.
- Der Einflub eines erhohten Hamatokrits auf die Manifestation vor Scheaganfallen / Ch. Baumgarther, K. Zeiler, F. Holzner [et al.] // Hamostaseologie - 1986 - № 6 - P. 248 - 253.
- Baydanoff S.I. Determination of circulating elastin peptides in human serum / S.I. Baydanoff, G.A. Nicoloff // Докл. Болг. АН - 1986. - 39. - № 6 - P. 85-87.
- Dintenfass L. Red cell rigidity / L. Dintenfass // Clin. Hemorheology. - 1985. - Vol. 5. - № 3. - P. 241 - 244.
- La deformabilita degli erithrociti in rapporto a variazione del pH / Cifaldi S., Colantuoni A., Colasanti A. [et al.] // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. - 1980. - Vol. 56, № 7. - P. 700 - 706.
- Vergenes C. / C. Vergenes // Rev. Fr. Lab. - 1995. - Vol. 23, № 272. - P. 88-99.
- Xu Hong, You Yong-dong, Zhang Zhihong [et al.] // J. Fudan Univ. Nat. Sci. - 1992. - 31. № 3. - P. 305-311.

Козловский Ю.К.

ОСНОВЫ РЕОЛОГИИ КРОВИ

Резюме. Нарушение транспортной функции крови при различных заболеваниях имеет важное значение в развитии критических состояний. Кровь является сложной смесью взаимодействующих между собой клеток, белков, электролитов в водной среде с изменчивой структурой, которая изменяется во время движения. Скорость движения крови в организме зависит от силы сердечного выброса, сопротивления сосудистого русла, взаимодействия между компонентами крови - гемореологии. Самой распространенной в гемореологических исследованиях является методика изучения вязкости крови. Кроме показателя вязкости, текучие свойства крови определяются реологическими свойствами ее отдельных компонентов - плазмы и клеточных элементов крови.

Ключевые слова: гемореология, вязкость, эритроциты.

Kozlovskii Yu. K.

FUNDAMENTALS OF HEMORHEOLOGY

Summary. The blood transport dysfunction in case of various diseases is important for development of critical conditions. Blood is a complex mixture of interacting cells, proteins, electrolytes in the water environment with a variable peculiar structure changing in motion. The blood flow velocity in the body depends on the emptying capacity of heart, bloodstream resistance, interaction between blood components - hemorheology. The method of the blood viscosity measurement is the most common in haemorheologic researches. Except the viscosity index the current blood properties are determined by rheological properties of its certain components - plasma and cell blood elements.

Key words: hemorheology, viscosity, red blood cells (RBC).

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Козловський Юрій Казимирович - к.мед. н., асистент курсу анестезіології та реанімації; +38 096 466-8590

© Пилипонова В. В., Лях Ю. М.

УДК: 116.42-01.2

Пилипонова В.В., Лях Ю.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМ ЕПІГЕНОМНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Резюме. В статті розкриті основні напрямки у розвитку вчення про механізми епігеномного канцерогенезу. Доведено, що активність генів може контролюватись зовнішнім впливом. Розкрито суть епігеномної регуляції генів, активації онкогенів, взаємозв'язок між рівнем метилювання та перебігом онкологічного процесу, а також приведена коротка характеристика основних методів пошуку метильних груп та епігенетичної терапії.

Ключові слова: епігенетика, канцерогенез, метилювання, посттрансляційна модифікація гістонів, ремоделювання хроматину.

Вступ

Онкологічні захворювання складають другу за значенням причину смертності населення. За даними

ВООЗ в світі більше 57,2 млн. хворих на онкологічні захворювання. Найбільш актуальна епігеномна гіпоте-

за про те, що активність генів регулюється зовнішнім впливом, наразі знаходить підтвердження в багатьох експериментах [Шикеева та ін., 2013]. Аналізуючи результати цих досліджень стає очевидним, що живий організм не є цілковито залежним від геному. Дослідження епігеномної регуляції генів дозволяє більш широко впливати на механізми керування ними. Розкривши механізми активації онкогенів та пригнічення генів супресорів пухлинного росту, значно розширюється спектр діагностики та лікування онкозахворювань.

Термін "епігенетика" (грец. "???" - над, вище, зовнішній) був запропонований Карлом Ханн Уоддінгтоном ще в 1947 р. Наразі її розглядають, як науку про спадкові властивості організмів, які не пов'язані зі зміною нуклеотидної послідовності ДНК, і які не прямо, а опосередковано закодовані в геномі.

Молекулярні механізми онтогенезу є однаковими для трансформації, промоції та прогресії. Вони поділяються на мутаційні, які змінюють структуру геному, та епігеномні, які змінюють активність генів без зміни їх структури. Епігеномні механізми включають вплив вірусних онкогенів та їх онкобілків, гормонів, фенолів, жовчних кислот, імунодепресантів, тощо. Ці механізми можуть сприяти активізації поділу вже малігнізованих клітин.

Найбільш чітко епігенетична етіологія продемонстрована для злоякісних новоутворень, але варто зауважити, що до виникнення злоякісних новоутворень приводять генетичні та епігенетичні зміни в клітинах, а також взаємодія змінених клітин з оточуючими стромальними компонентами (мікрооточенням хазяїна). Багато речовин мають властивості епігенетичних канцерогенів: вони приводять до збільшення частоти виникнення пухлин, не проявляючи при цьому мутагенного ефекту (наприклад, диетилstilбестрола арсеніт, гексахлорбензол, сполуки нікелю).

Припускають, що епімутації виникають в 100 разів частіше, ніж генетичні мутації. Вони можуть виникати як випадково, так і специфічним чином у відповідь на зміни середовища. Відхилення від нормального епігенетичного профілю виявлені при злоякісних новоутвореннях різних локалізацій [Вайсерман, 2011].

Варто приділити увагу ролі екзо- та ендогенних факторів в розвитку онкопатологій. Досліди, проведені на мігрантах, показали, що розповсюдженість рака збільшується в результаті міграції, що передбачає вагомий вклад зміни оточуючих умов середовища в розвиток цього захворювання [Hemminki et al., 2006].

В основі епігенетичних змін виділяють три механізми, які взаємно підсилюють один одного, а саме зміни в метилюванні ДНК, посттрансляційні модифікації гістонів і ремоделювання хроматину, некодуєча білок експресія РНК (мікро-РНК і малі інтерферуючі РНК) [Елліс, 2010; Esteller, 2007; Vence, 2014; Taylor, 2014].

Доведено, що розвиток онкопатології може бути зупинено при зміні метилювання певних генетичних сайтів в ракових клітинах [Cadioux et al., 2009; Schulz et

al., 2009; Ehrlich, 2010; Wilson et al., 2010].

Метилювання ДНК - це модифікація молекули ДНК без зміни її нуклеотидної послідовності, що є основним механізмом епігенетики. Воно полягає в приєднанні метильної групи до С-5 або N-4 позицій цитозину або N-6 позиції аденіну. Метилювання впливає на рівень транскрипції, і тому є частиною регулювання експресії генів. Інформація про метилювання може успадковуватися із поділом клітини, і таким чином може розглядатися як частина епігенетичної складової геному.

У людини за процес метилювання ДНК відповідають три ферменти - ДНК-метилтрансферази 1, 3а і 3b (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b). DNMT3a і DNMT3b - de novo метилтрансферази, що здійснюють формування картини метилювання ДНК на ранніх стадіях, DNMT1 - підтримує метилювання ДНК на пізніших стадіях і відповідає за приєднання метильної групи на комплементарному ланцюжку при реплікації ДНК дочірньої клітини [Вайсерман, 2011].

Особливістю епігенетичних процесів, що виникають в ракових клітинах, є те, що поряд з глобальним диметилюванням ДНК (яке зазвичай пов'язують з хромосомною нестабільністю) в них одночасно виникає гіперметилювання певних промоторів генів супресорів пухлинного росту [Esteller, 2007]. Крім цього, ці зміни в метилюванні ДНК асоційовані з модифікацією гістонів. Наприклад, рівень триметилювання лізинів H4 гістона в положенні 20 (K20, H4), що здійснюється в клітині в процесі диференціювання і збільшується як з віком, так і при різних патологіях, в ракових клітинах зазвичай знижений. Збільшення рівня метилювання генів супресорів пухлинного росту в ракових тканинах в співвідношенні з нераковими досягає 100 відсотків [Вайсерман, 2011].

Характерною ознакою пухлинних і трансформованих *in vitro* клітин є порушення балансу метилювання ДНК. Дисбаланс виражається в тому, що в одному типі пухлинних клітин спостерігається аберрантне гіперметилювання промоторних зон генів, включених в канцерогенез, і зниження рівня метилювання іншої частини геному [Зарідзе, 2004].

Науковці дійшли висновку, що порушення метилювання ДНК - вірний шлях до розвитку онкопатологій, а відомості про характер метилювання генів використовується як рання діагностична ознака розвитку пухлин. Підтвердженням цього є дослід Л. Пуар'є з Національного токсикологічного центру США. В своїх дослідях він виключив з раціону амінокислоту метіонін (джерело метильних груп) і виявив, що у всіх піддослідних щурів через два тижні незворотно розвинувся рак печінки. Але пухлинний процес у печінці розвивається і в тому випадку, коли у трансгенних мишей активований ген людської ДНК - метилази, що призводить до суперметилювання геному [Ванюшин, 2004].

Метилювання ДНК відіграє важливу роль в модуляції структури хроматину, регуляції і стабільності геному, так

як воно захищає ДНК від деградації нуклеазами, що є дуже важливим для нормального розвитку і функціонування. В нормі метилювання ДНК промотує дуже конденсовану структуру хроматину шляхом збільшення ДНК-організуючих білків. Гіпометилювання може привести до активації онкогену. В пухлинних клітинах може викликати деконденсацію хроматина і хромосомні аберації.

Характерною ознакою злякано трансформованих клітин є дисбаланс метилювання ДНК, який виражається в тому, що в одному типі пухлинних клітин спостерігається аберантне гіперметилювання промоторних зон генів-супресорів, залучених в канцерогенез, і зниження рівня метилювання іншої частини генома. Зміни в метилюванні ДНК можуть бути індикатором канцерогенного ризику, що є свідченням про несприятливий прогноз для хворого [Чехун, 2012].

Посттрансляційні модифікації гістонів включають великий ряд варіацій в епігенетичній регуляції, охоплюють більше 50 відомих сайтів модифікації. Гістони підлягають декільком формам модифікації, включаючи ацетилювання, метилювання, фосфорилування. При взаємодії комбінації цих модифікацій створюють "гістоновий код". Метилювання, ацетилювання чи фосфорилування в незалежних сайтах можуть працювати в tandem з іншими модифікаціями [Елліс, 2010].

Інгібітори діацетилази гістонів (HDAC) дуже важливі у розробці нових і менш токсичних протиракових препаратів. Вони блокують діацетилази, які відповідають за діацетилювання гістонів і, таким чином, можуть модулювати експресію гена [Чехун та ін., 2012].

При багатьох формах раку виникає дерегуляція модифікації хроматина. Деякі ензими, що модифікують гістони, наприклад, білок EZH2 групи PcG і білок MLL групи trxG - стають онкогенними і діють, порушуючи епігенетичну ідентичність клітини, в результаті виникає або транскрипційний сайленсинг, або активація "невідповідних генів" [Колесник та ін., 2013].

В ряді досліджень показано, що рівень експресії таких маркерів модифікації гістонів як моноацетилюваного K16 H4 і ацетилюваного K9 H3, асоційованих з гістоновою діацетилазою SIRT1, змінюється в процесі канцерогенезу. Спотворення регуляції SIRT1 продемонстровано при карциномі легень, лімфомі і саркомі м'яких тканин мишей, а також раку легень, простати і лейкемії людей. Продемонстровано, що зниження ацетилювання K9 H3 асоційовано зі збільшенням ризику рецидиву раку простати. Ракові клітини мають знижений рівень ацетилювання K16 H4 [Karooor Vazirani et al., 2008]. Припускають, що зниження ацетилювання K16 H5 при раку може бути регульовано K16 H4 специфічною гістоацетильтрансферазою hMOF [Pfister et al., 2008]. В наш час взаємозв'язок між підвищеною активністю SIRT1 при раку і її зниженою активністю при старінні вивчена недостатньо.

При дослідженні членів сімей з чітко встановленою

сімейною схильністю до розвитку пухлинного процесу, в їх статевих клітинах були ідентифіковані епімутації в генах, що відповідають за репарацію помилково спарених нуклеотидів MLH1 і MSH2 [Chan et al., 2006]. Незалежно від того, відображають ці епімутації істинне трансгенераційне генетичне успадкування, вони можуть індукувати карциногенез тим же чином, що і генетичні мутації в аналогічних локусах. Було показано, що близько половина генів супресорів пухлин, які обумовлюють випадки сімейного рака, при спорадичних формах рака також демонструють епігенетичну репресію.

Мікро-РНК - це клас малих інтерферуючих РНК, які не кодують білок. В посттрансляційній регуляції відіграють роль негативних регуляторів експресії. Мутації мікро-РНК можуть функціонувати і як пухлинні супресори, і як онкогени. Таким чином, дослідження мікро-РНК може бути практично корисним для діагностики та у виборі напрямку лікування онкопатології. Аналогічно з кодуючими генами мікро-РНК володіє також тканинною специфічністю, певним часом експресії в ході диференціації. Роль впливу некодуючих РНК на транскрипційну активність досліджено не достатньо [Чехун, 2013].

На щастя, клітини можуть регулювати цей епігенетичний сигнал. Метилювання у тварин контролюється гідрокортизоном та антиоксидантами. Високоочищені дексаметазон-рецепторні комплекси з печінки щурів специфічно зв'язуються з GC -збагаченими ділянками ДНК. Це підтверджує те, що в ДНК містяться особливі сайти зв'язування гормон - рецепторних комплексів [Ванюшин, 2004].

Для виявлення змін, які виникають в генах при їх метилюванні використовують бісульфітне секвенування. Бісульфітне секвенування - загальна назва групи методів, спрямованих на вивчення патерну метилювання ДНК за допомогою обробки її бісульфітом. Бісульфіт змінює послідовність ДНК в залежності від її патерну метилювання, і після його впливу можна встановити, які CpG-динуклеотид були метильовані, порівнявши змінену послідовність з вихідною. Після бісульфітної конверсії геномна ДНК ампліфікують за допомогою полімеразної ланцюгової реакції яка не розрізняє метильовані і неметильовані послідовності.

Надалі застосовують такі методи: 1) пряме секвенування; 2) піросеквенування; 3) чутливий до метилювання аналіз одноланцюгових конформацій; 4) методи високочутливого плавлення; 5) чутливий до метилювання метод одонуклеотидного розширення праймера; 6) розщеплення, специфічне до основи; 7) методи, засновані на мікрочіпах; 8) метильовано-специфічна ПЛР (MSP).

Одним з методів, заснованих на ПЛР в реальному часі є "MethyLight", де флуоресцентний зонд, який може зв'язуватися тільки з метильованою ДНК, використовується для виявлення патернів метилювання. Таким чином, аномальний патерн метилювання можна легко визначити. Даний підхід можна застосовувати до суміші

клітин, таких біологічних рідин як плазма крові, сеча, мокрота.

Суть так званої SMRT-технології (SMRT sequencing) в наступному: в ході визначення послідовності фермент ДНК-полімераза вибудовує копію досліджуваної ланцюга ДНК з нуклеотидів, що знаходяться в реакційній суміші. До них приєднані флуоресцентні маркери. Кожен з чотирьох нуклеотидів, що входять до складу ДНК (відомий усім "тетраграмматон" аденін-цитозин-гуанін-тимін), світиться власним унікальним кольором, тому для фахівців не складе особливих труднощів визначити за допомогою спеціального сканера послідовність новоствореної нитки ДНК.

Наявність метильованих нуклеотидів в SMRT-методі розпізнають по зміні часу наступного спалаху - це означає, що фермент включив у ланцюг черговий нуклеотид. Нова технологія дозволяє дуже швидко визначити місцезнаходження метильної групи. Але SMRT-технологія не дозволяє визначити наявність метилювання на відрізках ДНК великої довжини - найкраще вона працює для фрагментів довжиною в тисячу нуклеотидів або менше.

Спадкова інактивація генів, що має відношення до раку, за допомогою зміненого метилювання ДНК і модифікації хроматину привела до усвідомлення того, що сайленсований хроматин може представляти собою життєздатну мішень для терапії. Таким чином, був розроблений новий терапевтичний підхід під назвою "епігенетична терапія", при якому лікарські препарати, що здатні модифікувати хроматин чи патерни метилювання ДНК, що використовуються або самостійно, або в комбінації, щоб підвищити терапевтичний результат [Елліс та ін., 2010].

Більш нові сполуки, такі як субероіланлідгідроксимова кислота (SAHA) і депсипептид, є більш специфічними інгібіторами гістонових деацетилаз і показують хороші клінічні результати. Клінічні дослідження показують, що інгібітори деацетилаз гістонів можуть спровокувати регресію пухлини [Esteller, 2008].

Епігенетична комбінована терапія може відновити активність гена-супресора на пізній стадії раку легень. Центром Johns Hopkins Kimmel (США) було проведено клінічне дослідження, в якому лікування хворих проводилося за допомогою двох препаратів "Азацидин" та "Ентіностат". Механізм дії цих препаратів полягає в на-

ступному: "Азацидин" видаляє метильні групи з генів, а "Ентіностат" - гальмує деацетилювання гістонів. Все це сприяє пригніченню активності гена, який сприяє зростанню ракових клітин. Епігенетична терапія посилила ефект лікування хіміотерапії і зробила пухлини більш чутливими до стандартних методів лікування [Ho AS, Turcan, 2013; Taylor, 2014].

Розробка мішеней для лікарських агентів з метою пригнічення функції ефекторних ензимів, модифікуючи хроматин, відкрила нові горизонти для лікування раку.

Розроблено новий метод лікування раку, який регулюючи експресію генів допоміг кільком пацієнтам із злостью новими новоутвореннями крові за попередніх клінічних випробувань, фармацевтичною компанією Onco Ethix. В Американській асоціації з дослідження раку (AACR) на щорічній зустрічі в Сан-Дієго, штат Каліфорнія, Лозанна, швейцарська фірма представила неопубліковані дані з фази клінічних випробувань препарату "ОТХ015" малих інгібіторів молекули Vet-bromodomain білків BRD2, BRD3 і BRD4, які допомагають регулювати експресію генів. Сім з 38 пацієнтів отримали позитивну динаміку у лікуванні онкопатології [Dawson, 2012; Vence, 2014].

Хоча метод епігенетичної терапії має хорошу теоретичну базу, існує проблема відсутності в специфічності дії по відношенню до деяких агентів. Наприклад, аналоги нуклеозидів є неспецифічними інгібіторами ДНК-метилтрансфераз і інгібують метилювання ДНК в усьому геномі. Тому існує можливість надмірної реактивності генів в результаті такої терапії. Також, існує декілька додаткових модифікацій хроматину, крім деацетилювання, такі як метилювання ключових амінокислотних гістонів, які потенційно можуть бути мішенями для терапії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, епігенетика, на сучасному етапі її розвитку, є фундаментальною дисципліною у вивченні причин виникнення онкологічних захворювань. Її бурхливий розвиток в останні десятиріччя привів не тільки до кращого розуміння етіології та патогенезу раку, а й до появи нових неінвазивних методів діагностики, створення принципово нових методів лікування. Та тим не менш, не всі секрети епігенетики та її взаємодії власне з генетикою розкриті.

Список літератури

- Вайсерман А. М. Эпигенетическая эпидемиология возрастзависимых заболеваний / А. М. Вайсерман, В. П. Войтенко, Л. В. Мехова // Онтогенез. - 2011. - Т 42, № 1. - С. 2-7.
- Ванюшин Б. Ф. Материализация эпигенетики, или небольшие изменения с большими последствиями / Б. Ф. Ванюшин // Химия и жизнь. - 2004. - № 2. - С. 34 - 36.
- Зарідзе Д. Г. Канцерогенез / Д. Г. Зарідзе. - М.: Медицина, 2004. - 202 с.
- Колесник А.П. Прогностическое значение онкомаркеров Cyfra 21?1 и РЭА у больных раком легкого / А.П. Колесник, Л.И. Аливапова, А.В. Каджоян // Онкология. - 2013. - Т. 15, № 2. - С. 158 - 160.
- Чехун В. Ф. Эпигенетика рака / В. Ф. Чехун // Онкология. - 2008. - Т 10, № 3. - С. 301 - 302.
- Чехун В.Ф. Гетерогенность опухоли - динамичное состояние / В.Ф. Чехун, С.Д. Шербан, З.Д. Савцова // Онкология. - 2012. - Т 14, № 1. - С. 6 - 9.
- Чехун В. Ф. От системной биологии рака до методологии персонализированного лечения / В.Ф. Чехун // Онкология. - 2012. - Т 14, № 2. - С. 85-88.
- Епігенетичні зміни при недрібноклітинному раку легень / А. А. Шикеева, Т.

- V. Кекеєва, Л. Е. Завалишина [та ін.] // Онкологія. Журнал ім. П. А. Герцена. - 2013. - № 5. - С. 20-21, 24.
- Шикеева А. А. Молекулярно - генетичні зміни при недрібноклітинному раку легені: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 03.02.07 "Генетика", 14.01.12 "Онкологія" / А. А. Шикеева. - Москва, 2014. - 24 с.
- Эллис С. Д. Эпигенетика / С. Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг - М.: Техносфера, 2010. - 496 с.
- Dawson M. Targeting Epigenetic Readers in Cancer / M. Dawson, T. Kouzarides, B. Huntly. N // Engl J Med. - 2012. - Vol. 367. - P. 647-657.
- Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone modification maps / Esteller M // Nat. Rev. Genet. - 2007. - Vol. 8. - P. 286-298.
- Genomewide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methyl-ene-tetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation / Cadieux B., Ching T.T., VandenBerg S.R. [et al.] // Cancer Res. - 2006. - Vol. 66. - P. 8469-8476.
- Hemminki K. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease / K. Hemminki, J. Lorenzo Bermejo, A. Forsti // Nat. Rev. Genet. - 2006. - Vol. 7. - P. 958-965.
- Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer / Chan T.L., Yuen S.T., Kong C.K. [et al.] // Nat. Genet. - 2006. - Vol. 38. - P. 1178-1183.
- Ho A.S. Epigenetic therapy: use of agents targeting deacetylation and methylation in cancer management / A.S. Ho, S. Turcan, T.A. Chan // OncoTargets and Therapy. 2013. - Vol. 6. - P. 223-232
- Role of hMOF dependent histone H4 lysine 16 acetylation in the maintenance of TMS1/ASC gene activity / [Kapoor Vazirani P., Kagey J.D., Powell D.R., Vertino P.M.] // Cancer Res. - 2008. - Vol. 68. - P. 6810-6821.
- Schulz W.A. Methylation of endogenous human retroelements in health and disease / W.A. Schulz, C. Steinhoff, A.R. Flori // Curr. Top Microbiol. Immunol. - 2006. - Vol. 310. - P. 211-250.
- Stefansson O. CARM1 and BAF155: an example of how chromatin remodeling factors can be relocalized and contribute to cancer / O. Stefansson, M. Esteller / Breast Cancer Research. - 2014. - Vol. 16. - p. 307.
- Taylor P. Epigenetic Changes Can Cause Cancer / P. Taylor // Journal of Clinical Investigation. - 2014. - P. 34-37.
- The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma / Rea S., Taipale M. [et al.] // Int. J. Cancer. - 2008. - Vol. 122. - P. 1207-1213.

Пилипонова В.В., Лях Ю.М.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМ ЭПИГЕНОМНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Резюме. В статье раскрыты основные направления в развитии учения о механизмах эпигеномного канцерогенеза. Доказано, что активность генов может контролироваться внешним воздействием. Раскрыта суть эпигеномной регуляции генов, активации онкогенов, взаимосвязь между уровнем метилирования и ходом онкологического процесса, а также приведена краткая характеристика основных методов поиска метильных групп и эпигенетической терапии.

Ключевые слова: эпигенетика, канцерогенез, метилирование, посттрансляционная модификация гистонов, ремоделирование хроматина.

Pulyponova V.V., Lyah Yu.M.

CURRENT CONCEPTS OF MECHANISM OF EPIGENOMIC CARCINOGENESIS

Summary. The article revealed the main directions in the development of the doctrine of the mechanisms of epigenetic carcinogenesis. It is proved that the activity of genes may be controlled by an external influence. The essence epigenetic gene regulation, activation of oncogenes, the relationship between the level of methylation and course of cancer and shows a brief description of the main methods of search methyl groups and epigenetic therapy.

Key words: epigenetics, carcinogenesis, methylation, histone post-translational modification, chromatin remodeling.

Стаття надійшла до редакції 02.02.2015 р.

Пилипонова Вікторія Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 351-72-52

Лях Юлія Михайлівна - студентка III курсу медичного факультету Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 050 837-96-39

© Закалата Т.Р.

УДК: 616.314.21-007.271-053-08;616.716.1

Закалата Т.Р.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56 м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ТРАНСВЕРЗАЛЬНИХ АНОМАЛІЙ ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Поширеність даної патології серед населення за закордонними і вітчизняними джерелами було відмічено у 76,6%. Провідним симптомом якої є невідповідність змикання зубних рядів в горизонтальній площині. Ці порушення призводять до неправильного оклюзійного контакту, змінюють концентрацію тиску на кісткову тканину у молодому віці та призво-

дять до порушень форми зубних дуг і конфігурації обличчя в цілому. Перераховані вище функціональні та морфологічні порушення вказують на необхідність ретельного вивчення питань етіології та патогенезу. Незважаючи на позитивні результати розширення верхньої щелепи при застосуванні різних апаратів відмічаються небажані побічні ефекти, зумовлені використанням надто великих ортодонтичних сил. Таким чином, низка окреслених питань потребує подальшого ретельного вивчення.

Ключові слова: звуження верхньої щелепи, серединно-піднебінний шов, пластиночний апарат з гвинтом.

Вступ

В лікуванні трансверзальних аномалій прикусу велике значення відіграє знання та розуміння етіології і патогенезу даної патології. За даними вітчизняних та закордонних авторів етіологічні фактори, які сприяють розвитку трансверзальних аномалій прикусу розділяються на ендегенні та екзогенні. До ендегенних факторів належать, головним чином, патологія ендокринної системи та генетична зумовленість [Персін, 1990].

Дитина успадковує кількість і розміри зубів, форму та розміри черепа і його кісток, може успадковуватись також вид порушення змикання зубних рядів [Маїлян, 1997; Dempsey, Martin, 1996; Kalpins, Bougasil, 1984].

Порушення функції ендокринних залоз призводить до певних змін у розвитку зубощелепної системи. При гіпотиреозі відбувається затримка розвитку щелеп, їх остеопороз та деформація, порушуються строки прорізування зубів. При гіпертиреозі затримується сагітальний ріст щелеп, порушується функціонування м'язів лицевої області [Хорошилкіна та ін., 1987; Dempsey, Martin, 1996].

Екзогенні фактори в свою чергу поділяються на пренатальні та постнатальні. Серед пренатальних факторів найбільший вплив має несприятливе екологічне середовище, тобто недостатній вміст фтору в питній воді, високий радіоактивний фон. Пренатальні фактори включають неправильне розташування плоду, багатоводдя, внутрішньоутробне інфікування [Окушко, 1975].

Значну роль в період першого року життя дитини в правильному формуванні жувального апарату відіграє вид вигодовування. Оскільки при штучному вигодовуванні механізм смоктання відрізняється від такого при природньому вигодовуванні: у немовляти, головним чином, функціонують щічні м'язи та корінь язика і в результаті дії адаптаційних механізмів жувальні та м'язи язика і відповідні нервові волокна не диференціюються.

Шкідливі звички відіграють несприятливу роль у розвитку щелепних кісток. При пролонгованій функції смоктання розвивається м'язовий дисбаланс: поверхнева частина жувального м'яза перерозтягнена, задні пучки скроневого м'яза знаходяться в гіпертонусі, латеральний крилоподібний м'яз перенапружений. Необхідно відзначити при смоктанні і пряму механічну деформуєчу дію предметів на зубні ряди [Персін 1990; Хорошилкіна та ін., 1987].

У дітей зі звичним ротовим диханням спостерігається висунуте вперед, щодо вертикалі хребетного стовпа, положення голови, порушення постави. Фізіологічно правильне положення нижньої щелепи у таких дітей

порушене, внаслідок інстинктивного збереження рівноваги, а це в свою чергу призводить до перенапруження структур СНЦС, що, можливо, з часом може призвести до його дисфункції та зміни просторового положення елементів суглоба.

Необхідно відзначити, що при трансверзальних аномаліях оклюзії пережовування їжі здійснюється переважно на стороні з найбільшою площею ефективних оклюзійних контактів, що призводить до виникнення функціонально - м'язевих асиметрій. Даний факт має особливе значення в зростаючому організмі, оскільки несиметрична активність жувальних м'язів, неоднакова сила накушування сприяє нерівномірному розвитку лицевого скелета і появі асиметрії обличчя [Володкін, 1962; Володкін, 1965].

Порушення функції ковтання є важливим етіологічним фактором трансверзальних аномалій оклюзії. В міру прорізування молочних зубів відбувається перебудова типу ковтання з інфантильного на соматичний. Подібні міофункціональні порушення призводять до уповільнення росту нижньої щелепи в сагітальному і трансверзальних напрямках, створюючи умови для дефіциту місця в зубному ряду.

Таким чином, шкідливі звички і функціональні порушення сприяють уповільненню росту альвеолярного відростка і щелеп, посилюючи філогенетично обумовлену дисгармонію мезіодистальних розмірів коронок постійних зубів і щелеп.

Первинна адентія, ретенція постійних зубів призводить до вкорочення довжини зубної дуги, появи дефіциту місця в зубному ряду; неправильної артикуляційної установки зубів-антагоністів в трансверзальній площині.

Несприятливий перебіг анте- і постнатального періодів розвитку дитини, наслідки ускладненого карієсу призводять до неправильного положення зачатка постійного зуба в щелепній кістці і розташування зуба в дузі після прорізування є аномальним у такому випадку [Шарова, Рогожинов, 1991].

Наявність надкомплектних, "гігантських" зубів несприятливо позначається на правильній артикуляційній установці комплектних зубів [Маїлян, 1997].

Затримка зміни зубів, наявність хронічного запального процесу в області коренів тимчасових зубів та пов'язане з цим порушення термінів резорбції коренів так само створюють умови для неправильного прорізування постійних зубів у трансверзальному напрямку [Хорошилкіна та ін., 1987].

Відсутність мезіальної сходинок W. Zielinsky, трем і

діастем в період зношування молочного прикусу є несприятливою прогностичною ознакою для правильного встановлення в зубному ряду постійних зубів [Ільїна-Маркосян 1961].

При зубоальвеолярних формах, внаслідок компенсаторних можливостей тканин пародонту та жувальних м'язів, функціональні порушення в суглобах виникають не завжди [Дубивко, Коваленко, 1963].

За даними вітчизняних і закордонних вчених зубощелепні аномалії (ЗЩА) діагностуються у 50-70% дітей і дорослих [Персін, 1990]. В структурі ЗЩА в цілому значне місце посідають трансверзальні аномалії, до яких належать всі види звуження та розширення щелеп, скупченість зубів та різновиди перехресного прикусу. У вітчизняній та іноземній літературі містяться дуже суперечливі відомості щодо розповсюдження цієї патології: наводяться показники від 3 до 74,6% [Дхуаї Хатем Бен, Руденко, 2003]. Такі розбіжності у даних пояснюються різними підходами до діагностики трансверзальних аномалій: так, деякі дослідники [Куліш, 2000] враховували тільки перехресний прикус, в той час як інші автори, які досліджували усі відхилення в трансверзальній площині, в тому числі в поєднанні з іншими видами аномалій, доповідали про значно вищу їх частоту [Дхуаї Хатем Бен, Руденко, 2003]. За даними М.М. Руденко, було обстежено 346 осіб, що звернулися за ортодонтичною допомогою, у віці 7-14 років трансверзальні аномалії зубних рядів і прикусу частіше зустрічались у дівчат (68,1%), ніж у хлопців (31,8%). В постійному прикусі у дівчат частота трансверзальних аномалій з віком знижувалась до 47,8%, а у хлопців - зростала до 53,1%.

В структурі трансверзальних аномалій у дітей і дорослих переважали випадки звуження верхньої щелепи (54,8%), тісне положення (скупченість) зубів (44,7%) і різновиди косоного прикусу (21,1%). Із зростанням віку обстежених відмічалось зменшення випадків звуження верхньої щелепи (з 59,0% у дітей до 50,0% у дорослих) і збільшення при цьому майже вдвічі, тісного положення зубів (26,3% і 65,3% відповідно), що свідчить про перехід аномалії в більш тяжкі її форми та відсутність тенденції до саморегуляції. Частота виявлення косоного прикусу з віком практично не змінюється (на 0,5%), що також свідчить про відсутність саморегуляції.

Звуження верхньої щелепи майже у половини пацієнтів (42,8%) поєднуються з іншими видами зубощелепних аномалій, серед яких найчастіше зустрічались дистальний прикус (у 36,5%), глибокий прикус (у 13,4%), аномалії положення зубів (у 29,3%). Значно меншим був відсоток виявлення аномалій кількості зубів (4,8%), мезіального (6,7%) і відкритого (5,2%) прикусу.

Трансверзальні аномалії прикусу найчастіше не мають тенденції до нормалізації з віком. Так, М. Легович зі співавторами, 2001 вивчали динаміку ортодонтичних аномалій в період від молочного до постійного прику-

су. Вперше діти обстежувались в віці 4,5 - 5 років, згодом - тим самим ортодонтом в віці 12,5 - 13,5 років. За минулий час не проводилось ортодонтичного лікування. У 16,3% дітей спостерігалась нормалізація прикусу. Протягом вказаного часу, знизилась поширеність аномалій прикусу II класу 1 підкласу, ранньої втрати зубів та відкритого прикусу, а частота аномалій прикусу II класу 2 підкласу та скупченості зубів збільшилась. Таким чином, за період від молочного до постійного прикусу змінилось 63,4% встановлених діагноз.

Циж А.В. зі співавторами обстежили 1302 дітей та підлітків. Результати дослідження показали, що розповсюдженість зубощелепних аномалій та деформацій становить 72,8% (948 осіб), поширеність перехресного прикусу складає 9,67% (126 осіб) серед всіх зубощелепних аномалій та деформацій. З віком розповсюдженість перехресного прикусу має тенденцію до деякого збільшення. Так у віці 6-8 років поширеність перехресного прикусу становить 9,8%, у віці 9-12 років вона зростає до 9,67%, а в 13-17 років досягає 10,2%. Зростання розповсюдженості перехресного прикусу з віком, свідчить про відсутність саморегуляції цієї аномалії, що узгоджується з даними літератури.

Виходячи з цього, актуальними є питання як своєчасної та точної діагностики трансверзальних аномалій та прогнозу їх подальшого розвитку у кожного конкретного пацієнта, так і проблеми вибору адекватного лікування з урахуванням віку пацієнта.

При обстеженні ортодонтичних пацієнтів використовують основні та додаткові методи обстеження. Клінічне обстеження є провідним при постановці ортодонтичного діагнозу. Воно включає статичне і динамічне дослідження [Хорошилкіна та ін., 1987].

Статичне складається з заповнення паспортної частини історії хвороби. Порівняння паспортного віку з соматичним зубним і кістковим віком необхідне для з'ясування відхилень в рості і формуванні зубощелепної системи людини. Фіксують скарги, анамнез життя і захворювання пацієнта. Уточнюють стан здоров'я матері в період вагітності.

Безумовно, стан здоров'я дитини в перший рік життя має суттєве значення для діагностики аномалій оклюзії. За такими ознаками, як вид вигодовування, терміни прорізування молочних зубів судять про загальний розвиток [Калвеліс, 1954; Dempsey, Martin, 1996].

З'ясовують, які операції переніс пацієнт (у тому числі аденомотомію, тонзилектомію, стоматологічні втручання), як вони позначилися на рості щелепних кісток, тип дихання.

Уточнюють наявність шкідливих звичок (смоктання губ, пальця, шкiк, язика, різних предметів, їх прикушування), чи є парафункції жувальних м'язів, наприклад, бруксизм, чи звертався раніше пацієнт за ортодонтичною допомогою, який був результат проведеного лікування [Окушко, 1975].

Огляд включає загальне обстеження, а також вив-

чення будови обличчя, обстеження порожнини рота, зубів, зубних рядів, щелепних кісток, виявлення функціональних порушень. При поєднанні порушень оклюзії в двох або трьох площинах також фіксуються ознаки, характерні для аномалій оклюзії у вертикальній і сагітальних площинах [Дистель, Сунцов, 2001].

Огляд порожнини рота і ротоглотки передбачає послідовне вивчення твердих тканин зубів і м'яких тканин ротової порожнини. Нерідко виявляється розбіжність середньої лінії між верхніми і нижніми центральними миріжцями при нейтральному, діагональному і асиметричному співвідношенні зубів у бічних відділах. У деяких випадках при огляді виявляються тріси і діастеми.

При обстеженні оцінюють змикання зубних рядів у трьох взаємоперпендикулярних площинах.

Динамічне дослідження включає застосування тестів і клінічних та функціональних проб. Виявляються порушення у вигляді парафункцій м'язів язика, підборіддя, гіпертонусу верхньої та нижньої губ, дисфункції СНЩС.

Для дослідження СНЩС використовують метод пальпаторної відкрити і закрити рот. Вивчають екскурсію суглобових При анкілозі СНЩС рухи нижньої щелепи змінюються, внаслідок морфологічних змін. У цьому випадку діагностується морфологічний різновид зміщення.

Далі досліджуються функції зубощелепної системи: дихання, ковтання, жування і мови. Дихання і ковтання в нормі здійснюються під впливом корелюючих механізмів. Функції контролю над ними здійснюють вентиля-м'язові бар'єри. Вентиль №1 і №2 - наявність правильних контактів між губами, здійснює контроль над процесом дихання і ковтання. Вентиль №3 - взаємодія м'язів кореня язика і м'якого піднебіння, контролює положення язика [Хорошилкіна та ін., 1987]. Посилена напруга щічних м'язів сприяє звуженню верхньої щелепи, що, призводить до невідповідності змикання зубних рядів у трансверзальному напрямку. Тверде піднебіння набуває готичної форми, об'єм порожнини носа зменшується [Дистель, Сунцов, 2001].

За наявності шкідливої звички смоктання нижньої губи верхні різці відхиляються вестибулярно, нижні - орально, посилюється незмикання губ. Звичка прикусування нижньої губи стає необхідною, так як дитина може дихати тільки через напіввідкритий рот.

У більшості пацієнтів під час ковтання виявляється напруження мимічної мускулатури, подвійний контур підборіддя. Цей факт несприятливо позначається на розвитку альвеолярного відростка, а також на положенні нижньої щелепи.

На діагностичних моделях уточнюють вид прикусу, глибину різцевого перекриття, характер змикання піднебінних і язичних горбиків

При дослідженні КДМ в ряді випадків визначається дисгармонія розмірів верхніх і нижніх різців.

Вимірювання співвідношення сегментів зубних дуг (за Gerlach) дозволяє: овизначити індивідуальні

відмінності розмірів сегментів зубних рядів; овстановити їх пропорційність; одиференціювати тісне положення зубів, укорочення зубного ряду, або мезіального зміщення бічної групи зубів по дузі. При трансверзальних аномаліях оклюзії відзначається порушення пропорційності передніх і бічних сегментів, а також асиметрія бічних сегментів на одній щелепі і між щелепами.

Проведення симетроскопії зубних рядів у пацієнтів цієї групи виявляє невідповідність довжин перпендикулярів, опущених з ідентичних вимірювальних точок на середину площину моделі, а також розбіжність осей перпендикулярів в сагітальній площині.

При дослідженні КДМ так само в ряді випадків визначається інконгруентність трикутників Fuss'a, розбіжність естетичного центру верхнього і нижнього зубних рядів, порушення взаємовідношення коронок ікол і перших премоларів з поперечною шовнососочковою лінією (по Schmuth), деформація сагітальної оклюзійної кривої Spee [Норкунайте, 1992]. Однак, особливості біометричних параметрів при зубоальвеолярних формах трансверзальних аномалій оклюзії в літературних джерелах не досить висвітлені.

Фотометрія є одним з додаткових методів діагностики зубощелепних аномалій. Клінічна цінність полягає в тому, що фотографії реалістичні, по них найбільш зручно відстежувати зміни лицевої композиції під час лікування, так само вони необхідні для проведення ряду кефалометричних вимірювань.

Існує близько 75 лінійних і 50 кутових параметрів, багато з яких повторюють один одного [Володкін, 1963; Nanda, 1991]. Однак, основною проблемою є отримання стандартизованих фотографій.

При лікуванні трансверзальних аномалій оклюзії використовують ортодонтичні, хірургічні, ортопедичні і змішані методи. Застосовують апаратний і безапаратний способи, апарати механічної (знімні і незнімні), функціонально - направляючої та комбінованої дії.

Основне завдання при лікуванні зубоальвеолярних форм трансверзальних аномалій оклюзії - усунення недостачі місця в зубній дузі. Вибір принципу обумовлений клінічною ситуацією, періодом прикусу і ступенем сформованості щелепно-лицевої системи. У період тимчасового прикусу широко використовують етіологічний і патогенетичний принципи лікування. У період зношування молочного прикусу необхідно контролювати стирання твердих тканин зубів, особливо ікол і молярів. В іншому випадку створюється блок рухів нижньої щелепи і недорозвинення її в бокових відділах [Персін, 1990; Калвеліс, 1994].

При передчасному видаленні молочних зубів необхідне своєчасне заміщення дефектів знімними протезами з метою профілактики порушень росту альвеолярних відростків, конвергенції та мезіального переміщення зубів, які обмежують дефект зубного ряду, по дузі. Санація порожнини рота, контроль за симет-

ричністю і послідовністю прорізування зубів, видалення надкомплектних зубів так само є важливими превентивними заходами [Дубивко, Коваленко, 1983; Норкунайте, 1992; Персін, 1990].

За наявності шкідливих звичок - смоктання пальців, губ, закушування щік, використовують вестибулярні і захисні пластинки. При міжзубному положенні язика - пластинки з заслоном для язика [Окушко, 1975]. При порушенні носового дихання рекомендується консультація ЛОР-спеціаліста, санація носоглотки, призначається дихальна гімнастика.

У період тимчасового прикусу широко застосовується міогімнастика. Особлива увага приділяється вправам, спрямованим на тренування колового м'язу рота, груп м'язів, що висуюють і піднімають нижню щелепу. У період змінного прикусу для нормалізації функцій і міотатичних рефлексів (починаючи з 6-7 років) рекомендується застосовувати преортодонтичні міофункціональні трейнери. Ці апарати ефективно нормалізують функції дихання і ковтання, і так само усувають шкідливі звички, які часто з'являються у дитини в психологічно непростий період, коли вона починає ходити до школи. Трейнер дозволяє "пасивно" виконувати необхідне м'язове тренування для нормалізації роботи м'язів тканин. Програма лікування за допомогою преортодонтичних трейнерів передбачає застосування гнучкого початкового і через 6-9 місяців більш пружного завершального трейнера. Однак, що двостороннє звуження верхнього зубного ряду, яке супроводжується зворотним перекриттям бічної групи зубів у трансверзальній площині, є протипоказом до застосування трейнера [Nanda, 1991; Alexander, 1997].

У разі діагностування абсолютної макродентії явно недорозвитку альвеолярних відростків щелеп застосовується метод серійного видалення зубів по Hotz.

Застосування регуляторів функцій Френкеля різних типів. Вестибулярні щити регулятори стимулюють ріст альвеолярних відростків в трансверзальному напрямку. Оскільки регулятор функцій Френкеля встановлює нижню щелепу в конструктивний прикус, відбувається перебудова міотатичних рефлексів, відновлення міодинамічної рівноваги та нормалізується співвідношення щелеп. У періоді змінного прикусу реалізується патогенетичний принцип лікування з обов'язковим усуненням етіологічних факторів. Для створення місця в зубній дузі і встановлення зубів-антагоністів в правильне положення в трансверзальному напрямку широко використовуються знімні апарати. Застосовують пластинки з гвинтом, оклюзійними накладками для рівномірного розширення верхнього зубного ряду, пластинки з вестибулярною дугою, накусочним майданчиком і оклюзійними накладками для одностороннього розширення зубних рядів, каповий апарат для нормалізації поперечних розмірів нижньої щелепи, пластинки з рукоподібними і протрагуючими відростками різної форми [Персін, 1990]. Так само можливе використання каркас-

но-пружинних ортодонтичних апаратів з аналогічними додатковими елементами [Маїлян, 1997].

У період пізнього змінного прикусу можлива фіксація незнімної ортодонтичної апаратури (дуга Енгля, еджуайз-техніка).

У період постійного прикусу застосовують різні методи. У ряді випадків проведення зубоальвеолярної компенсації вимагає видалення комплектних зубів [Норкунайте, 1992]. Застосування еджуайз техніки можливо з поєднанням застосування лицьової дуги з асиметричною тягою; дуги Гожгаріана, чотирьохпетельного піднебінного бюгеля для нормалізації положення зубів або їх груп і анкоражу опорних зубів [Alexander, 1997].

Багатьма авторами вказується необхідність усунення функціональних порушень, і визнаною схемою лікування є застосування спочатку апаратів функціональної дії, а потім техніки прямої дуги. Такий підхід не є абсолютно правильним. По-перше, під час ортодонтичного лікування незнімними апаратами, особливо на етапі нівелювання зубних рядів, спостерігається оклюзійна нестабільність, що сприяє закріпленню міофункціональних порушень. По-друге, регулювання міодинамічної рівноваги зменшує ризик виникнення рецидивів, зменшує тривалість періоду активного лікування. Ми вважаємо кращим паралельне використання апаратів функціонально-направляючої дії та механічно-діючих незнімних апаратів.

Незважаючи на те, що питання про діагностику зубоальвеолярних форм трансверзальних аномалій оклюзії досить повно висвітлене у літературі, відсутні дані про естетичні прояви даного виду аномалії оклюзії.

Ми підтримуємо точку зору авторів, що пропонують застосування апаратів функціонально-направляючої дії тільки в період розвитку щелепного скелету, але вважаємо за можливе паралельне застосування функціональної і механічно-діючої незнімної апаратури при лікуванні даного виду аномалії. Ортодонтичне розширення щелеп є часто вживаним методом лікування зубощелепних аномалій. Найчастіше розширення необхідне при звуженні або трансверзально недорозвиненій верхній щелепі [Водолацький, Христофорандо, 1990; Калвеліс, 1994]. В недорозвиненій щелепі утворюється недостатня місця для постійних зубів, що вторинно викликає прояви інших зубощелепних аномалій. На значний відсоток звужених щелеп вказує також Е.А. Девяткін 1981.

[Володкін, 1965; Володкін, 1963] зазначає, що звужені щелепи становлять 6,4%, вважає Н.Г. Снагіна (1966) - 63,2% від загального числа виявлених зубощелепних аномалій. Н. Деріхсвайлер (1953) у 90% дітей, що мали зубощелепні аномалії, відзначає здавлені в трансверзальній площині щелепи.

Переважно ортодонтичне розширення верхньої щелепи застосовується для усунення зубощелепних, найчастіше трансверзальних, аномалій [Водолацький, Христофорандо, 1990; Калвеліс, 1954]. Трансверзальні аномалії, пов'язані в більшості випадків з недорозви-

неною або звуженою верхньою щелепою. За численними літературними даними ортодонтичне розширення верхньої щелепи успішно застосовується при лікуванні звужених щелеп [Володкін, 1965; Дубивко, Коваленко, 1963; Ільїна-Маркосян, 1961] прогнатії, яка часто поєднується із звуженням верхньої щелепи, аномальному положенні верхніх різців і ікол, прогенії, яка пов'язана з недорозвиненням верхньої щелепи, глибокому прикусу [Шарова, Рогожинов, 1991].

Вище викладене дає нам деяке уявлення про частоту і значення практичного застосування розширення щелеп при лікуванні зубощелепних аномалій в ортодонтії.

Розширення верхньої щелепи проводиться механічними апаратами різної конструкції з різною силою дії.

За методом фіксації в порожнині рота апарати ортодонтичного розширення поділяються на: а) знімні розширюють апарати; б) незнімні розширюють апарати.

На переваги знімних ортодонтичних апаратів вказують Д.А. Калвеліс [1994], Г. Коркхауз (1958). Успішним видом розширюючих апаратів Д.А. Калвеліс [Водолацький, Христофорандо 1990; Калвеліс, 1994] вважає знімні пластинки з розсувним гвинтом або пружними петлями. Пластинки з пружними петлями також рекомендують застосовувати Зошук Щ.Н. Знімні розширюючі апарати мають деякі переваги в порівнянні з незнімними. Вони більш прості (за винятком деяких складних конструкцій), гігієнічні і зручні для користування і ремонту. Дозування сили дії цих апаратів при розширенні щелеп не представляє особливих труднощів.

При створенні незнімних розширюючих апаратів для активної частини використані пружні (еластичні) металеві дуги. У вигляді незнімного апарату Н. Деріхсвайлер (1953, 1955) для розширення верхньої щелепи застосовує звичайну знімну пластинку з гвинтом (типу Kingsley). Незнімні ортодонтичні апарати мають цілий ряд недоліків. Ці апарати складні за своєю конструкцією, негігієнічні, незручні для користування і ремонту. Деякі з них (особливо дуга Енгля) проявляють велику силу дії, що перевищує біологічний поріг захисних сил тканин пародонту. Дозування сили дії цих апаратів представляє значні труднощі. Дуга Енгля, на думку А.З. Амеліна (1958), володіючи великою силою дії, може пригнічувати ріст щелепних кісток і затримати процес різання зубів. На великі недоліки дуги Енгля вказує також Д.А. Калвеліс [Водолацький, Христофорандо 1990; Калвеліс, 1994].

В даний час застосовують наступні апарати для розширення верхньощелепної дуги: експандер для швидкого піднебінного розширення, квад-хелікс, чотирьохпетельний бюгель, е-дуга. Принцип дії цих апаратів залишається таким самим, але апарати стали досконалішими і не такими громіздкими в порожнині рота. Доктор Wick Alexander [Alexander, 1997] вважає, що успішне лікування трансверзальних невідповідностей вимагає достатнього язичного нахилу коренів на верхньо-

щелепних перших молярах. Такого нахилу можна досягти експандером для швидкого піднебінного розширення, повертаючи гвинт на чверть обороту кожні 24 години. Автор вважає, що якщо пацієнт дуже молодий (змінний прикус), гвинт слід розкручувати часто (один або два рази на день). Чим старше пацієнт, тим істотніша тенденція для більшої щічної інклинації верхніх бічних зубів, порівняно зі ступенем розкриття серединно-піднебінного шва.

Чотирьохпетельний бюгель (ЧПБ) - піднебінний розширюючий апарат - є складовою частиною біопрогресивної терапії і застосовується в комплексі з незнімною технікою (брекет-системою). Описаний Р.М. Рікетсом (1980) чотирьохпетельний бюгель являє собою модифікацію піднебінного бюгеля Кофіна з чотирма додатковими петлями і використовується для розширення зубного ряду верхньої щелепи. При лікуванні чотирьохпетельним бюгелем відбувається переміщення верхніх молярів в комплексі з альвеолярним відростком.

Е-дуга також застосовується для трансверзального розширення зубної дуги як верхньої так і нижньої щелепи в поєднанні з незнімною технікою [Жульов, 1989; Арсеніна, Гуненкова, 1994].

Огляд літератури свідчить про наступне. В основному лікування ортодонтичних аномалій проводиться у дітей та підлітків під час змінного і до повного установаження постійного прикусу (від 7 до 18-20 років). У зв'язку з розвитком ортодонтії безперервно розширюються межі віку людей, що застосовують даний вид лікування [Арсеніна, Гуненкова 1994].

Д.А. Калвеліс [Водолацький, Христофорандо, 1990; Калвеліс, 1994] вказує на необхідність починати ортодонтичне лікування в ранньому віці. З метою попередження розвитку зубощелепних аномалій в ранньому віці розширенню щелеп надає перевагу Т.В. Ільїна-Маркосян [1961].

[Дхуаї Хатем Бен, Руденко, 2003] для розширення щелеп найкращим вважають 8-14 річний вік і вказують, що ортодонтичне лікування у дітей до 14-річного віку проводиться легше тому, що в даному віці триває розвиток і ріст щелеп; щелепні кістки ще не стабілізувалися.

Розширення щелеп можна проводити не тільки у дітей в періоди тимчасового і змінного прикусу, але також у дорослих. Автори вказують, що для розширення щелеп у більш старших людей необхідна велика розширююча сила апарату. Питанням про застосування в лікуванні зубощелепних аномалій методу розширення щелеп в дорослому віці також займалися Н. Derichsweiler (1956), І.Щ. Ужумецкене (1961). [Арсеніна, Гуненкова, 1994] проводили розширення щелеп у людей до 40-річного віку, а в окремих випадках і у доросліших осіб. Автори зазначають, що щелепи дорослих людей розширенню піддаються набагато важче, ніж у молодому віці. У літературі менш з'ясованим питанням залишається питання меж віку людей, у яких з метою

усунення зубощелепних аномалій застосовується метод розширення верхньої щелепи з розкриттям середнього піднебінного шва.

В даний час лікування зубощелепних аномалій методом розширення верхньої щелепи є актуальним питанням практичної ортодонтії. Важливе значення при лікуванні зубощелепних аномалій шляхом розширення верхньої щелепи має середній піднебінний шов. Під час розширення верхньої щелепи відбуваються певні зміни в ділянці середнього піднебінного шва. Вже в 1860 році Енгль при розширенні верхньої щелепи спостерігав утворення проміжку між центральними різцями. Це дало автору привід задуматись про розкриття піднебінного шва. При подальшому розвитку ортодонтії розкриття піднебінного шва стало методом лікування зубощелепних аномалій і звужених дихальних шляхів носової порожнини. Метод розширення верхньої щелепи з розкриттям піднебінного шва застосовували для лікування утрудненого дихання через ніс. Розкриття піднебінного шва досягається застосуванням швидкого методу розширення. Рентгенологічним шляхом було виявлено, що при розкритті піднебінного шва відбувалось утворення кісткової тканини. При цьому розширенню піддаються тільки 3/4 (передня і середня частини) шва.

Останнім часом цей метод широко висвітлюється в літературі. Розкриття піднебінного шва також спостерігається рентгенологічним шляхом і методом спіральної комп'ютерної томографії.

Швидке розширення верхньої щелепи характеризується застосуванням великих розширюючих сил ортодонтичних апаратів. При цьому можливе швидке розкриття піднебінного шва з утворенням діастеми. Калвеліс (1961) [Водолацький, Христофорандо, 1990; Калвеліс, 1994] вказує, що швидке розкриття пов'язане з розривом сполучнотканинних пучків шва, пошкодженням кровоносних судин, і це слід розглядати як травму. Тому він пропонує застосовувати повільне розширення верхньої щелепи і термін "розкриття шва" замінити "розширенням", що більш відповідало б змісту питання.

При повільному методі розширення верхньої щелепи розширення піднебінного шва відбувається повільно і в незначних розмірах. У даному випадку діастема не завжди може бути виявлена у зв'язку з одночасним переміщенням фронтальних зубів мезіально. Ознака утворення діастеми при розширенні піднебінного шва не є обов'язковою. Д.А. Калвеліс (1961) [Водолацький, Христофорандо, 1990; Калвеліс, 1994] вважають, що у всіх випадках розширення верхньої щелепи, незалежно від того, чи виявлено розширення шва чи ні, відбувається певне утворення кісткової тканини в ділянці шва.

Розширення верхньої щелепи викликає трофічне подразнення в черепних швах і сприяє не тільки росту верхньої щелепи, а й усього кісткового черепа. Таким чином, розширення верхньої щелепи сприяє росту всього черепа і щелеп зокрема.

Розширення стимулює затихлі процеси кісткоутворення в ділянці середнього піднебінного шва, сприяє розвитку щелеп і середньої частини обличчя, призводить до саморегуляції аномального положення окремих зубів [Дубивко, Коваленко, 1983; Дхуаї Хатем Бен, Руденко, 2003].

Н. Derichsweiler (1954, 1956) під час розширення спостерігав не тільки трансверзальний ріст щелеп, а також сагітальний розвиток фронтальної частини верхньої щелепи в тих випадках, коли у фронтальній ділянці було виявлено недорозвинення щелеп.

У ортодонтичній літературі більш детально викладаються і практично застосовуються два методи - швидкий і повільний методи розширення верхньої щелепи.

Дані вивчення клінічного матеріалу Д.А. Калвеліса (1938, 1961) доводять, що швидке розширення щелеп, пов'язане з застосуванням великої розширюючої сили, шкідливо впливає на пародонт і тверді тканини опорних зубів. В ортодонтичній практиці він рекомендує застосовувати повільний метод розширення щелеп з використанням незначних (слабких) сил регулюючих апаратів. Достатнім розширенням верхньої щелепи вважається 1 мм протягом одного тижня.

Автори вважають оптимальним розширення верхньої щелепи на 1мм протягом одного місяця. Це можна зробити знімними апаратами з гвинтом або пружиною по сагіталі. У період розширення щелеп Д.А. Калвеліс рекомендує проводити активацію пластинки із пружиною через кожні 2-3 тижні, активацію пластинки з гвинтом - через 5 днів на півоберту гвинта з розрахунком розширення пластинки (також і щелепи) на 1мм протягом одного місяця.

На думку багатьох авторів, для кращої перебудови кісткової тканини щелепи необхідно слабе подразнення, викликане застосуванням ортодонтичних апаратів з незначною розширюючою силою. Розширення верхньої впливає на тканини середнього піднебінного шва.

За даними експериментального і клінічного дослідження Д.А. Калвеліса (1961, 1964) ортодонтичне розширення верхньої щелепи відбувається за рахунок трансверзального групового переміщення зубів, розширення середнього піднебінного шва і трансформації щелепних кісток. Аналогічні висновки про механізм розширення верхньої щелепи будує В.М. Володкіна та інші автори (1962) на основі вивчення рентгенограм, знятих під час розширення щелеп в клініці [Арсеніна, Гуненкова, 1994].

Механізм розширення верхньої щелепи полягає у переміщенні опорних зубів, розкритті піднебінного шва і перебудові щелепної кістки. Місце найменшого опору до розширення залежить від віку та індивідуальних особливостей організму [Жульов 1989].

Застосовуючи метод розширення верхньої щелепи, багатьма дослідниками виявлено спонтанне закриття діастеми [Жульов, 1989] вказує, що розширення для правильної установки ікол дає результат у тому випад-

ку, якщо недостача місця для ікол незначна (0,1-3,0 мм).

Механізм спонтанного закриття діастеми Н. Derichsweiler (1954) пояснюється напруженістю кісткової тканини у розширеній верхній щелепі і коловій зв'язці (ligamentum circulare) зубів. Експериментально тканинні зміни в області фронтальних зубів під час розширення щелепи вивчив Д.А. Калвеліс [1994]. На основі експериментальних даних сутність ланцюгового переміщення зубів Д.А. Калвеліс викладає наступним чином: якщо впливати силою тяги або тиску на який-небудь зуб в мезіо-дистальному напрямку, то в міру переміщення цього зуба переміщуються і зуби, які стоять за ним за рахунок тяги міжзубних і зубоальвеолярних зв'язок. Дія тяги поширюється на велику ділянку і поступово згасає. Це явище Д.А. Калвеліс пояснює тим, що в процесі ланцюгового переміщення за переміщеним зубом наступна міжальвеолярна перетинка переміщається швидше, ніж наступний зуб. Таким чином, на міжальвеолярній перетинці утворюються двосторонні зони тяги, де відбувається формування нової кістки, і проміжок між зубами збільшується. Також відбувається потовщення міжальвеолярних перетинок, і скупченість зубів зменшується. У літературі широко висвітлено питання розкриття піднебінного шва і його тканинних змін при застосуванні швидкого методу розширення верхньої щелепи. Для даної мети були застосовані незнімні розширюючі апарати з використанням великої сили. Про призначення середнього піднебінного шва при застосуванні повільного методу розширення верхньої щелепи в літературі немає достатньої ясності. Багатьма авторами вказується на раціональність застосування в ортодонтії невеликих (слабких) сил ортодонтичних апаратів. Це висуває практичну необхідність вивчення питання розширення області піднебінного шва із застосуванням різних розширюючих сил знімних ортодонтичних апаратів для визначення більш оптимальних методів даного лікування. Необхідно також вивчити вікові межі людей, у яких для усунення зубощелепних аномалій можливе застосування методу розширення верхньої щелепи з розкриттям піднебінного шва, апробувати сучасні технології та комплексні методи для розробки ефективних методів ортодонтичного лікування при звуженні верхньої щелепи з урахуванням різновидів зубощелепних аномалій, зустрічаються при різних видах її звуження.

Основним завданням активного ортодонтичного лікування є запобігання рецидиву аномалії. Основною ме-

тою ортодонтичної ретенції є утримання зубів в їхньому новому положенні [Арсеніна, Гуненкова, 1994].

На думку W.R. Proffit (2006) гінгивальні і періодонтальні тканини порушуються при переміщенні зубів, потрібен певний час для їх реорганізації. Зуби після лікування перебувають у нестабільній позиції, так як м'які тканини продукують тенденцію до рецидиву, і тривалий ріст може змінити результат лікування.

У дослідженнях P. Brothad, A. Zentner вказуються, які зміни в процесі ортодонтичного лікування найбільше схильні до рецидиву: корекція ротацій зубів, закриття проміжків, розширення зубних дуг. Тому автори вважають, що довічна ретенція є кращою гарантією стабільності ортодонтичного лікування.

У випадках значного звуження апікального базису і відхилення коронок бокових зубів у вестибулярному напрямку, після закінчення активного росту щелеп не представляється можливим значно розширити зубні ряди. Розширити базис верхньої щелепи можна у віці до 16-17 років, тобто до періоду завершення формування середнього піднебінного шва. Розширити верхній зубний ряд легше, ніж нижній, що пояснюється анатомічною будовою щелеп.

За Р. Френкелем [Дубивко, Коваленко, 1983] розрізняють зовнішнє функціональне коло, яке має вплив на зубоальвеолярні дуги і щелепи (м'язи губ, щік і мимічні), а також внутрішнє функціональне коло, що включає м'язи язика, дна порожнини рота, м'якого піднебіння і задньої стінки глотки. Для запобігання рецидиву аномалій положення зубів, форми зубних дуг і аномалій прикусу необхідно встановити зуби в нейтральній зоні так, щоб функція м'язів зовнішнього та внутрішнього функціональних кіл була врівноважена. Профілактика рецидиву зводиться до якісного і тривалого ретенційного періоду, усунення всіх функціональних порушень і зацікавленості пацієнта в збереженні результатів лікування [Alexander 1998].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, аналіз літератури показав, що багато фахівців обґрунтовано вказують на те, що зубощелепні аномалії при звуженні верхньої щелепи вимагають лікування даної патології різними методами. Це диктує необхідність визначення особливостей діагностики, клініки та лікування пацієнтів із звуженням верхньої щелепи.

Список літератури

- Арсеніна О.І. Застосування сучасної незнімної ортодонтичної апаратури при лікуванні пацієнтів з різними аномаліями та деформаціями зубощелепної системи / О.І. Арсеніна, І.В. Гуненкова // "Новое в стоматологии" - 1994. - № 3. - С. 16-22.
- Володацький В.П. Лікування зубощелепних аномалій школярів з постійним прикусом / В.П. Володацький, Ю.Д. Христофорандо : матеріали Московської ортодонтичної науково-практичної конференції. - М., 1986. - С. 31-37.
- Володкін В.Н. Динаміка морфологічних змін в окремих зонах піднебінного шва при розширенні верхньої щелепи / В.Н. Володкін : тези доповідей сучасної наукової сесії. - Одеса, 1965. - 19 с.
- Володкін В.Н. Досвід застосування знімної ортодонтичної апаратури при лікуванні звуження верхньої щелепи / В.Н. Володкін : тези доповіді Обласної конференції стоматологів Львівської обл. - Львів, 1963. - 57 с.
- Володкін В.Н. Лікування звуження верх-

- ньої щелепи знімною ортодонтичною апаратурою / В.Н. Володкін. - Луганська обласна науково-практична конференція стоматологів. - Луганськ, 1962. - 30 С.
- Дистель В.А. Зубощелепні аномалії та деформації // В.А. Дистель, В.Г. Сунцов, В.Д. Вагнер - М.: Мед. книга, 2001. - 102 с.
- Дубивко С.А. Фактори, що впливають на ефективність ортодонтичного лікування / С.А. Дубивко, Т.П. Коваленко // Казанський мед. журн. - 1983. - Т.64, № 3. - С. 204-206.
- Дхуаї Хатем Бен Поширеність і клінічна характеристика трансверзальних аномалій прикусу / Дхуаї Хатем Бен, М.М. Руденко // Одеський мед. журн. - Одеса, 2003. - № 5. - С. 63-65.
- Жульов Е.Н. Симетричний аналіз твердого піднебіння при ортогнатичному прикусі, при звуженні зубних дуг та відкритому прикусі / Е.Н. Жульов // Стоматологія. - 1989. - № 3. - С. 49-51.
- Ільїна-Маркосян Л.В. Значення раннього ортодонтичного лікування для попередження стійких деформацій прикуса та обличчя : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / Л.В. Ільїна-Маркосян. - М., 1961. - 28 с.
- Калвеліс Д.А. Лікування аномального положення окремих зубів : збірка наукових праць / Д.А. Калвеліс. - РМІ. - Рига, 1954. - 35 с.
- Маїлян П.Д. Лікування зубощелепних аномалій за допомогою карксно-пружинних апаратів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / П.Д. Маїлян. - М., 1997. - 26 с.
- Норкунайте В.П. Вдосконалення лікування зубощелепних аномалій в трансверзальному і сагітальному напрямку в період зміни зубів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / В.П. Норкунайте. - М., 1992 - 24 с.
- Окушко В.П. Аномалії зубощелепної системи, пов'язані з шкідливими звичками та їх лікування / В.П. Окушко. - М.: Медицина, 1975. - 158 С.
- Персін Л.С. Ортодонція: методи профілактики діагностики та лікування. Сучасні методи діагностики зубощелепних аномалій / Л.С. Персін. - М., 1990. - 215 с.
- Хорошилкіна Ф.Я. / Ф.Я. Хорошилкіна, Р. Френкель, Л.М. Демнер - М., Медицина, 1987. - 303 с.
- Шарова Т.В. Ортопедична стоматологія дитячого віку / Т.В. Шарова, Г.І. Рогожинов. - М.: Медицина, 1991. - 288 с.
- Alexander R.G. "Wick". The Alexander Discipline: пер. з англ. С.Н. Герасимова. R/G / Alexander. - С.-Пб.: АОЗТ Дентал-Комплекс, 1997. - 138 с.
- Dempsey P. Genetic and environmental contributions to variations in permanent tooth crown size / P. Dempsey, N. Martin // Dent. Research. - 1996. - Vol. 75. - P. 3368-3369.
- Kalpins R. T. An assessment of craniofacial asymmetry in identical twins / R. T. Kalpins, P. N. Bougas // Dent Research. - 1984. - 63. - p. 226.
- Nanda S. K. Growth patterns in subjects with long and short faces / S. K. Nanda // Amer. J. Orthodont. Dntofacial Orthop. - 1991. - Vol. 98. - № 3. - P. 247-258.

Закалата Т.Р.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ТРАНСВЕРЗАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Распространенность данной патологии среди населения по зарубежным и отечественным источникам отмечено у 76,6%. Главным симптомом является несоответствие смыкания зубных рядов в горизонтальной плоскости. Эти нарушения приводят к изменению концентрации давления на костную ткань в молодом возрасте, к нарушению формы зубных дуг. Перечисленные выше функции и морфологические нарушения указывают на необходимость тщательного изучения вопросов этиологии и патогенеза.

Ключевые слова: сужение верхней челюсти, срединно-небный шов, пластиночный аппарат с винтом.

Zakalata T. R.

CLINICAL AND LABORATORY RATIONALE OF MODERN METHODS OF TREATMENT AND TRANSVERSAL DENTITION ABNORMALITIES IN PEOPLE OF DIFFERENT AGE GROUPS (LITERATURE REVIEW)

Summary. Prevalence of this pathology among the population over foreign and domestic sources was observed in 76,6%. The leading symptom of which is the discrepancy closing dentition in a horizontal plane. These disorders lead to incorrect occlusion contacts, changing the concentration of pressure on the bone at a young age and lead to violation of dental arch form and configuration of the face as a whole. The above functional and morphological violations indicate the need for a thorough study on the etiology and pathogenesis. Despite the positive results of maxillary expansion in the application of various devices marked undesirable side effect caused by using too much of orthodontic forces. So a number of these issues requires further scrutiny.

Key words: narrowing of the upper jaw, mid-palatal suture, device with the screw.

Стаття надійшла до редакції 17.03.2015р.

Закалата Тетяна Ростиславівна - ассистент кафедри стоматології дитячого віку ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38 097 455-97-70

© Ткаченко Т.В.

УДК: 616.341

Ткаченко Т.В., Мостовой Ю.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

АНТИБІОТИКО-АСОЦІЙОВАНА ДІАРЕЯ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ

Резюме. Антибіотико-асоційована діарея є однією з актуальних проблем медицини у зв'язку з широким застосуванням антибактеріальних препаратів для лікування багатьох захворювань, а також через нераціональне, а часом і необ'рунтоване

призначення даної групи препаратів. ААД - це три і більше епізоди неоформлених випорожнень протягом двох і більше днів, які виникли на фоні антибіотикотерапії, або протягом 4 тижнів після її припинення, при цьому інша видима причина діареї відсутня. Виникнення антибіотико-асоційованої діареї залежить від ряду факторів, в тому числі від внутрішньолікарняних спалахів, індивідуальної сприйнятливості, імунного статусу, супутніх захворювань, кислотності шлунка, віку пацієнта, тощо. Всі групи антибіотиків можуть призвести до виникнення антибіотико-асоційованої діареї, проте найчастіше кліндоміцин, амоксициліну/клавуланат, цефалоспоринони, фторхінолонони. В статті обговорюються ризики формування антибіотико-асоційованої діареї, а також особливості дії різних груп антибіотиків на функцію кишечника. З практичної точки розрізняють ідіопатичну антибіотико-асоційовану діарею, яка чітко не пов'язана з певним збудником, та діарею, спричинену *C. Difficile*. Представлені сучасні клінічні рекомендації по діагностиці і лікуванню *C. Difficile*-інфекції, запропоновані Американською колегією гастроентерологів.

Ключові слова: антибіотико-асоційована діарея, *Clostridium difficile*, діагностика, лікування.

Вступ

З часів Другої світової війни антибіотики врятували мільйони людських життів, але, як і будь які інші ліки, вони мають побічні ефекти, іноді досить серйозні. Одним з них є антибіотикоасоційована діарея (ААД), яка виникає практично у кожного п'ятого пацієнта, який отримує антибактеріальну терапію [McFarland, 1998]. Мета роботи - ознайомити лікарів загальної практики, хірургів, гінекологів, реаніматологів з оновленими даними щодо діагностики та лікування ААД.

Перше повідомлення про випадок дифтеритичного коліту після операції на шлунку у молодій жінки, яка невдовзі померла, з'явилося в 1893 році в бюлетені клініки Дж. Хопкінса. Однак лише в 90-х роках минулого століття в зв'язку з широким використанням передопераційної антибіотикопрофілактики ААД стала загальною медичною проблемою.

ААД - це три і більше епізоди неоформлених випорожнень протягом двох і більше днів, які виникли на фоні антибіотикотерапії, або протягом 4 тижнів після її припинення, при цьому інша видима причина діареї відсутня. [Хаврикин, Жихарева, 2006]. Частота появи ААД залежить класу антибіотика та за різними даними складає 5-35%. [Bartlett, 2002]. Доказано, що майже всі антибіотики можуть викликати діарею, проте частіше вона розвивається при прийомі кліндаміцину (20-30%), амоксициліну/клавуланата (10-25%), цефалоспоринонів 2-3-го покоління (9-25,8%), еритроміцину (11-16%), кларитроміцину і ампіциліну (5-10%) [Майданник, 2010]. Переважно ААД вважається внутрішньолікарняним захворюванням, частота її серед лікарняних інфекцій складає 20-25%, проте все частіше спостерігається її формування в амбулаторних умовах [Miftode et al., 2011]. Діарея частіше виникає при пероральному прийомі антибіотиків, однак її розвиток можливий і при парентеральному і навіть вагінальному застосуванні [Cotl, Buchman, 2006]. Останнім часом відзначається збільшення захворюваності та смертності від ААД, поява нових вірулентних, резистентних до лікування штамів *C. Difficile* 027 і 078/126 [Miftode, et al., 2011; Lamarche et al., 2011].

Факторами ризику розвитку ААД є: нераціональне призначення антибактеріальних препаратів недотримання режиму їх прийому; застосування антибіотиків у високих дозах; вік пацієнтів молодше 6 років і старше 65 років; наявність супутньої патології; госпіталізація та три-

вале перебування в стаціонарі; оперативні втручання та інвазивні процедури [Звягинцева, Чернобай, 2011].

З практичної точки зору важливо розрізняти ідіопатичну ААД та діарею, спричинену *C. Difficile* [Asha et al., 2006].

Ідіопатична ААД

Патогенез ідіопатичної ААД вивчений недостатньо. Передбачають, що в її розвитку беруть участь різні фактори, зокрема власні фармакологічні ефекти антибіотиків, порушення метаболізму жирних кислот і вуглеводів та надмірний мікробний ріст. Так клавуланат стимулює моторику кишечника і спричиняє гіперкінетичну діарею, цефоперазон і цефіксим неповністю всмоктуються і спричиняють гіперосмолярну діарею, еритроміцин діє як агоніст мотилінових рецепторів і прискорює спорожнення шлунка. Застосування антибіотиків зменшує концентрацію анаеробів, що веде до порушення метаболізму вуглеводів, жовчних кислот, і проявляється осмотичною діареєю [Hogenaue et al., 1998; Chassany et al., 2000; Cotl, Buchman, 2006].

Однак найбільш імовірним універсальним патогенетичним механізмом розвитку ідіопатичної ААД є інгібування росту не лише патогенної флори, але і симбіотичної, яка в нормі продукує речовини з антибактеріальними властивостями (бактеріоцини і коротколанцюгові жирні кислоти) та попереджає вторгнення і надмірний ріст умовно патогенної флори. При ідіопатичній діарей не вдається виявити конкретного збудника. В якості можливих етіологічних факторів розглядають *C. perfringens*, *Salmonella spp*, *S. aureus*, *Proteus spp*. [Bartlett, 2002; Asha et al., 2006]. Патогенна роль грибків залишається предметом дискусії [Forbes, 2001; Cotl, Buchman, 2006].

Ризик розвитку ідіопатичної ААД залежить від дози антибіотика, що застосовується. Клінічна картина представлена помірним послабленням випорожнень. Лихоманка, лейкоцитоз, патологічні домішки в калі, запальні зміни слизової при ендоскопії відсутні. Ускладнення не характерні. Головним принципом лікування є відміна антибактеріального препарату або зниження його дози. При необхідності призначають ентеросорбенти, засоби для регідратації [Bartlett, 2002; Cotl, Buchman, 2006]. Нині приділяється значна увага вивченню ефективності різноманітних груп пробіотиків у профілактиці і лікуванні ідіопатичної ААД. Лікувальний ефект пробіотиків обумовлений здатністю мікроорганізмів, що входять до

їх складу, заміщати функції нормальної мікрофлори. Так пробіотики створюють несприятливі умови для розмноження патогенних мікроорганізмів за рахунок продукції лактату, бактеріоцинів, беруть участь в синтезі вітамінів, сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D. Лактобацилли і ентерококк здійснюють ферментативне розщеплення білків, жирів і складних вуглеводів в тонкій кишці, біфідум - бактерії розщеплюють вуглеводи і білки в товстій кишці, беруть участь в метаболізмі білірубину і жовчних кислот. В низці досліджень продемонстрована ефективність *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*, *Enterococcus faecium* та *Bifidobacterium longum* в попередженні і лікуванні ідіопатичної ААД [D'Souza et al., 2002; Sullivan, Nord, 2005; Johnston et al., 2007].

Діарея, спричинена *C. Difficile*.

Діарея, спричинена *Clostridium difficile* - це гостра, антропонозна інфекція з ентеральним шляхом зараження, яка може проявлятися як безсимптомним бактеріоносійством, легкою діареєю, так і важким псевдомембранозним колітом. З *C. difficile* щороку пов'язано щонайменше 3 млн. випадків діареї в США, яка в 1-2,5% закінчується смертю [Bartlett, 2002; Bartlett, Gerding, 2008].

C. difficile - анаеробна, споруутворююча грам позитивна бацила. Вегетативні форми продукують потужні екзотоксини. Ентеротоксин А через стимуляцію гуанілатциклази спричиняє секрецію рідини в просвіт кишечника і діарею, цитотоксин В інгібує синтез білка в ентеро- і колоноцитах. Токсини зв'язуються. Обидва токсини активують макрофаги і опасисті клітини, які в свою чергу продукують запальні медіатори, що веде до зростання проникності капілярів, некрозу тканин, крововиливів, набряку [Bartlett, Gerding, 2008]. Частота здорового носійства *C. difficile* у дорослих складає 3%, у новонароджених більше 50%, хоча частота розвитку маніфестних форм у дітей раннього віку дуже низька (захисна дія материнських антитіл, відсутність рецепторів до токсинів). Трансмісія *C. difficile* здійснюється через руки хворих або носіїв, лікарняні предмети побуту, поверхні палат, туалетів, що складає значний ризик для госпіталізованих хворих. Спори *C. difficile* надзвичайно стійкі в зовнішньому середовищі, а вегетативні форми резистентні до більшості антибіотиків [Gursoy et al., 2007].

Найчастіше інфекцію *C. difficile* пов'язують із застосуванням кліндаміцину, пеніцилінів та цефалоспоринов. Однак прийом будь якого антибіотику (крім ванкомицину), навіть з метою короткотермінової передопераційної підготовки, а також терапія метотрексатом та хіміотерапія може спричинити розвиток цієї інфекції. Основними факторами ризику є антибіотикотерапія, тривала госпіталізація, похилий вік. Також в нещодавно проведеному мета аналізі автори вказують на асоціативний зв'язок між використанням інгібіторів протонної помпи та виникненням клостридіальної інфекції, ризик зростає при застосування антибактеріальних препаратів

разом з інгібіторами протонної помпи [Deshpande et al., 2012].

Частота колонізації кишечника госпіталізованих дорослих зростає в 7-10 раз порівняно із здоровими та амбулаторними пацієнтами і становить 20 - 30% [Bartlett, Gerding, 2008]. Більше того, якщо на 2 тижні перебування в стаціонарі частота колонізації становить лише 10%, то на 4 тижні - 50% і більше. Популяційні дослідження в Швеції показали, що у хворих, старших 60 років частота виявлення токсину *C. difficile* більше в 20- 100 раз, ніж у осіб, віком 10 до 20 років. [Karlstrom et al., 1998]. До додаткових факторів ризику відносять перебування в палаті інтенсивної терапії, наявність назогастрального зонду, повторні очисні клізми, застосування антацидів, хіргічні втручання [Gustafsson et al, 1999; Gursoy et al., 2007].

В основі патогенезу клінічно маніфестних форм *C. Difficile* - інфекції лежить зниження резистентності кишечника до колонізації. Під впливом антибіотиків та інших ушкоджуючих факторів порушується інтестинальний мікробний пейзаж - пригнічується нормальна анаеробна мікрофлора, що створює умови для розмноження вегетативних форм *C. difficile* і токсинутворення [Bartlett, 2002].

Лише у 35% хворих локалізація патологічного процесу обмежується товстою кишкою, в інших випадках залучається товста і тонка кишка. Клінічні прояви можуть розвиватись як на фоні прийому антибіотику (частіше з 4 по 9 день, мінімальний термін через кілька годин), так і через 6 - 10 тижнів після припинення антибіотикотерапії. На відміну від ідіопатичної ААД, ризик розвитку псевдомембранозного коліту не залежить від дози антибіотику.

Початок псевдомембранозного коліту характеризується розвитком масивної водянистої діареї, нерідко з домішками крові, слизу, гною. Як правило, з'являється фебрильна лихоманка, нейтрофільний лейкоцитоз ($10\text{-}50 \times 10^9/\text{л}$), рідше - лейкомоїдна реакція. При вираженій ексудації і значній втраті білка з випорожненнями розвивається гіпоальбумінемія і набряки. Ускладненнями псевдомембранозного коліту є дегідратація, електролітні порушення, гіповолевмічний шок, токсичний мегаколон, набряковий синдром, рідше - перфорация товстої кишки, кишкова кровотеча, перитоніт, сепсис. В окремих випадках спостерігають фульмінантний перебіг [Gursoy et al., 2007].

Діагностика токсичного мегаколону часто утруднена, оскільки це ускладнення зазвичай спостерігається на фоні зменшення частоти дефекації, що помилково може розцінюватись як позитивна динаміка. Типовими проявами є зростаючі симптоми затримки газів, подразнення очеревини, лихоманка, випіт в черевну порожнину, гіповолемія, високий лейкоцитоз, гіпоальбумінемія. При рентгенологічному дослідженні виявляють різке розширення та пневматоз ободової кишки. За відсутності лікування летальність сягає 30% [Малов,

Таблиця 1. Порівняльна характеристика клінічних особливостей ідіопатичної ААД і діареї, обумовленої *C. difficile* [Bartlett, 2002].

Характеристика	Діарея, обумовлена <i>C. difficile</i>	Ідіопатична антибіотикоасоційована діарея
"Причинні" антибіотики	Кліндаміцин, цефалоспорины, ампіцилін	Амоксицилін/клавулонат, цефксим, цефоперазон
Імовірність розвитку в залежності від дози антибіотику	Слабка	Сильна
Відміна антибіотику	Діарея зберігається	Діарея припиняється
Лейкоцити в калі	Виявляються у 50-80%	Не виявляються
Колоноскопія, комп'ютерна томографія	Ознаки коліту у 50%	Патології немає
Дослідження на токсин <i>C. difficile</i>	Позитивний результат	Негативний результат
Ускладнення	Токсичний мегаколон, гіпоальбумінемія, дегідратація	Рідко
Епідеміологія	Внутрішньолікарняні спалахи, носійство	Спорадичні випадки
Застосування метронідазолу, ванкомицину	Виразений позитивний ефект	Не показано
Антиперистальтичні засоби	Протипоказані	Показані

2010].

Колоноскопія дозволяє виявити досить специфічні зміни товстої кишки: наявність псевдомембран, які утворені з некротизованого епітелію, покритого фібрином. Псевдомембрани є ознакою середньоважкого або важкого перебігу *C. difficile* - інфекції. Вони мають вигляд жовтувато-зеленуватих бляшок, м'яких, але щільно зв'язаних з підлеглими тканинами, діаметром від декількох мм до декількох см. При відторгненні мембран оголюється виразково змінена поверхня. При мікроскопічному дослідженні виявляється, що псевдомембрана містить некротизований епітелій, клітинний інфільтрат, слиз. В мембранах відбувається розмноження мікроорганізмів. При легких формах зміни слизової оболонки обмежуються катаральними явищами у вигляді набряку та повнокрів'я. На комп'ютерній томографії виявляють потовщення стінки кишки, збільшення її діаметру, запальний випіт в черевній порожнині [Gursoy et al., 2007].

При підозрі на ААД і псевдомембранозний коліт випорожнення пацієнта досліджують на наявність токсинів *C. difficile*. З цією метою використовують методи імуноферментного аналізу і цитотоксичний тест з використанням специфічних антисироваток в реакції нейтралізації. "Золотим стандартом" є цитотоксичний тест для виявлення токсину В [Bartlett, Gerding, 2008; Surawicz et

al., 2013].

Сучасні клінічні рекомендації, запропоновані Американською колегією гастроентерологів (АКГ) чітко регламентують тактику ведення хворих з *C. Difficile* - асоційованим колітом [Surawicz et al., 2013]. При підозрі на діарею, викликану *C. Difficile*, хворого необхідно ізолювати з метою профілактики інфікування оточуючих осіб. Обов'язковою умовою є відміна антибіотика, що спричинив появу діареї. В окремих випадках це призводить до зникнення симптомів хвороби. За відсутності ефекту показана активна тактика лікування. При важкому перебігу захворювання та високій імовірності розвитку псевдомембранозного коліту, сучасні рекомендації допускають емпіричне застосування антимікробних препаратів. За наявності безсимптомного носійства не рекомендують проводити специфічної терапії. Не рекомендують також використовувати антиперистальтичні препарати, оскільки вони поглиблюють дію токсинів на слизову оболонку кишечника та можуть призводити до виникнення кишкової непрохідності, токсичного мегаколона. Лоперамід абсолютно протипоказаний при важкому і фульмінантному коліті [Vaishnavi, 2011].

Препаратом першого ряду для лікування *C. Difficile* - асоційованої діареї/коліту легкої та середньої важкості є метронідазол перорально в дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 10 діб. За відсутності ефекту від метронідазолу протягом 5-7 діб, а також у разі його непереносимості, у вагітних/годуєчих та при важкому перебігу, препаратом вибору є ванкомицин у дозі 125 мг 4 рази на добу протягом 10 діб. Якщо проведення пероральної терапії неможливе, експерти рекомендують ректальне введення ванкомицину. У разі ускладненого перебігу рекомендовано застосування ванкомицину 500 мг перорально 4 рази на добу, метронідазолу 500 мг внутрішньовенно та ванкомицину ректально (500 мг ванкомицину в 500 мл фізіологічного розчину) 4 рази на добу.

У 3% хворих, незважаючи на проведену етіотропну терапію, стан прогресивно погіршується і виникає потреба в проведенні колектомії [Nelson, 2007; Bartlett, Gerding, 2008]. Хірургічне лікування слід рекомендувати пацієнтам з *C. Difficile*-інфекцією, в яких спостерігається: гіпотонія, що потребує корекції вазопресорними препаратами, клінічні ознаки сепсису з поліорганою недостатністю, зміна психічного статусу, лейкоцитоз $\geq 50,000$ клітин/мкл, лактат ≥ 5 ммоль/л [Surawicz et al., 2013].

Найбільш невирішеною проблемою на сьогодні є ведення пацієнтів з рецидивами коліту, який спостерігається в 15-20% пацієнтів через 30 діб після проведеного курсу антимікробної терапії. Припускають, що причинами рецидивів є проростання спор *C. Difficile*, або повторне зараження іншим штамом. У 5% хворих спостерігається по 6 і більше рецидивів. При першому рецидиві рекомендують проведення стандартного курсу лікування за тією ж схемою, яка буда використана при первинному епізоді. У разі виникнення другого рецидиву - пульс-терапію ванкомицином в дозуванні

125-500 мг через день, або через 2 дні (кожен 2-й, або 3-й день) протягом 3-4 тижнів. У хворих з третім рецидивом рекомендовано трансплантація фекальної мікробіоти. Нещодавно проведене рандомізоване контрольоване дослідження у пацієнтів з рецидивуючою *C. Difficile*-інфекцією [Surawicz et al., 2013] показало більшу ефективність використання фекальної мікробіоти, порівняно з ванкомицином. Проте більшість рекомендованих схем засновані на невеликих дослідженнях і їх слід інтерпретувати з обережністю. На сьогодні немає доказів щодо застосування імунотерапії у пацієнтів з *C. Difficile*-інфекцією, проте вона може бути корисною у пацієнтів з гіпоальбумінемією. В декількох невеликих дослідженнях пробіотик *S. boulardii* в комбінації з ванкомицином або метронідазолом показав деякі переваги [Hell, 2013]. Профілактика краще всього досягається шляхом впровадження загальних заходів по боротьбі з інфекцією та раціонального використання антимікробних агентів [Khan, Elzouki, 2014].

Список літератури

- Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Антибиотикассоциированная диарея: подходы к лечению / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Здоров'я України. - 2011. - Т. 1, № 18. - Р. 24-25.
- Майданик В.Г. Антибиотикассоциированная диарея, связанная с Clostridium difficile / В.Г. Майданик // Здоров'я України. - 2010. - С. 20-22.
- Малов В.А. Инфекция Clostridium difficile: современное состояние проблемы / В.А. Малов // Фарматека. - 2010. - № 4 - Р. 26-31.
- Хавкин А. И. Антибиотико-ассоциированный дисбактериоз / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева // Справочник поликлинического врача - 2006. - № 8 - Р. 59-62.
- A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden / O. Karlstrom, B. Fryklund, K. Tullus [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 1998. - № 26 - P. 141-145.
- Asha N. J. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus / N. J. Asha, D. Tompkins, M. H. Wilcox // J. Clin. Microbiol. - 2006. - № 44 - P. 2785-2791.
- Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis / A. Deshpande, C. Pant, V. Pasupuleti [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - Vol. 10 - P. 225-233.
- Bartlett J. G. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection / J. G. Bartlett, D. N. Gerding // Clin. Infect. Dis. - 2008. - № 15 - P. 12-18.
- Bartlett J.G. Antibiotic-Associated Diarrhea / J.G. Bartlett // N. Engl. J. Med. - 2002. - № 5 - P. 334-339.
- Chassany O. Drug-induced diarrhoea / O. Chassany, A. Michaux, J. F. Bergmann / Drug. Saf. - 2000. - № 22. - P. 53-72.
- Clostridium difficile infection frequency in patients with nosocomial infections or using antibiotics / S. Gursoy, K. Guven, T. Arkan [et al.] // Hepatogastroenterology. - 2007. - № 54. - P. 1720-1724.
- Cotlí G.A. Antibiotic-associated diarrhoea / G.A. Cotlí, A.L. Buchman // Expert. Opin. Drug. Saf. - 2006. - № 5 - P. 361-372.
- Discovery of LFF571: An Investigational Agent for Clostridium difficile Infection / M. J. Lamarche, J. A. Leeds, A. Amaral [et al.] // J. Med. Chem. - 2012. - Vol. 55, № 1. - P. 2376-2387.
- Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile / E. van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 368 - P. 40-415.
- Faecal candida and diarrhoea / D. Forbes D., L. Ee, P. Camer-Pesci [et al.] // Arch. Dis. Child. - 2001. - № 84 - P. 328-331.
- Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections / C. M. Surawicz, L. J. Brandt, D. G. Binion [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 108 - P. 48-498.
- Kee V.R. Clostridium difficile infection in older adults: a review and update on its management / V.R. Kee // Am. J. Geriatr. Pharmacother. - 2012. - Vol. 10 (1) - P. 14-24.
- Khan F.Y. Clostridium difficile infection: a review of the literature / Khan F.Y., Elzouki A. N. // Asian. Pac. J. Trop. Med. - 2014. - P. 33-38.
- Lancaster J. W. Fidaxomicin: the newest addition to the armamentarium against Clostridium difficile infections / J. W. Lancaster, S. J. Matthews // Clin. Ther. - 2012. - Vol. 34 (1) - P. 39-51.
- McFarland L. V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea / L. V. McFarland // Dig. Dis. - 1998. - № 16 - P. 292-307.
- Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea / C. Hogenauer, H. F. Hammer, G. J. Krejs [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 1998. - № 27 - P. 702-710.
- Miftode E. Clostridium difficile infections: what is new? / E. Miftode, D. Leca, O. Dorneanu // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. - 2011. - Vol. 115 (3) - P. 656-661.
- Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults / R. Nelson // Cochrane Database Syst. Rev. - 2007. - № 18 - P. 55-61.
- Pillai A., Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults / A. Pillai, R. Nelson // Cochrane Database Syst. Rev. - 2008. - № 23 - P. 78-82.
- Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / B. C. Johnston, A. L. Supina, M. Ospina [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. - 2007. - № 18 - P. 44-57.
- Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistrain probiotic / M. Hell, C. Bernhofer, P. Stalzer [et al.] // Benef. Microbes. -

2013. - Vol. 4 (1). - P. 39-51.
 Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis / A. D'Souza, C. Rajkumar, J. Cooke [et al.] / B.M.J. - 2002. - № 8 - P. 1324-1361.
- Sullivan A., Nord C. E.. Probiotics and gastrointestinal diseases / A. Sullivan, C. E. Nord // J. Int. Med. - 2005. - № 257. - P. 78-92.
- The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea / A. Gustafsson, A. Berstad, S. Tonnesen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 1999. - № 34 - P. 580-586.
- Vaishnavi C. Clostridium difficile infection: clinical spectrum and approach to management / C. Vaishnavi // Indian J Gastroenterol. - 2011. - Vol. 30 (6) - P. 246-254.
- Wullt M., Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of Clostridium difficile-associated diarrhoea / M. Wullt, I. Odenholt // J. Antimicrob. Chemother. - 2004. - № 54 - P. 211-216.

Ткаченко Т.В., Мостовой Ю.М.

АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ: КЛИНИКА, ДІАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

Резюме. Антибиотико-ассоциированная диарея является одной из актуальных проблем медицины в связи с широким применением антибактериальных препаратов для лечения многих заболеваний, а также из-за нерационального, а порой и необоснованного назначения данной группы препаратов. ААД - это три и более эпизода неоформленного стула в течение двух и более дней, которые возникли на фоне антибиотикотерапии, или в течение 4 недель после ее прекращения, при этом другая видимая причина диареи отсутствует. Возникновение антибиотико-ассоциированной диареи зависит от ряда факторов, в том числе от внутрибольничных вспышек, индивидуальной восприимчивости, иммунного статуса, сопутствующих заболеваний, кислотности желудка, возраста пациента и тому подобное. Все группы антибиотиков могут привести к возникновению антибиотико-ассоциированной диареи, однако чаще всего клиндамицин, амоксицилин/клавуланат, цефалоспорины, фторхинолоны. В статье обсуждаются риски формирования антибиотико-ассоциированной диареи, а также особенности действия различных групп антибиотиков на функцию кишечника. С практической точки различают идиопатическую антибиотико-ассоциированную диарею, которая четко не связана с определенным возбудителем, и диарею, вызванную *C. Difficile*. Представлены современные клинические рекомендации по диагностике и лечению *C. Difficile*-инфекции, предложенные Американской коллегией гастроэнтерологов.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, диагностика, лечение.

Tkachenko T.V., Mostovoy Y.M.

ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, TREATMENT

Summary. Antibiotic-associated diarrhea is one of the most urgent problems in medicine because of the wide use of antibacterial preparations for treatment of various diseases as well as unreasonable, sometimes unwarranted, administration of this group of drugs. AAD implies three or more episodes of loose stool during two or more days developing either on the background of antibiotic therapy or during four weeks of its discontinuation, other evident causes of diarrhea being absent. A number of factors lead to the development of antibiotic-associated diarrhea including hospital outbreaks, individual susceptibility, immunological status, associated diseases, gastric acidity, age of the patient etc. All groups of antibiotics can cause antibiotic-associated diarrhea especially clindamycin, amoxicillin/clavulanate, cephalosporins, fluoroquinolones. The article deals with the risk of AAD development as well as the effect of various groups of antibiotics on the intestinal function. From the practical point of view it is necessary to differentiate idiopathic antibiotic-associated diarrhea and *C. Difficile*-caused diarrhea. Modern clinical recommendations in diagnostics and treatment of *C. Difficile*-infection suggested by American College of Gastroenterology are presented.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, diagnostics, treatment.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Ткаченко Тетяна Володимирівна - к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; tatiana.tkachenko88@gmail.com

Мостовой Юрій Михайлович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; mostvin@mail.ru

© Ільюк І.А.

УДК: 616.24 - 008.4

Ільюк І. А.

Кафедра внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЛЕГЕНЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ - СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Резюме. В статті наведені сучасні дані стосовно основних причин, патогенетичних механізми виникнення та прогресування легеневої недостатності. Наведена класифікація легеневої недостатності, типи легеневої недостатності в залежності від механізмів порушення легеневої вентиляції. Чітко відображені клінічні ознаки гострої легеневої недостатності, гострого респіраторного дистрес-синдрому. Описані клінічні прояви хронічної легеневої недостатності. Підкреслена важлива роль спірографії в діагностуванні хронічної легеневої недостатності, а також основні принципи сучасного її лікування, профілактики та реабілітації.

Ключові слова: легенева недостатність, гостра легенева недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром, хронічна легенева недостатність

Вступ

Відомо, що термін "дихальна недостатність" є широким поняттям і включає в себе характеристику порушень вентиляції, газообміну, транспорту кисню, тканинного дихання. Дихальна недостатність поділяється на легеневу, тобто пов'язану з ураженням легень та поза-легеневу, що залежить від інших систем, які забезпечують легеневий газообмін [Зільберт, 1989; Гаврисюк, 2004]. Найбільш розповсюдженим на сьогодні визначення дихальної недостатності сформульовано було у 1965 році Е. J. M. Campbell: "Дихальна недостатність - це стан, при якому в спокої внаслідок порушення дихальної функції артеріальні PO_2 нижче 60 мм рт. ст. або PCO_2 вище 49 мм рт. ст. при диханні повітрям на рівні моря".

У зв'язку з тим, що у пацієнтів із захворюваннями легень в основі патогенезу дихальної недостатності лежать переважно легеневі механізми, доцільно використовувати термін "легенева недостатність".

Отже, з сучасних уявлень, легенева недостатність - це нездатність легень забезпечити нормальний газовий склад артеріальної крові в стані спокою і/або під час помірних фізичних навантажень [Гаврисюк, 2004; Наказ МОЗ № 555, 2013].

Головними причинами легеневої недостатності є: хвороби верхніх дихальних шляхів: гострі стенозуючі ларингіти, пухлини та сторонні тіла гортані; хвороби нижніх дихальних шляхах: пухлини та сторонні тіла трахеї, рубцеві стенози трахеї, гострі обструктивні бронхіти та бронхіоліти, хронічні обструктивні захворювання легень, бронхіальна астма, сторонні тіла бронхів; хвороби легень: пневмонія, емфізема легень, туберкульоз, плеврити, пневмоторакс, ателектаз легеневої тканини, фіброзуючі процеси в легенях, спайкові процеси плеври з облітерацією плевральної порожнини.

Основні патогенетичні механізми легеневої недостатності: обструкція дихальних шляхів (бронхоспазм, порушення дренажу мокротиння, запальний набряк слизової оболонки бронхів, експіраторний стеноз, сторонні тіла та ін.); рестрикція альвеол (запальна інфільтрація, інтерстиціальний набряк, пневмосклероз, плеврит, пневмоторакс та ін.); дифузні розлади при потовщенні альвеолокапілярної мембрани (інтерстиціальний набряк, колагенози, силікоз та ін.); порушення легеневого кровообігу (редукція судинного русла при первинній легеневої гіпертензії, емболії, капіляритах та ін.); зменшення площі легеневої функціонуючої тканини (пневмонія, туберкульоз, резекція легень, ателектаз, кістозні та інші враження).

Слід відмітити, що будь який з перерахованих патогенетичних механізмів ніколи не зустрічається ізольовано. Наприклад, при пневмонії одночасно може зменшуватись як площа функціонуючої легеневої тканини, виникати рестрикція та обструкція, а також порушуватись перфузія і альвеолокапілярна дифузія.

До позалегенових механізмів дихальної недостатності відносять: порушення центральної регуляції дихання

(травматичні, метаболічні, циркуляторні, токсичні, нейроінфекційні та інші враження головного та спинного мозку); порушення нервово-м'язової передачі імпульсу (полірадікулоневрит, міастенія, правець, інтоксикація та ін.); патологію м'язів (міалгія, міодистрофія, травма, колагенози та ін.); враження грудної стінки (деформація, обмеження рухів в суглобах ребер, окостеніння хрящів, травма, запальні процеси та ін.); захворювання системи крові (анемія та ін.); патологію кровообігу (серцева недостатність будь-якого ґенезу, гіповолемія); пригнічення дихального центру (гострі та хронічні отруєння ціаністими з'єднаннями) [Гаврисюк, 2004].

В залежності від швидкості розвитку клінічних ознак ЛН і порушення газів крові (різке зниження PaO_2 до показника <60 мм рт. ст. або підвищення $PaCO_2$ > 50 мм. рт. ст.) легенева недостатність розділяють на гостру і хронічну.

Гостра легенева недостатність (ГЛН) - гостре порушення функції дихання з недостатнім забезпеченням органів та тканин киснем (гіпоксемія) та затримкою в організмі вуглекислого газу (гіперкапінія).

При ГЛН розлади газообміну розвиваються швидко, упродовж кількох днів, годин або навіть хвилин і характеризуються тенденцією до прогресування, що потребує термінової діагностики й невідкладних заходів.

На сьогодні відсутні загальні дані про епідеміологічну картину гострої дихальної недостатності. Лише існують показники по окремим нозологічним формам. [Наказ МОЗ № 34, 2014]. В розвинутих країнах світу кількість пацієнтів з хронічною дихальною недостатністю (ХДН), які потребують кисневої підтримки, складають понад 8-10 хворих на 10000 населення. У 3-5% пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) спостерігається 1-2 загострення перебігу захворювання з підтвердженням ГДН, яке, у разі відсутності адекватної терапії, може дійти летального наслідку. Частка догоспітальних пневмоній, які потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії з ознаками ГЛН, складає 3-10% від загальної кількості пневмоній.

Критерії ГЛН включають зниження PaO_2 <60 мм рт. ст. під час дихання атмосферним повітрям або зниження pH <7,35 і підвищення CO_2 > 50 мм рт.ст.

ГЛН часто розвивається на тлі вже набутої хронічної легеневої недостатності у хворих із хронічною гіпоксемією і гіперкапінією. У цих випадках для діагностики ГЛН має значення прогресування зниження PaO_2 і підвищення $PaCO_2$ у кожному конкретному випадку.

Дослідження PaO_2 і $PaCO_2$ дає змогу визначити не лише форму, а й вираженість ГЛН. Розрізняють три ступеня тяжкості даного синдрому:

- за інтенсивністю гіпоксемії (при рестриктивній ЛН):
I ступінь (помірна) - PaO_2 >70 мм рт. ст;
II ступінь (середня) - PaO_2 70 - 50 мм рт. ст.;
- III ступінь (тяжка) - PaO_2 <50 мм рт. ст.;
- за інтенсивністю гіперкапінії (при обструктивній ЛН):

I ступінь (помірний) - $\text{PaCO}_2 < 50$ мм рт. ст.;

II ступінь (середній) - $\text{PaCO}_2 50-70$ мм рт. ст.;

а) непрогресивна гіперкапнія, дихальний ацидоз компенсований;

б) прогресивна гіперкапнія, дихальний ацидоз некомпенсований;

III ступінь (тяжкий) - $\text{PaCO}_2 > 70$ мм рт. ст., гіперкапнічна кома.

Виділення ступенів тяжкості ГДН має орієнтовне значення, слід враховувати весь комплекс даних - вік хворого, основне захворювання, клінічні прояви.

Серед клінічних ознак ГЛН виділяють: гіпоксію, яка може проявлятися порушенням психіки, збільшенням частоти і глибини дихання, артеріальною гіпертензією і тахікардією, рідше артеріальною гіпотензією і тахікардією; гіперкапнію, симптомами якої є порушення свідомості, головний біль, гіперемія обличчя, артеріальна гіпертензія і тахікардія, збільшення частоти і глибини дихання, іноді диспноє. Найвірогіднішим проявом легеневої недостатності за відсутності причин порушення регуляції дихання вважається задишка. Ціаноз - не обов'язкова ознака, оскільки для того, щоб він став помітним, у 100 мл крові має міститися 5 г відновленого гемоглобіну. У хворих з анемією він може не розвиватися. Під час фізичного обстеження грудної клітки можна виявити свистячі хрипи, які при наростанні обструкції зникають - симптом німої легені.

Одним із проявів гострої дихальної недостатності є *гострий респіраторний дистрес-синдром (РДС)*, який, за різними даними, складає від 1,5 до 13,5 випадків на 100 000 населення на рік.

З метою підвищення інформативності та валідності критеріїв діагностики гострого дифузного ушкодження легень у вересні 2011 року в Берліні за результатами роботи експертів (членів EISCM, ATS та SCCM) узгоджувальної комісії було прийняте нове визначення гострого респіраторного дистрес-синдрому. Згідно Берлінських критеріїв, РДС встановлюють за наступними ознаками [Фещенко та ін., 2013]:

Час: виникнення синдрому в межах одного тижня від моменту дії відомого причинного фактору.

Візуалізація органів грудної клітки: двобічні затемнення, які не можуть бути зумовлені випотом, ателектазом, вузлами.

Причина набряку: дихальна недостатність, яка не може бути пояснена серцевою недостатністю чи переважанням рідиною. Потребує додаткових досліджень (наприклад ехокардіографії) для виключення гідростатичного набряку, якщо ризику немає.

Порушення оксигенації: - помірної тяжкості: 200 мм рт. ст. $< \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ (PaO_2 - парціальний тиск кисню в артеріальній крові, мм рт. ст., FiO_2 - фракція кисню у вдихнутому повітрі, яка перебуває в межах від 0,21 (при диханні повітрям) до 1 (при диханні 100 % киснем)) при ПТКВ (рівень позитивного тиску кінця видиху) > 5 см вод. ст.; середньої тяжкості: 100 мм рт. ст. \leq

$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$ при ПТКВ > 5 см вод. ст.; тяжкі: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100$ при ПТКВ ≥ 5 см вод. ст.

Для визначення причин ГЛН слід провести рентгенологічну діагностику, що дає змогу підтвердити або заперечити інфільтративні зміни, випіт, пневмоторакс, плевральні зрощення.

Також важливе значення має дослідження гематокриту HbO_2 , катетеризація центральної вени для динамічного контролю ЦВТ. Якщо дозволяє стан хворого, можна провести спірографію для визначення наявності і ступеня вираженості обструкції дихальних шляхів. Інші додаткові методи обстеження застосовують рідше, якщо припускають якусь специфічну причину легеневої недостатності - визначають вміст кальцію і фосфору в сироватці крові (необхідні для роботи м'язів) і проводять печінкові проби (при захворюваннях печінки може порушуватися газообмін у легенях).

Лікування ГЛН здійснюють одночасно у двох напрямках [Авдеев, 2004, 2005; Окороков, 2010]: 1) підтримання оптимального рівня вентиляції та оксигенації крові; 2) лікування бронхолегеневої інфекції, відновлення прохідності бронхів.

При I ступені гострої легеневої недостатності лікування показано консервативне і включає інгаляції зволоженого кисню, застосування бронхолітиків, муколітиків.

Адекватна киснева терапія є важливим методом лікування гострої легеневої недостатності. Інгаляцію O_2 здійснюють у концентраціях, достатніх для підтримання PaO_2 на рівні 55-60 мм рт. ст. за умови контролювання PaCO_2 , рН крові і клінічного стану хворого. Як бронходилататор можна використовувати внутрішньовенне крапельне введення еуфіліну 10-20 мл 2,4 % розчину в 300 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (при відсутності артеріальної гіпотензії). З метою дренажу бронхів доцільно застосовувати внутрішньовенне введення 10 мл 10 % розчину натрію йодиду, амброксолу по 15 - 30 мг в/в крапельно. При відсутності ефекту проводиться лікувальна бронхоскопія з промиванням трахеобронхіального дерева, що дозволяє ліквідувати закупорку бронхів гнійним або слизово-гнійним секретом.

В останні роки використовується гіпербарична оксигенація, що виконується в барокамері при тиску 1,6 - 2 атм. Проводиться щоденно, по 1-3 сеанси, тривалістю 40 - 60 хвилин. Метод сприяє збільшенню кисневої ємності крові.

При II-III ступені гострої легеневої недостатності лікування включає: інгаляції зволоженого кисню через носові катетери або маску; лікувальну бронхоскопію при вираженій обструкції дихальних шляхів, ателектазі; в екстрених випадках проводять штучну вентиляцію легень (ШВЛ).

Показаннями до ШВЛ є: 1) відсутність самостійного дихання; 2) тяжкі порушення ритму або патологічні ритми дихання; 3) клінічні симптоми гіпоксії та гіперкапнії, що не зникають після консервативних методів.

ШВЛ можна припинити лише в разі повного зник-

нення симптомів легеневої недостатності. Реанімацію при гострій легеневій недостатності спрямовують на усунення не лише порушень дихання, а й розладів геодинаміки, функції печінки й нирок, порушень обмінних процесів.

Водночас із проведенням кисневої терапії слід поліпшити дренажну функцію бронхів, призначаючи бронхолітичні препарати й антибактеріальні засоби. Показано також мікротрахеотомію для введення ізотонічного розчину натрію хлориду з антибіотиками з метою стимулювання кашлю та розрідження мокротиння.

Хронічна легенева недостатність (ХЛН) розвивається упродовж місяців і років. Її початок може бути непомітним, або вона може розвиватися при неповному відновленні після ГДН. Відповідно до класифікації затвердженій наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р., виділяють *три ступені тяжкості легеневої недостатності*:

- *легенева недостатність I ступеня* - хворий відзначає виникнення задишки, якої раніше не було, під час виконання звичайного фізичного навантаження (рівень звичного фізичного навантаження для кожного пацієнта індивідуальний і залежить від фізичного розвитку);

- *легенева недостатність II ступеня* - задишка з'являється під час виконання незначного фізичного навантаження (під час ходіння рівною місцевістю);

- *легенева недостатність III ступеня* - задишка турбує в стані спокою.

В залежності від механізмів порушення легеневої вентиляції виділяють:

а) *обструктивний тип легеневої недостатності* виникає у результаті звуження просвіту дихальних шляхів та виникненні перешкоди нормальному руху повітря в верхніх і нижніх дихальних шляхах;

б) *рестриктивний тип легеневої недостатності* виникає у результаті зменшення дихальної поверхні легень або зменшення здатності легеневої тканини до розтягнення;

в) *змішаний тип легеневої недостатності* характеризується одночасною наявністю ознак як обструктивних, так і рестриктивних вентиляційних порушень.

Основною клінічною ознакою ХЛН - задишка, яка з'являється тоді, коли апарат вентиляції не може забезпечити належний рівень газообміну, адекватний обмінним потребам організму. Задишка посилюється під час фізичного навантаження і слабшає в стані спокою, однаково виражена в горизонтальному й вертикальному положеннях. Кількість дихальних рухів перевищує 24-26 за хв., супроводжується порушенням ритму дихання, участю в диханні допоміжних дихальних м'язів.

Ціаноз не є постійною і ранньою ознакою ЛН і розвивається, якщо в крові 1/3 гемоглобіну циркулює у вигляді відновленого гемоглобіну. Ціаноз при ЛН центральний, це так званий теплий ціаноз, оскільки сповільнення кровотоку на периферії при цьому не спостерігається. Після вдихання кисню впродовж 5-10 хв. ціаноз зменшується або зовсім зникає.

Через розвиток поліцитемії на тлі гіпоксії у хворих із

Таблиця 1. Типи вентиляційної недостатності.

Показники	Тип вентиляційної недостатності
ЖЕЛ > ОФВ1 ≥ ОФВ1/ЖЕЛ ЖЕЛ = ОФВ1 > ОФВ1/ЖЕЛ	Обструктивний
ЖЕЛ < ОФВ1 ≤ ОФВ1/ЖЕЛ	Рестриктивний
ЖЕЛ = ОФВ1 < ОФВ1/ЖЕЛ ЖЕЛ > ОФВ1 < ОФВ1/ЖЕЛ	Змішаний

Таблиця 2. Класифікація дихальної недостатності за ступенем важкості.

Ступінь	PaO ₂ , мм рт. ст.	SaO ₂ , %
Норма	>80	>95
I	60-79	90-94
II	40-59	75-89
III	<40	<75

ЛН можуть спостерігатись симптоми барабаних паличок і годинникових скелець.

Важливу роль у діагностуванні ХЛН відіграють рентгенологічні та інструментальні методи дослідження, які разом з даним анамнезу дають змогу виявити основне захворювання. Найбільш доступним інструментальним методом діагностики ЛН є спірографія з реєстрацією кривої "потік-об'єм" форсованого дихального маневру.

За даними спірографії можна виділити наступні типи вентиляційної недостатності (табл. 1)

На газометричних показниках заснована класифікація дихальної недостатності за ступенем важкості (табл. 2) [Авдеев, 2004; 2005]. Ця класифікація є універсальною та має важливе практичне значення, оскільки визначає лікувальну тактику. Так, II ступінь легеневої недостатності вимагає призначення оксигенотерапії, а III ступінь - респіраторної підтримки.

Під час перебігу ХЛН унаслідок загострення основного захворювання може перейти у ГДН. ХЛН сприяє розвитку хронічного легеневого серця, яке ускладнюється серцевою недостатністю, проявами якої можуть бути набряки нижніх кінцівок, збільшення печінки, асцит. Одним із ускладнень легеневої недостатності є синдром хронічного дисемінованого внутрішньо судинного зсідання крові.

Основні лікувальні заходи легеневої недостатності повинні бути спрямовані на відновлення і підтримку дренажної функції бронхів, прохідності бронхів, проведення антибактеріальної і неспецифічної протизапальної терапії [Окоороков, 2010]. У разі розвитку легеневої недостатності II - III ступеня до комплексу лікувальних заходів потрібно включити оксигенотерапію.

До засобів, які поліпшують дренажну функцію бронхів, належать відхаркувальні препарати, зокрема муколітики (бромгексин, лазолван, ацетил цистеїн), позиційний дренаж бронхів, ЛФК, масаж грудної клітки. При загостренні бронхолегеневої інфекції призначається антибактеріальна терапія. За показаннями проводиться лікування кортикостероїдами.

Кисневу терапію, що є патогенетичною терапією легеневої недостатності, водночас можна розглядати як захід профілактики розвитку легеневого серця і його недостатності. Тактика лікування киснем може змінюватись залежно від наявності задишки, задишки й гіпоксемії, гіпокемії і гіперкапнії. При тахіпноє з початковою гіпоксемією або без неї застосовується зволожена 40-60% суміш кисню з повітрям зі швидкістю подавання 3-6 л/хв. Найкраще проводити інгаляцію кисню через носові катетери. При гіпоксемії без гіповентиляції і затриманні вуглекислоти також проводяться інгаляції зволоженого кисню 50-60 % зі швидкістю 6-9 л/хв. під контролем частоти й глибини дихання. Показана довготривала кисневотерапія (постійна, ситуаційна, CPAP-терапія (continuous positive airway pressure) - метод терапії постійним позитивним тиском в дихальних шляхах, довготривала домашня вентиляція легень) [Авдеев, 2005; Свінціцький, 2008].

Хворим із легеневою недостатністю III стадії, в яких ще немає затримання CO₂ в артеріальній крові, але оксигенація зумовлює гіповентиляцію і підвищення PaCO₂ інгалюють добре зволожену 24-30% киснево-повітряну суміш під контролем частоти й глибини дихання (ефективної альвеолярної вентиляції). Показана тривала киснева терапія (понад 15 год. на добу).

Найтяжчим для лікування вважають поєднання тяжкої гіпоксемії і вираженої гіперкапнії. Такі хворі повинні перебувати у відділенні інтенсивної терапії та отримувати лікування відповідно до схем лікування ГЛН.

Прогноз. Хронічна легенева може тривати роками. Загострення найчастіше настає від приєднання інфекції. Поступово приєднується серцева недостатність. Хворі можуть померти від декомпенсації дихальної або серцевої діяльності. Прогноз при гострій дихальній недостатності тим кращий, чим швидше початі інтенсивна терапія і реанімаційні заходи.

Профілактика розвитку первинної легеневої недостатності - це боротьба з тютюнопалінням, забруднен-

ням атмосфери, ефективне лікування вірусних і бактеріальних легеневих захворювань, санація вогнищ бронхо-легеневої інфекції, заходи боротьби з поширенням туберкульозу легень та ефективність його лікування.

До основних заходів медичної реабілітації при захворюваннях, які супроводжуються легеневою недостатністю, відносять легеневу реабілітацію та санаторно-курортне лікування [Наказ МОЗ №555; Шевчук, 2014]. Легенева реабілітація під час санаторно-курортного лікування реалізується через використання природних лікувальних чинників, кліматотерапії та немедикаментозних методів лікування. Пріоритетом санаторно-курортного лікування є використання кліматотерапії, ЛФК, фізіотерапевтичних методів лікування. Враховуючи те, що найчастіше функція дихання порушується при бронхолегеневих захворюваннях (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, туберкульоз легень і ін.), а також серцево-судинних захворюваннях (ІХС, гіпертонічна хвороба і ін.) лікування повинно проводитись з врахуванням форм і фази захворювання і починатись по можливості на ранніх стадіях захворювання.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Легенева недостатність є доволі частим (4-65%) супутником цілого ряду захворювань, серед яких переважають хвороби бронхо-легеневої системи. Гостра дихальна недостатність є одним з найважчих невідкладних станів, тоді як хронічна легенева недостатність призводить до інвалідизації населення працездатного віку, зростання смертності, довготривалого і вартісного лікування.

Враховуючи високу частоту, складність механізмів виникнення, інвалідизацію та смертність від легеневої недостатності засвоєння основ її діагностики, лікування та профілактики є актуальним завданням не лише лікарів пульмонологів, але й також фахівців іншого профілю.

Список літератури

- Авдеев С. Н. Дыхательная недостаточность / С. Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология. Аллергология. - 2004. - № 1. - С. 21 - 26.
- Авдеев С. Н. Острая дыхательная недостаточность: основные подходы к диагностике и терапии / С. Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология. Аллергология. - 2005. - № 4. - С. 25 - 29.
- Внутрішня медицина / [А. С. Свінціцький, Л. Ф. Конопльова, Ю. І. Фещенко та ін.]; за ред. роф. К. М. Амосової. - К. : Медицина, 2009. - 1088 с.
- Гаврисюк В. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких / В. Гаврисюк // Ліки України. - 2004. - № 11. - С. 29 - 31.
- Зильбер А. П. Дыхательная недостаточность / А. П. Зильбер. - Москва : Медицина, 1989. - 512 с.
- Наказ МОЗ України "Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги. Гостра дихальна недостатність" № 34 від 15.01. 2014 р. - 18 с.
- Наказ МОЗ України "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень" № 555 від 27.06. 2013 р. - 91 с.
- Окороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: Лечение болезней органов дыхания / А. Н. Окороков. - М., Т. 1. : Мед. лит., 2008-560 с.
- Пневмония у взрослых осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Навчальний посібник / [Фещенко Ю. І., Дзюблик О. Я., Дзюблик Я. О. та ін.]; за ред. Фещенко Ю. І. - К., 2013. - 171 с.
- Сучасні підходи до реабілітації інвалідів працездатного віку внаслідок хвороб органів дихання. Посібник / В. І. Шевчук, В. Ю. Забур'янова, М. В. Вернигородська, С. В. [та ін.] - Вінниця, 2014 - 64 с.

Ильюк И. А.

ЛЕГОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Резюме. В статье приведены современные данные относительно основных причин, патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования легочной недостаточности. Указана классификация легочной недостаточности, типы легочной недостаточности в зависимости от механизмов нарушения легочной вентиляции. Четко отображены клинические признаки острой легочной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома. Описаны клинические проявления хронической легочной недостаточности. Подчеркнута роль спирографии в диагностике хронической легочной недостаточности, а также основные принципы ее современного лечения, профилактики и реабилитации.

Ключевые слова: легочная недостаточность, острая легочная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, хроническая легочная недостаточность.

Iliuk I.A.

PULMONARY INSUFFICIENCY - MODERN APPROACH TO THE ISSUE

Summary. The article gives current data concerning the main causes, pathogenetic mechanisms of occurrence and progression of pulmonary insufficiency. The modern classification of pulmonary insufficiency and types of pulmonary insufficiency depending on the mechanisms of pulmonary ventilation impairment are provided. Clinical signs of acute pulmonary insufficiency and acute respiratory distress-syndrome are clearly indicated. Clinical manifestations of chronic pulmonary insufficiency are described. The importance of spirometry in diagnosing chronic pulmonary insufficiency as well as the main principles of its current treatment, prevention and rehabilitation are pointed out.

Key words: pulmonary insufficiency, acute pulmonary insufficiency, acute respiratory distress-syndrome, chronic pulmonary insufficiency.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2015 р.

Ильюк Ирина Анатоліївна - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 095 076-47-00

© Луцюк М.Б., Артемчук М.А., Тертишна О.В., Качула С.О., Баліцька О.П.

УДК: 616.153.478: 613.2

Луцюк М.Б., Артемчук М.А., Тертишна О.В., Качула С.О., Баліцька О.П.

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

ХАРЧУВАННЯ ТА СИНДРОМ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

Резюме. В огляді наведені дані про патологічні процеси в організмі людини, розвиток яких пов'язують з підвищенням рівня гомоцистеїну в плазмі крові, проведено аналіз причин виникнення гіпергомоцистеїнемії та зазначено заходи, направлені на зниження рівня гомоцистеїну. Вказано перелік харчових речовин, що мають гіпер- або гіпогомоцистеїнемічну дію, вплив харчування на первинну та вторинну профілактику серцево-судинних захворювань, асоційованих з гіпергомоцистеїнемією, дана характеристика основних поліненасичених жирних кислот та їх вплив на обмін гомоцистеїну і серцево-судинну патологію. Розглянуті можливі механізми виникнення гіпергомоцистеїнемії за вегетаріанського способу харчування. Зроблені висновки щодо доцільності проведення цілеспрямованих досліджень по створенню превентивних дій при певних формах нозологічних захворювань з урахуванням їх впливу на обмін гомоцистеїну.

Ключові слова: гомоцистеїн, профілактика гіпергомоцистеїнемії, харчування та гіпергомоцистеїнемія.

Вступ

За останні роки підвищилась цікавість до гомоцистеїну (ГЦ) як чинника патогенезу багатьох захворювань. Рівень ГЦ в плазмі крові в значній мірі залежить від кількості метіоніну в продуктах харчування, тому автори поставили за мету провести огляд наукових праць, присвячених впливу харчування на розвиток синдрому гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ).

Під синдромом ГГЦ розуміють підвищений рівень в плазмі крові амінокислоти ГЦ та ускладнення, характерні для цього стану - прискорений розвиток серцево-судинної патології, тромбофілію, дефекти розвитку нервової трубки тощо. З ГГЦ асоційовані такі захворювання та стани як невіношування вагітності, ниркова та печінкова недостатність, цукровий діабет, хвороба Альцгеймера, остеопороз та інші [Пентюк та ін., 2003]. Тому боротьба з ГГЦ вважається актуальною

медичною проблемою [Заїчко та ін., 2012; Луцюк та ін., 2013; Kothekar, 2007].

Аналіз причин виникнення ГГЦ дозволяє умовно виділити три типи ГГЦ. До першого типу віднесена ГГЦ, причини виникнення якої в принципі не можуть бути усунені. Це - приналежність до білої чи жовтої раси, чоловіча стать, похилий вік, менопауза, геохімічні особливості регіону тощо. Сюди ж відносяться вроджені (генетичні) дефекти ферментів, що приймають участь в елімінації ГЦ та обміні вітамінів В2, В6, В9, В12, коферментні форми яких забезпечують функціонування вказаних ензимів.

До другого типу належить ГГЦ, причини виникнення якої можуть бути за бажанням повністю усунені, наприклад: низька фізична активність, зловживання чаєм, кавою, алкоголем, паління, дефекти харчування

(відсутність факторів, необхідних для елімінації ГЦ), підвищений індекс маси тіла, неконтрольований прийом ліків, що мають побічну гіпергомоцистеїнемічну дію тощо.

Третій тип асоційований з різними хворобами та станами, за яких причина виникнення ГГЦ невідома. Це - ниркова недостатність, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, псоріаз, остеопороз та інші. Можна припускати, що в даному випадку корисними для пацієнта будуть заходи, направлені як на зниження рівня ГЦ в крові, так і на лікування основного захворювання загальноприйнятими методами.

Незважаючи на різні причини виникнення ГГЦ більш або менш виражений гіпогомоцистеїнемічний ефект спостерігається при позбавленні вказаних вище шкідливих звичок, застосуванні великих доз вітамінів (особливо В6, В9, В12), есенціальних жирних кислот, мікроелементів, препаратів з доведеною гіпогомоцистеїнемічною дією (наприклад, бетаїну, холіну, жіночих статевих гормонів), обережного використання лікарських засобів з гіпергомоцистеїнемічною дією та інше.

Хоча проблемі ГГЦ присвячена велика кількість робіт, існує ряд суперечливих, неоднозначних даних і невирішених питань. Наприклад, в багатьох випадках невідомі причини виникнення ГГЦ, невизначено за яких показників рівня ГЦ в крові слід призначати гіпогомоцистеїнемічну терапію, вплив на обмін ГЦ різних дієт та інші [Smulders, Blom, 2010].

Нижче наведені дані щодо значення харчування в профілактиці та лікуванні ГГЦ.

ВПЛИВ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ НА РІВЕНЬ ГЦ В КРОВІ

Рівень ГЦ в плазмі крові залежить від кількості метіоніну в продуктах харчування, оскільки ця амінокислота - єдине джерело ГЦ в організмі. Тому підвищувати рівень ГЦ в крові здатні дієти, що містять великі кількості білків тваринного походження, які багаті на амінокислоту метіонін. В таблиці 1 наведені дані про вміст метіоніну в деяких продуктах харчування [Петровский, 1971].

Звертає на себе увагу низький вміст метіоніну в овочах та фруктах та значно вищий - у продуктах тваринного походження. Проміжна концентрація метіоніну виявлена у зернобобових.

До харчових речовин, які приймають безпосередню

участь в обміні ГЦ в складі ГЦ-метаболізуючих ферментів належать вітаміни В2, В6, В9, В12 і мінерали цинк та залізо. Певну здатність знижувати рівень ГЦ або запобігати ускладненням, характерним для ГГЦ мають також речовини, що містять рухомі метильні групи (наприклад, холін та бетаїн) вітаміни А, С, поліненасичені жирні кислоти, антиоксиданти, деякі мікроелементи, харчові добавки.

За нашими даними, казеїно-крохмальна дієта, збагачена вітамінами В6, В9, В12 та мікроелементами (цинком, хромом та ванадієм) за експериментальних моделей ГГЦ проявляє як лікувальний, так і профілактичний ефекти [Артемчук, 2008].

ХАРЧУВАННЯ ТА ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В роботі [Cui et al., 2010] вивчали можливість первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у японців, до складу раціону яких входили продукти з більшим або меншим вмістом вітамінів В6, В9 та В12. Ці дослідження проводились за спеціальною програмою протягом 14-років шляхом анкетування харчування здорових (на час початку дослідження) жителів Японії - (біля 60000 осіб). Враховані інші показники, які потенційно можуть впливати на ризик розвитку ССЗ: вік, індекс маси тіла, куріння (ніколи не курить, экс-курець, інтенсивність куріння 1-19 та >20 сигарет / добу), споживання алкоголю по категоріям (ніколи не вживає, экс-п'яниця, кількість випитого алкоголю (1-22, 23-45, 46-68, > 69 г етанолу на добу), гіпертонія, наявність цукрового діабету, а також вживання насичених жирних кислот, ω-3 і ω-6 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), прийом полівітамінних препаратів. По кількості вживання з їжею вітамінів В6, В9 та В12 всі обстежені особи були розподілені на 3 групи - з недостатнім, середнім та високим забезпеченням. Протягом всього періоду документувались випадки смертності від різних ССЗ (інсульти, ішемічна хвороба серця, серцеві напади, інші серцево-судинні захворювання). Було підраховано, що упродовж всього періоду спостережень померло від інсульту 986 осіб, від ішемічної хвороби серця (ІХС) 424, від серцевих нападів (інфаркту) 318 та від інших ССЗ 2087 осіб. Харчове споживання фолієвої кислоти і вітаміну В6 (але не вітаміну В12) було зворотно пов'язане з смертністю від серцевих нападів у чоловіків і з смертністю від інсульту, ІХС, інших ССЗ у жінок. Ця зворотна асоціація залишилась статистично достовірною навіть після виключення осіб з вказаними вище іншими факторами ризику ССЗ, а також осіб, які користувалися мультивітамінними добавками. Автори вважають своє дослідження доказом того, що споживання продуктів, багатих на фолієву кислоту та вітамін В6 є сильним профілактичним засобом і здатне знизити ризик серцево-судинних захворювань, особливо інфарктів у чоловіків і що механізм дії цих вітамінів асоційований із їх гіпогомоцистеїнемічною здатністю [Cui et al., 2010].

Таблиця 1. Вміст метіоніну в деяких продуктах харчування (в грам %).

Назва продуктів	Вміст метіоніну	Назва продуктів	Вміст метіоніну
Помідори	0,07	Горох	0,286
Морква	0,010	Свинина	0,352
Банани	0,011	Яйця	0,401
Картопля	0,025	Яловичина	0,466
Горошок	0,027	Оселедець	0,533
Рис	0,137	Кури	0,556
Пшениця	0,143	Сир (твердий)	0,715

ХАРЧУВАННЯ ТА ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ССЗ

Звертає на себе увагу велике за обсягом дослідження значення харчових речовин, а саме вітамінів В6, В9, В12 та омега-3 поліненасичених жирних кислот для вторинної профілактики серцево-судинної патології [Galán et al., 2010]. Учасники - жителі Франції (2501 особа), що мали в анамнезі інфаркт міокарду, нестабільну стенокардію або ішемічний інсульт. Щоденно, протягом 4,7 років пацієнти отримували 5-метилтетрагідрофолат (560 мкг), вітамін В6 (3 мг), вітамін В12 (20 мкг) або омега-3 жирні кислоти (600 мг ейкозапентаанової кислоти та докозагексаанової кислоти у співвідношенні або плацебо. Вітаміни та омега-3 жирні кислоти застосовували окремо чи разом. Документували протягом всього періоду серцево-судинні захворювання, а через рік - вміст в плазмі ГЦ, омега-3 жирних кислот, в сироватці крові вітамінів В6, В9, В12, холестеролу тощо. Виявлено, що вітаміни та омега-3 жирні кислоти суттєво (на 19%) зменшують в плазмі вміст загального ГЦ (фон - 12,8 мкмоль/л), збільшують (на 37%) концентрацію омега-3 жирних кислот, вітаміну В6 (на 116%), В9 (на 146%), В12 (на 35%). Незважаючи на ці нібито позитивні зрушення не виявлено ніякого впливу вітамінів та омега-3 жирних кислот на кількість серцевих подій як у чоловіків, так і у жінок. Але необхідно відмітити особливості способу життя жителів Франції. Так, згідно даним ВОЗ, жителі Франції, Іспанії, Італії та Греції знаходяться в сімці кращих країн щодо здорового способу життя. Крім того, жителі вказаних країн багаче вживають підвищені кількості фруктів, овочів, горіхів, бобових, оливкової (тільки першого віджиму) та рапсової олії, а також риби, цільнозернових продуктів, макаронних виробів, риби та невеликі кількості м'яса (так звана "середземноморська дієта"). Така дієта характеризується високим вмістом антиоксидантів, вітамінів, ПНЖК, а у самих жителів спостерігаються знижені показники ССЗ, рівнів холестерину крові, ГЦ, фібриногену, С-реактивного білку тощо. На нашу думку, на фоні здорового способу життя та харчування і фактично нормального рівня ГЦ в крові збагачення раціону досліджуваних осіб вітамінами В6, В9, В12, та омега-3 ПНЖК могло не дати очікуваного профілактичного ефекту щодо ризику виникнення серцевих захворювань.

ОМЕГА-3 ПНЖК ТА ГЦ

Стисло наведемо дані щодо структури та властивостей цих ліпідів. Омега-3 ПНЖК мають три і більше подвійних зв'язків. Цифра 3 означає, що один з подвійних зв'язків знаходиться біля 3 (з кінця молекули) атому вуглецю. Цей останній (метильний) атом вуглецю молекули жирної кислоти по аналогії з останньою літерою грецького алфавіту (ω) отримав позначку " ω " або " Ω " (омега). Найбільш важливими для організму людини є три ω -3 ПНЖК, а саме:

Альфа-ліноленова кислота (АЛК). Ліпідна формула 18:3 (ω -3). Хімічна формула: цис, цис, цис-9, 12, 15 -

октадекатрисенова кислота;

Ейкозапентаєнова кислота (ЕПК). Ліпідна формула 20:5 (ω -3). Хімічна формула: цис, цис, цис, цис, цис-5, 8, 11, 14, 17- ейкозапентаєнова кислота;

Докозагексаєнова кислота (ДГК). Ліпідна формула 22:6 (ω -3). Хімічна формула: цис, цис, цис, цис, цис, цис-4, 7, 10, 13, 16, 19 -докозагексаєнова кислота.

АЛК в організмі людини не синтезується, ЕПК та ДГК синтезуються з АЛК в незначній кількості, причому є дані, що ω -6 ПНЖК гальмують цей синтез. Є інші прояви антагонізму між ω -3 та ω -6 ПНЖК. АЛК міститься у льняній олії, ЕПК та ДГК - в рибацькому жирі холодноводних риб.

Ще у 70-х роках минулого сторіччя було виявлено, що корінні жителі Гренландії інуїти (як і ескімоси інших країн) вживають велику кількість жирної риби, що містить багато ω -3 ПНЖК, та рідше хворіють на ССЗ, атеросклероз, гіпертонію тощо. Пізніше Американська асоціація кардіологів рекомендувала приймати 300 мг ЕПК/ДГК на добу здоровим дорослим людям та до 1 г хворим на ішемію серця. Біологічну дію ω -3 ПНЖК пов'язують з їх високим вмістом в центральній нервовій системі, входженням до складу мембран, утворенням з них ейкозаноїдів та нещодавно відкритих окислених сполук - резолвінів, докозатриєнів та нейропротективів. Омега-3 ПНЖК мають мембранопротекторну, антисклеротичну (зменшують рівень холестерину, атерогенних ліпопротеїдів низької щільності та підвищують рівень антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності), ангіопротекторну, антитромбофілічну, нейропротекторну та інші корисні властивості. В значній кількості експериментальних та клінічних робіт вивчено вплив ω -3 ПНЖК на рівень загального ГЦ плазми.

Оскільки з цього приводу отримані неоднозначні дані, звернемося до узагальнюючої роботи групи авторів [Huang et al., 2011], що проаналізували 11 рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень, опублікованих за період між 1996 та 2010 роками, в яких визначався зв'язок між забезпеченням організму ω -3 ПНЖК та рівнем в плазмі загального ГЦ. Автори вважають, що дія ω -3 ПНЖК полягає у значному зниженні у пацієнтів рівня ГЦ (зважаючи на різницю середніх - 1,59 мкмоль/л за 95% вірогідності) в порівнянні з контрольною групою осіб, що отримували плацебо. Зазначено, що харчові добавки у вигляді ω -3 ПНЖК дійсно спроможні знижувати рівень гомоцистеїну плазми, але ще треба проаналізувати наслідки цього ефекту [Huang et al., 2011]. Наведемо конкретні приклади.

Дослідження японських авторів [Kume et al., 2013] були присвячені вивченню зв'язку між рівнями в крові здорових людей ω -3 і ω -6 ПНЖК, що входять до складу фосfolіпідів плазми, плазмовим ГЦ та фолатом. В досліджах були задіяні 290 чоловіків та 206 жінок. Було виявлено, що рівень плазмового ГЦ у чоловіків та у жінок негативно корелює з загальною концентрацією ω -3 ПНЖК (ЕПК та ДГК), але статистично достовірна зво-

ротна кореляція мала місце лише між ГЦ та ДГК, а також з фолатом. Не вдалося знайти чіткої кореляції між рівнями ГЦ та ω -6 ПНЖК.

В роботі [Tayebi-Khosroshahi et al., 2013] досліджували вплив омега-3 ПНЖК на рівень ГЦ у діалізних пацієнтів. Хворі отримували щоденно протягом двох місяців 3 г вказаних жирних кислот. В кінці періоду спостереження достовірно були знижені рівні гомоцистеїну, холестеролу, кількість тромбоцитів та активність лужної фосфатази.

В роботі [Huang et al., 2012] вивчали вміст жирних кислот фосфоліпідів плазми та його зв'язок з плазмовим ГЦ у пацієнтів (китайців) з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2). Обстежено 104 особи з ЦД 2 і 150 здорових осіб. Виявлено, що рівень ГЦ плазми осіб з ЦД 2 був значно вищим, ніж у здорових ($p < 0,001$). Поширеність ГГЦ також була значно вищою за ЦД 2 (36,54%) у порівнянні з здоровими суб'єктами (17,32%). Концентрації жирних кислот, а саме 20:4 ω -6; 22:5 ω -3; загальних ПНЖК та ω -6 ПНЖК позитивно та достовірно корелювали з рівнем ГЦ у осіб з ЦД 2, а рівні 22:6 ω -3 ПНЖК, навпаки, мали негативну кореляцію з плазмовим ГЦ за ЦД 2. Автори вважають, що підвищені рівні плазмового ГЦ у осіб з ЦД 2 типу пов'язані з низьким споживанням 22:6 ω -3 жирних кислот і що особи з ЦД 2 повинні більше вживати ω -3 ПНЖК, що містяться в рибі або риб'ячому жиру, та знизити вживання ω -6 ПНЖК.

Механізми впливу ПНЖК на рівень ГЦ частково розкриті в дослідженнях [Huang et al., 2012] - авторів, що раніше виявили здатність ω -3 ПНЖК в експерименті на щурах знижувати рівень плазмового ГЦ. В експериментах з використанням культури клітин HepG2 вивчено вплив ω -3 ПНЖК кислот (ЕПК, ДГК та АЛК) на експресію мРНК критичних генів, що кодують ферменти метаболізму ГЦ. Тривалість експозиції вказаних жирних кислот становила 48 годин, рівні мРНК визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Виявлено (скрізь з достовірністю $p < 0,05$), що рівень експресії гену метилтетрагідрофолатредуктази був значно вищим під дією ДГК та АЛК, а експресія метіонінаденозинтрансферази - суттєво меншою у порівнянні з контролем та групою з альфа-ліноленовою кислотою. Експресія цистатіонін- γ -ліази підвищувалась за дії ЕПК та ДГК у порівнянні з контролем. Не знайдено суттєвих змін у рівнях експресії мРНК S-аденозилгомоцистеїнгідролази, цистатіонін- β -синтази та 5-метилтетрагідрофолатгомоцистеїнметилтрансферази у всіх групах.

ВЕГЕТАРИАНСЬКІ ДІЄТИ ТА ГЦ

Значна кількість робіт присвячена впливу на рівень ГЦ вегетаріанських дієт. Нагадаємо, що серед вегетаріанців є вегани (вживають лише продукти рослинного походження, а суворі вегани (В) - тільки сирі продукти), лакто- (ЛВ), ово- (ОВ), або лакто-ово-вегетаріанці (ЛОВ) (вживають додатково молоко, яйця або молоко та яйця). Близькими до них є псекетаріанці (вживають рибу) та поллотаріанці (вживають м'ясо птиць). Вегетаріанство з

включенням тих чи інших продуктів тваринного походження (младовегетаріанство) суттєво не суперечить основам науково обґрунтованого раціонального харчування.

Згідно даним літератури, у вегетаріанців значно знижена захворюваність та смертність від ССЗ (наприклад, від ІХС по різним даним в залежності від виду вегетаріанства на 8 - 32%), рідші випадки ЦД 2 типу (майже у два рази), катаракти (на 40% у веганів та на 30% у інших вегетаріанців), гіпертонії, ожиріння, раку товстої кишки, зменшені показники метаболічного синдрому, збільшена тривалість життя (по даним різних дослідників на 3,6 - 7,3 років).

Разом з тим у веганів дієта звичайно багата ω -6- та бідна ω -3 ПНЖК (ЕПК та ДГК), незамінними амінокислотами, цинком, вітамінами В2, А, D і що особливо важливо - вітаміном В12. У частини вегетаріанців внаслідок дефіциту вітаміну В12 та, можливо, дії інших вказаних факторів, спостерігаються погіршення пам'яті, неврологічні та психічні розлади як наслідок загибелі нейронів та зменшення маси головного мозку. Ці ознаки, а також ослаблення кісток, сліпотата перніціозна анемія, частіше спостерігаються у веганів похилого віку, що погіршує якість їхнього життя, та дітей.

Огляд відповідних робіт (виконаних в 1999-2010 рр), та їх мета-аналіз був здійснений нещодавно [Obersby et al., 2013]. В проаналізованих роботах досліджувались рівні ГЦ та вітаміну В12 у вегетаріанців, а саме у В, ЛВ, ЛОВ та у всеїдних осіб. Лише у двох дослідженнях (з 17 прийнятих до розгляду) рівні ГЦ у вегетаріанців не відрізнялись від інших осіб. Зроблено такі загальні висновки: по-перше, існує зворотний зв'язок у всіх людей незалежно від типу харчування між рівнями ГЦ в плазмі крові та концентрацією в сироватці крові вітаміну В12, по-друге - у більшості вегетаріанців підвищений у порівнянні з всеїдними загальний рівень плазмового ГЦ.

Наведемо як приклад конкретні дані [Krajcovicovl-Kudliskovl et al., 2000]. В роботі вимірювали рівень загального ГЦ плазми, вітамінів В12 та В9 в сироватці крові за альтернативного харчування в групах дорослих (В - 32 особи, ЛВ+ЛОВ - 62 особи) у порівнянні з всеїдними (59 осіб). У групі вегетаріанців середній рівень гомоцистеїну був 13,18 проти 10,19 мкмоль/л у всеїдних; частота ГГЦ становила 29% проти 5% у всеїдних. У групі веганів середнє значення ГЦ дорівнювало 15,79 мкмоль/л, а у 53% з них спостерігалась ГГЦ (рівень ГЦ перевищував 15 мкмоль/л). На основі анкетування було з'ясовано, що всеїдні споживають рекомендовану кількість метіоніну, проте у осіб, що мали альтернативне харчування, споживання метіоніну є недостатнім внаслідок низького вмісту метіоніну в рослинних білках.

Наведені дані ще раз доводять неповноцінність харчування веганів, що призводить до вираженого дефіциту вітаміну В12 та інших харчових речовин і розвитку у більшості осіб помірної ГГЦ. Звертає на себе увагу той факт, що незважаючи на помірну ГГЦ у веганів зменшені випадки ССЗ мабуть, внаслідок зменшення

кількості гіпертонії, ожиріння, цукрового діабету тощо. Можна думати, що група факторів, які гальмують розвиток ССЗ та ГГЦ у веганів (а саме зменшення артеріального тиску та випадків цукрового діабету, ожиріння, дефіцит метіоніну тощо) превалює над факторами, що мають протилежну дію (недостатність вітамінів В12, В2, А, ω -3 ПНЖК). Треба зазначити, що тільки високу ГГЦ можна віднести до ведучих факторів ризику розвитку ССЗ, в той час як у веганів і особливо у м'ясоїдів (ЛВ та ЛОВ) наявна лише незначна ГГЦ. Разом з тим можливо, що незначна, але тривала ГГЦ здатна негативно вплинути на інші біологічні процеси у вегетаріанців та викликати вказані вище патологічні відхилення, що на фоні більш тривалого життя можуть знизити якість життя. В ряді клінічних та експериментальних робіт відмічені нейро- та ембріотоксичність ГГЦ, зв'язок з остеопорозом, переломами кісток, ураженням структур ока та інші зміни - ознаки, які частіше спостерігаються у вегетаріанців.

В кінці огляду нагадаємо, що наукова нутриціологія вирізняє такі види харчування: раціональне, превентивне, лікувально-профілактичне та дієтичне (лікувальне) [Ван-

ханен, 1999]. На наш погляд, до проблеми ГГЦ має відношення раціональне та особливо превентивне харчування. Згідно [Ванханен, 1999] цей різновид харчування ґрунтується на застосуванні дієт, збагачених певними продуктами, що попереджують розвиток хвороб неспецифічної (неінфекційної) багатофакторної природи (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонія, цукровий діабет, патологія органів травлення тощо) і призначених для осіб групи ризику. На наш погляд, таке харчування торкається і синдрому ГГЦ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Згідно думки більшості науковців проблема ГГЦ має певне значення для медицини, а якість харчування відчутно впливає на рівень ГЦ в плазмі крові, його обмін та патогенетичну дію.

Вважаємо доцільним у подальшому проведення цілеспрямованих досліджень щодо створення превентивних дієт (наприклад, для хворих на ССЗ, цукровий діабет, гіпертонію тощо) з урахуванням їх впливу на обмін ГЦ.

Список літератури

- Артемчук М.А. Гіпогомостеїнемія нового вітамінно-мікроелементного комплексу (експериментальне дослідження): дис. ... кандидата мед. наук: 14.03.05/ДУ / М.А. Артемчук. - "Інститут фармакології та токсикології АМН України". - 2008. - 174 с.
- Ванханен В.В. Види біологічної дії їжі та різновиди харчування: в кн. "Гігієна харчування з основами нутриціології" / В.В. Ванханен. - Київ, "ЗДОРОВ'Я". - 1999. - С. 42 - 43.
- Гіпергомостеїнемія: медико-соціальні та фармацевтичні аспекти / Заїчко Н.В., Луцок М.Б., Григор'єва Г.С. [та ін.] / Фармацевтичний кур'єр, 2012. - № 9. - С. 30-35
- Мельник А.В. Процеси транссульфування, метилювання та утворення гідроген сульфідів в нирках у нормі та при гіпергомостеїнемії: зв'язок з функціональним станом нирок та можливості корекції (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / А.В. Мельник. - Луганськ, 2010. - 20 с.
- Метаболізм гомостеїну та його роль в патології / [Пентюк О.О., Луцок М.Б., Андрушко І.І., Поставітенко К.П.] // Український біохімічний журн. - 2003. - Т. 75, № 1. - С. 5-17.
- Петровський К.С. Гігієна харчування / К.С. Петровський // изд. "Медицина". - 1971. - Т. 1. - 512 С.
- Синдром гіпергомостеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування / Луцок М.Б., Заїчко Н.В., Григор'єва Г.С. [та ін.] // Рациональная фармакотерапия. - 2013. - № 4 (29). - С. 55-60.
- Dietary folate and vitamin b6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study / Cui R., Iso H., Date C. [et al.] // Stroke. - 2010. - Vol. 41(6). - P. 1285-1289.
- Effect of omega-3 supplementation on serum level of homocysteine in hemodialysis patients / Tayebi-Khosroshahi H., Dehgan R., Habibi Asl. B. [et al.] // Iran J. Kidney Dis. - 2013. - Vol. 7, № 6. - P. 479-484.
- Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial / Galan P., Kesse-Guyot E., Czernichow S. [et al.] // BMJ. - 2010. - T. 29, № 341. - P. 62-73.
- High consumption of ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma homocysteine: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials / Huang T., Zheng J., Chen Y. [et al.] // Nutrition. - 2011. - Vol. 27, № 9. - P. 863-867.
- Kothekar M.A. Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander / M.A. Kothekar // Indian J. Med. Sci. - 2007. - Vol. 61(6). - P. 361-371. Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores / Krajcovicovl-Kudlckovl M., Blazlcek P., Kopcovl J. [et al.] // Ann/ Nutr. Metab. - 2000. - Vol. 44(3). - P. 135-138.
- Plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids and homocysteine in Chinese type 2 diabetes patients / [Huang T., Asimi S., Lou D., Li D.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. - 2012. - Vol. 21(3). - P. 394-399.
- Plasma total homocysteine status of vegetarians compared with omnivores: a systematic review and meta-analysis / [Obersby D., Chappell D.C., Dunnett A., Tsiami A.A.] // Br. J. Nutr. - 2013. - Vol. 109, № 5. - P. 785-794.
- Polyunsaturated fatty acids in serum and homocysteine concentrations in Japanese men and women: a cross sectional study / Kume A., Kurotani K., Sato M. [et al.] // Nutrition & Metabolism. - 2013. - P. 10-41.
- Smulders Y.M. The homocysteine controversy / Y.M. Smulders, H.J. Blom // J. Inherit. Metab. Dis. - 2011. - Vol. 34, № 1. - P. 93-99.
- Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid on gene expression of the critical enzymes involved in homocysteine metabolism / Huang T., Wahlqvist M.L., Li D. [et al.] // Nutr J. - 2012. - Vol. 11. - P. 11-16.

Луцок М.Б., Артемчук М.А., Тертышная А.В., Качула С.А., Балицкая А.П.
ПИТАНИЕ И СИНДРОМ ГИПЕРГОМОСТИНЕМИИ

Резюме. В обзоре приведены данные о патологических процессах в организме человека, развитие которых связывают с повышением уровня гомостеїна в плазме крови, проведен анализ причин возникновения гипергомостеїнемии и

указаны меры, направленные на снижение уровня гомоцистеина. Указан перечень пищевых веществ, имеющих гипер- или гипогомоцистеинемическое действие, влияние питания на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с гипергомоцистеинемией, дана характеристика основных полиненасыщенных жирных кислот и их влияние на обмен гомоцистеина и сердечно-сосудистую патологию. Рассмотрены возможные механизмы возникновения гипергомоцистеинемии при вегетарианском образе питания. Сделаны выводы о целесообразности проведения целенаправленных исследований по созданию превентивных диет при определенных формах нозологических заболеваний с учетом их влияния на обмен гомоцистеина.

Ключевые слова: гомоцистеин, профилактика гипергомоцистеинемии, питание и гипергомоцистеинемия.

Lutsyuk M.B., Artemchuk M.A., Tertishna O.V., Kachula S.O., Balicka O.P.

FOOD AND SYNDROME HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Resume. The review presents data on the pathological processes in the human body, the development of which is associated with increased levels of homocysteine, an analysis of the causes of hyperhomocysteinemia and identifies measures to reduce homocysteine levels. Set the list of nutrients that have hyper- or hypohomocystinemic action, the effect of food on the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases associated with hyperhomocysteinemia, characteristics of the main polyunsaturated fatty acids and their influence on the exchange of homocysteine and cardiovascular pathology. Possible mechanisms of hyperhomocysteinemia are examined in vegetarian way of eating. Conclusions about the feasibility of targeted research on the preventive diets are made in certain forms of nosologic diseases in the context of their impact on the exchange of homocysteine.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia prevention, nutrition and hyperhomocysteinemia.

Стаття надійшла до редакції 27.04.2015 р.

Луцюк Микола Борисович - д. мед. наук, професор кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 570-269; admission@vsmu.vinnica.ua

Артемчук Михайло Андрійович - канд. мед. наук, доцент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Тертишна Олена Володимирівна - канд. біол. наук, доцент кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Качула Сергій Олександрович - канд. мед. наук, доцент кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Баліцька Олеся Павлівна - канд. фарм. наук, асистент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

© Какар'якін О.Я., Ковальчук Б.А., Біктіміров О.В.

УДК: [616.35-006.6+616.348-006.6]-082.8

Какар'якін О.Я.¹, Ковальчук Б.А.², Біктіміров О.В.²

1Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра онкології, (вул. Хмельницьке шосе, 84, м. Вінниця, Україна, 21029), 2Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер (вул. Хмельницьке шосе, 84, м. Вінниця, Україна, 21029)

ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ І РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ І ПРЯМОЇ КИШКИ

Резюме. В роботі проведено аналіз вітчизняної і зарубіжної літератури присвяченій реабілітації хворих, що перенесли хірургічне лікування з приводу раку ободової і прямої кишки. Окреслені основні проблеми з якими зустрічається хірург при лікуванні коло-ректального раку, намічені перспективи для покращення якості життя хворих. Автори розробили і рекомендують до застосування комплекс заходів по реабілітації хворих під час, і після закінчення стаціонарного лікування.

Ключові слова: коло-ректальний рак, хірургічне лікування, реабілітація.

Вступ

Колоректальний рак (КРР) належить до найбільш розповсюджених пухлинних захворювань органів черевної порожнини і стійко займає четверте місце в загальній структурі онкологічної захворюваності. За останні десятиріччя спостерігається значний ріст цієї патології в усьому світі. В країнах Західної Європи за останні 20 років поширеність КРР зросла майже втричі. В США і більшості європейських країн КРР знаходиться на 2-му місці серед всіх злоякісних пухлин [Болух та ін., 2012].

По Україні за даними Національного канцер-реєстру (2012), захворюваність на КРР склала 42,2 випадки на 100 тис. населення. Найчастіше рак товстого кишечника зустрічається в Запорізькій, Донецькій, Одеській об-

ластях, в місті Києві та Севастополі [Нац. канцер-реєстр, 2013].

Лікування раку ободової кишки обов'язково включає в себе хірургічне втручання, як на товстій кишці, так іноді, і на інших органах (печінці, шлунку, сечовому міхурі, тощо). Все це призводить до тривалої втрати працездатності, а часом інвалідності хворого. Тому крім забезпечення радикалізму лікування онкологічних хворих, в даний час все більшого значення надають можливості покращення якості їх життя. Під цим розуміють взаємину хворого в сім'ї, в суспільстві і, найголовніше, повернення до трудової діяльності, по можливості до колишньої спеціальності. Проблема реабілітації хворих

на коло-ректальний рак у світі, в тому числі і в Україні, залишається однією з найбільш актуальних у сучасній онкології [Шалимов и др., 2005].

Метою даної роботи було проаналізувати досвід вітчизняних і зарубіжних онкологів в реабілітації хворих на КРР і виробити комплекс рекомендацій для лікарів і хворих.

Реабілітація хворих на КРР залежить від ряду факторів. Таких як: вік хворих, стадія захворювання, вид хірургічного втручання, ускладнення раку (кишкова непрохідність, кровотеча, параколичний абсцес, та ін), наявності, або відсутності колостоми, методів комбінованого лікування, індивідуальних особливостей хворих та інших причин [Van de Velde., 2003].

Операції на кишечнику залежать від локалізації пухлини. Стандартними хірургічними втручаннями при раку ободової кишки є: правобічна і лівобічна геміколектомія, резекція попереково-ободової і сигмовидної кишки, обхідні товсто- і тонко-товстокишкові анастомози, колостоми. Хірургічне лікування раку прямої кишки також залежить від локалізації пухлини. Так при розташуванні пухлини на відстані менше 4 см від заднього проходу виконується черевно-промежинна екстирпація прямої кишки з формуванням колостоми (операція Кеню-Майлса), при локалізації пухлини на відстані до 12 см від заднього проходу проводиться Черевно-анальна, або наданальна резекція прямої кишки з низведенням дистальних відділів ободової кишки, при пухлинах верхньо-ампулярного і ректо-сигмоїдного відділів (вище 12 см від заднього проходу) проводяться черевна (передня) резекція прямої кишки, операція Дюамеля або операція Гартмана [Яцикий и др., 2003]. Всі ці операції мають різні функціональні результати і потребують різних реабілітаційних заходів.

Значною мірою програма реабілітації хворих залежить і від наявності у них ускладнень хірургічного лікування, які приводять до погіршення як психологічного, так і загального стану хворих. Найбільш частими ускладненнями хірургічного лікування КРР є такі, як: неспроможність швів анастомозу, кишкова непрохідність, некроз низведеної кишки, стриктура анастомозу, стриктура ануса, гнійно-запальні ускладнення [Guillem et al., 1997]. Тому при розробці реабілітаційних заходів індивідуальні особливості повинні бути обов'язково враховані.

Комплексна програма реабілітаційних заходів у хворих на КРР полягає у якісній передопераційній підготовці, проведенні хірургічної, медикаментозної, психологічної і соціально-трудова реабілітації, процедури адаптації в суспільстві й санаторно-курортного лікування [Förkkl N et al., 2014].

У даний час, на наш погляд, основною задачею для хірургів є нормалізація функціональних показників кишечника, яка полягає у розширенні показань до відновлення цілісності кишкової трубки, виконання економних резекцій, сфінктерозберігаючих та антирефлюксних операцій. Безсумнівно, що дотримання онкологіч-

них принципів проведення оперативних втручань потрібно враховувати перш за все.

Найбільш частими порушеннями після проведення сфінктерозберігаючих операцій є рубцеві звуження, незадовільна функція замикального апарату і порушення тримання, больові синдроми в зоні оперативного втручання, порушення сексуальної функції та інші [Федоров и др., 1994].

Для відновлення функції тримання велику роль відіграє тренування м'язів заднього проходу, промежини і сідничних м'язів. Ми рекомендуємо певні лікувально-гімнастичні вправи. У перші три дні після операції лікувальна гімнастика обмежується активними дихальними вправами лежачи на спині шляхом роздуття рукавички. На третій день рекомендуємо незначне активне підведення тазу з опорою на стопи, плечі і долоні, повороти хворого на правий і лівий бік з активною дихальною гімнастикою. Починаючи, з 4-5 дня пацієнт переводиться в сидяче положення з опущеними ногами. Після адаптації до цього положення проводяться вправи для верхніх і нижніх кінцівок, нахили тулуба. На 5-6-й день хворий починає процес ходьби. Після зняття швів проводяться вправи для зміцнення м'язів черевного пресу. Після виписки рекомендуємо заняття у водоймах і басейнах в комплексі з дієто-, фіто- та вітамініотерапією.

Лікувальна гімнастика для сфінктерів заднього проходу полягає в тому, що хворий зусиллям волі стискає і розтискає ці м'язи. Навіть якщо сфінктер працює слабо, такі вправи можуть посилити його роботу. Стиск продовжується 3-4 секунди, такий же час відводиться на розслаблення і відпочинок. По 10-15 таких вправ треба повторювати протягом дня 5-6 разів. Тренування м'язів, які піднімають задній прохід. Для цього разом з глибоким вдихом треба втягувати задній прохід, на видиху - опускати його.

Велике значення має відновлення ритму спорожнення кишечника і суворе дотримання режиму харчування (дрібно-порційна дієта). В дієті слід уникати надмірного харчування, обмежити вживання тваринних жирів і м'яса на користь овочів і фруктів, що містять клітковину і вітаміни А, С, Д, Е, обмежити вживання алкоголю, особливо пива, регулярний прийом кисло-молочних продуктів, при необхідності прийом проносних препаратів [Шалимов та ін., 2006].

Основна увага хворих повинна бути спрямована на те, щоб стілець був щодня і щоб він був м'яким. Найкраще щоденний стілець підтримувати легкими рослинними проносними (кора крушини, плоди жостеру, корінь ревеню). Не менш важливим є підтримка в чистоті ділянки заднього проходу. Для цього після кожного стільця треба підмивати промежину теплою водою. Крім того, незалежно від стільця дуже корисно робити 1-2 рази на день і обов'язково на ніч теплі сидячі ванночки. Після чого слід добре просушити ділянку заднього проходу і змастити її дитячим борним вазеліном або будь якою олією [Дрижак, Домбрович, 2001].

Метою програми реабілітації хворих на КРР є, перш за все, підвищення якості їх життя. Якість життя - це сукупність параметрів, які відображують оцінку психологічного благополуччя, фізичного стану, соціальних відношень і функціональних здібностей в період розвитку захворювання та його лікування. В цьому аспекті велика роль надається психологічній реабілітації.

Психологічна реабілітація необхідна всім хворим і особливо тим, яким виконувалась операція Гартмана, або була накладена колостома. Слід переконати хворого, що і при наявності стоми можна активно трудитися, брати участь у громадському житті, бути корисним вдома і в сім'ї. В цьому аспекті значно зростає роль медичного психолога [Новиков, Чиссов, 2004].

Реабілітація хворих з колостоמוю представляє складну проблему проктології. Досвід показує, що більшість людей, які стали інвалідами в результаті втрати однієї або двох кінцівок, не зважаючи на тяжкість втрати, знаходять своє місце в житті. Вони, як правило, набувають нову спеціальність і відчувають себе повноцінними членами родини та суспільства. Значно важче складається доля хворих, яким накладено протиприродний задній прохід. Відсутність керованого акту дефекації, мимовільне відходження всіх компонентів кишкового вмісту змушує їх самоізолюватися від оточуючих людей. Існуючі в даний час засоби "контролю" за відходженням калу і газів незручні і малонадійні, отже, проблема реабілітації осіб з колостоמוю залишається невирішеною [Воробей, Гришин, 2003].

Програма реабілітації передбачає проведення комплексу заходів з моменту надходження хворого в стаціонар. Переважна більшість хворих, що надходять для оперативного лікування, відчувають страх, тривогу, відчай, пригніченість, які стають більш вираженими після повідомлення хворому про характер майбутньої операції з формуванням колостоми. У зв'язку з цим при первинному огляді лікуючий лікар проводить бесіду, в якій в тактовній формі роз'яснює доцільність накладення колостоми, її необхідність для порятунку життя. Корисні зустрічі з раніше оперованими хворими, які успішно справляються з регулюванням діяльності колостоми і приступили до роботи. Заспокійливо діє на хворого повідомлення про можливість виконання в подальшому реконструктивної операції, спрямованої на ліквідацію протиприродного заднього проходу. Вже в передопераційному періоді хворому слід вселяти думку, що колостома не є перешкодою для повернення до колишнього способу життя і трудової діяльності [Жуковец, Кохнюк, 1998].

Для зменшення негативного впливу на емоційний стан хворого появи першого некерованого стільця в ранньому післяопераційному періоді ми використовуємо клейові калоприймачі, які забезпечують повну герметичність і виключають потрапляння калових мас на пов'язки. Все це дозволяє хворому повірити у можливість успішно керувати евакуаторною функцією тов-

стої кишки.

Важливу роль при наявності стоми слід надавати вибору дієти. При частому виділенні калу підбирають харчовий раціон, що затримує випорожнення кишечника (сир, протерті каші, рис, супи та бульйони, киселі, міцний чай, кава, какао). Корисно в подібних випадках застосовувати м'ясо, рибу, вермішель, білі сухарі, що добре засвоюються і майже не утворюють відходів. Однак не можна допускати тривалої затримки стільця до декількох днів. До продуктів, що сприяють спорожненню кишечника, відносяться чорний хліб, фрукти і овочі, рослинна олія, молоко, кефір, цукор і мед. Заборони чи обмеження будь-якого продукту для людини з колостоמוю немає. Пацієнт може їсти все, але з урахуванням дії продукту на функцію кишечника. Тому в післяопераційному періоді в домашніх умовах треба самому вивчати вплив різної їжі на роботу кишечника [Виноградов, 1996].

Якщо ж за допомогою режиму харчування і вибору дієти відрегулювати роботу колостоми не вдається, то доцільно проводити щоденні промивання кишечника, тобто ставити клізми через колостоמו. Ефективність такого прийому досить висока. Якщо після клізми кишечник добре спорожняється, то потім протягом дня ніякого виділення з колостоми не буде.

Після стільця слід обмити окружність колостоми, висушити і прикріпити калоприймач або пояс. Взагалі людям з колостоמוю доцільно щодня приймати душ. Якщо ж робота кишечника відрегульована за допомогою дієти, режиму харчування або промивання і протягом дня з колостоми не буває виділень, то достатньо носити пояс з ватно-марлевою прокладкою. Таким чином, наявність колостоми жодною мірою не повинно обмежувати активну участь людей в роботі, побуті та сімейному житті.

Важливе значення для реабілітації хворого має стан статевої функції після операції. Слід підкреслити, що у жінок функція статевих органів, якщо вони не були вражені або видалені, як правило, не страждає. Менструальний цикл і дітородна здатність практично не порушуються при виконанні будь-якого хірургічного втручання на прямій кишці. У той же час у чоловіків нерідко відзначається порушення статевої функції в тій чи іншій мірі, причому частота порушень залежить від виду операції, техніки її виконання, поширеності пухлинного процесу та розвитку післяопераційних ускладнень у порожнині малого таза. Найчастіше (у 55-92% хворих) статева функція порушується при екстирпації прямої кишки. Порушення статевої функції у хворих, що перенесли черевно-анальну резекцію, зустрічається в 2 рази рідше (20-25%), ніж у хворих, що перенесли екстирпацію прямої кишки [Бондарь, Бондаренко, 2009].

Щоб відновити функцію органів малого таза, необхідно прагнути до максимального зниження числа післяопераційних ускладнень, таких, як некроз зведеної кишки, запальні процеси, атонія сечового міхура, а також

намагатися якомога менше травмувати навколишні тканини.

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином в реабілітаційній програмі, спрямованій на відновлення функції ШКТ і загального стану хворих, що перенесли хірургічне лікування з приводу КРР можна виділити наступні положення:

1. Детальне обстеження хворих за допомогою фізичного, лабораторного, рентгенологічного, ендоскопічного, СКТ, МРТ, радіоізотопного, ультразвукового та інших методів.
2. Роз'яснювальна бесіда з хворим лікаря приймального відділення та оперуючого хірурга.
3. Проведення оперативного втручання із поновленням цілісності і природної прохідності кишечника, з максимальним дотриманням правил абластики і асептики.
4. Корекція виявлених метаболічних порушень та змін кишкової флори.
5. Застосування спеціальної дієти та режиму харчування.
6. Щоденний догляд за стоною і промежиною.

Список літератури

- Бондарь Г.В. Непосредственные результаты хирургического лечения осложненного рака проксимальных отделов прямой кишки / Г.В. Бондарь, Н.В. Бондаренко // Украинский Журнал Хирургии. - 2009. - № 2. - С. 22-26.
- Виноградов Г.А. Реабилитация больных колоректальным раком с постоянной колостомой: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Виноградов Г.А. - Минск, 1996.
- Воробей А. В. Реабилитация стомированных больных / А. В. Воробей, И. Н. Гришин // "Белар. Наука". - Минск, 2003. - 190 с.
- Дрижак В.І. Медсестринство в онкології / В.І. Дрижак, М.І. Домбрович. - Тернопіль: "Укрмедкнига", 2001. - С. 113-124.
- Жуковец Л. Г. Применение психотерапии у больных раком прямой кишки / Л. Г. Жуковец, В. Т. Кохнюк // Проблемы реабилитации проктологических больных: материалы 3-й междунар. конф. - Минск, 1998. - С. 125-126.
- Клінічна онкологія; за ред. проф. Болюха Б.А., Петрушенко В.В., Ткач А.А. [и др.]. - Вінниця, 2012. - С. 413-423.
- Комбіноване лікування хворих на рак ободової кишки: монографія / С.О. Шалімов, О.І. Євтушенко, Д.В. М'ясоєдов, В.В. Приймак. - К.: Четверта хвиля, 2006. - 168 с.
- Новиков Г.А. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным; под ред. проф. Г.А. Новикова, акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. О.П. Модникова. - Т.1. - М., 2004. - С. 15-20.
- Рак в Україні 2011-2012 (Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби) // Бюлетень національного канцер-реєстру. - Київ, 2013. - №14.
- Шалімов С.А. Современные направления в лечении колоректального рака: Монографія / С.А. Шалімов, Е.А. Колесник, Ю.Я. Гриневич. - К., 2005. - 112 с.
- Яицкий Н.А. Опухоли толстой кишки / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, С.В. Васильев. - М., 2004. - 379 с.
- Guillem J. Surgical treatment of colorectal cancer / J. Guillem, P. Philip, A. Cohen // CA Cancer J. Clin. - 1997. - Vol. 47, № 2. - P. 113-128.
- Van de Velde C.J.H. Surgical aspects of colorectal cancer / Van de Velde C.J.H. // Ann. Oncol. - 2003. - Vol. 14[S3]. - P. 40-41.
- Costs of colorectal cancer in different states of the disease / Färkkilä N., Torvinen S., Sintonen H. [et al.] // Acta Oncol. - 2014. - Vol. 18. - P. 1-9.

Какаркин А.Я., Ковальчук Б.А., Биктимиров А.В.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ

Резюме. В работе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы посвященной реабилитации больных, перенесших хирургическое лечение по поводу рака ободочной и прямой кишки. Очерчены основные проблемы с которыми сталкивается хирург при лечении коло-ректального рака, намечены перспективы для улучшения качества жизни больных. Авторы разработали и рекомендуют к применению комплекс мероприятий по реабилитации больных во время, и после окончания стационарного лечения.

Ключевые слова: коло-ректальный рак, хирургическое лечение, реабилитация.

Kakarkin O.Ya., Kovalchuk B.A., Biktimirov

PROBLEMS AND PROSPECTS IMPROVE QUALITY OF LIFE AND REHABILITATION OF CANCER PATIENTS COLORECTAL

Summary. The analysis of domestic and foreign literature devoted to the rehabilitation of patients after surgery for cancer of the colon and rectum. Outlined the main problems with which is facing the surgeon in the treatment of colo-rectal cancer, outlined the

prospects for improving the quality of life of patients. The authors have developed and recommended to use a set of measures for the rehabilitation of patients during and after hospital treatment.

Key words: colorectal cancer, surgical treatment, rehabilitation.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2015 р.

Какар'їн Олександр Якович - к.мед.н., доц. кафедри онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 799-76-66; kakarkin@rambler.ru

Ковальчук Богдан Анатолійович - ординатор хірургічного відділення Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру; +38 094 309-79-00

Біктиміров Олексій Вікторович - ординатор хірургічного відділення Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру; +38 067 796-90-90

© Кириченко Л.М.

УДК: 116.01–03.68:02-33

Кириченко Л.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВПЛИВ ГУМОРАЛЬНИХ ТА КЛІТИННИХ ФАКТОРІВ ІМУННОГО ЗАХИСТУ НА РОЗВИТОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ГЕСТОЗАХ

Резюме. *Однією з найбільш важких форм патології вагітності, пов'язаної з порушенням регуляторних механізмів є гестоз, який проявляється поліорганною функціональною недостатністю, розвитком гіпертензії та набряків після 20 тижнів вагітності. Захворюваність на гестоз коливається в різних країнах від 2 до 14% всіх випадків вагітностей. Він залишається однією з основних причин материнської смертності і складає в її структурі 25%. Найчастіше гестоз розвивається у жінок з соматичними захворюваннями, а також при першій вагітності та у вагітних віком старше 30 років. Передчасні пологи при цій патології спостерігаються в 25-41%, частота оперативного втручання складає 40%. В статті проаналізовано роль факторів імунного захисту на формування плаценти при патологічному перебігу вагітності*

Ключові слова: *плацента, імунологічні механізми, гуморальні та клітинні фактори, гестоз.*

Вступ

Не дивлячись на багаточисельні дослідження останніх десятиліть, і досі не існує чітких уявлень про етіологію і патогенез цього захворювання, в достатній мірі не вивчені механізми імунологічного контролю інвазії трофобласта в стінку матки, та створення імунологічної толерантності в системі мати - плід та фактори, дія яких може призвести до патології вагітності.

Мета дослідження: на основі сучасних даних літератури оцінити роль імунологічних механізмів в формуванні плаценти при гестозі.

Разом з тим, й досі не проаналізовані імунологічні механізми функціонування клітин імунної системи, ендотеліальних клітин судинного русла вагітної жінки, характер змін цитокінової сітки плаценти. Комплексне порівняльне вивчення імунологічних механізмів регуляції, ролі гуморальних та клітинних факторів в розвитку плаценти дозволить конкретизувати окремі ланки імунопатогенезу гестозу.

При морфологічному дослідженні плацент в термінах 9-11 тижнів вагітності при гестозі [Милованов, 2006], виявляли порушення формування та розгалуження ворсин, інволютивно-дегенераторні зміни, мононуклеарні інфільтрати з переважанням лімфоцитів. Для оцінки впливу патологічних факторів на формування тканини плаценти при гестозі важливо провести оцінювання рівня їх секреції та експресії клітинами плаценти.

Дослідження [Серов, 2004] показали, що при гестозі знижується секреція bFGF тканиною плаценти, що відоб-

ражає порушення процесів ангиогенезу.

Крім того VEGF приймає активну участь у всіх етапах формування судинного русла плаценти [Кветной, 2005], що пояснює його здібність зв'язуватися з екстрацелюлярним матриксом.

На ранніх етапах розвитку локалізація вказаних факторів у тканинах плацент і проангіогенний цитокіновий профіль відображають активацію процесів ангиогенезу і формування судинної сітки. Зниження секреції проангіогенних та антиангіогенних факторів тканиною плаценти в третьому триместрі свідчить про завершення формування тканини плаценти. Зниження експресії проангіогенних факторів при гестозі може бути причиною порушення процесів ангиогенезу в плаценті, і відображає порушення функцій клітин плаценти. Підвищення експресія антиангіогенних факторів TSP-1 і TGF β та їх локалізація при гестозі відображають порушення регуляції формування тканини плаценти.

Наведені результати деяких авторів [Пальцев, 2008] показують, що для ранніх і пізніх етапів розвитку плаценти характерний певний баланс між проангіогенними і антиангіогенними цитокінами. Порушення такої рівноваги у вагітних з гестозом може призводити до зниження життєздатності клітин плаценти. В той же час, зниження експресії TGF β -R1 і CD105 клітинами плаценти при гестозі порівняно з фізіологічно вагітністю свідчить про компенсаторну реакцію у відповідь на дію антиангіогенних факторів. Додатково при гестозі підви-

шена продукція PDGF і ангіогенна в плаценті забезпечує підтримку життєдіяльності клітин [Burton, 2009].

Продукція тканинами плаценти sVE-cadherin при гестозі вказує на порушення функцій ендотеліальних клітин плаценти і на загибель клітин трофобласта [Криворучко, 2000].

Продукція тканинами плаценти sVEGF-R1 була нижче від терміну 38-39 тижнів, ніж на терміні 9-11 тижнів, що може бути пов'язано з активним контролем ангіогенезу клітинами трофобласта на ранніх етапах розвитку плаценти. При гестозі підвищувалася секреція sVEGF-R1 тканинами плаценти у порівнянні з фізіологічною вагітністю, що може свідчити про активну секрецію sVEGF-R1 клітинами плаценти, підвищеною активністю протеолітичних ферментів і посиленою загибеллю клітин, що експортують цей рецептор. Концентрація sVEGF-R1 в сироватці жінок з фізіологічною вагітністю і при гестозі були однаковими, тобто підвищена секреція sVEGF-R1 тканинами плаценти при гестозі не мала суттєвого впливу на концентрацію цих молекул в сироватці крові вагітних з гестозом [Соколов, 2008].

Деякими дослідниками [Соколов, 2009; Kim, 2004] було виявлено, що при гестозі підвищується концентрація в сироватці крові sICAM-1 і може бути наслідком системної дисфункції ендотеліальних клітин чи активації лейкоцитів.

Було виявлено достовірне зниження секреції IL-8 клітинами плаценти до третього триместру фізіологічної вагітності. При відсутності статистично значимих відмінностей секреції IL-8 клітинами плаценти жінок з фізіологічною вагітністю на 38-39 тижні і з гестозом, медіанний тест показав тенденцію до підвищення секреції IL-8 клітинами плаценти в останньому випадку. Очевидно, що при фізіологічній вагітності на ранніх етапах IL-8 приймає участь в контролі процесів ангіогенезу, а підвищення його продукції при гестозі свідчить про його участь в реалізації запальної реакції [Сельков, 2007].

При відсутності статистично значимих відмінностей у рівнях секреції хемокинів IP-10, MCP-1, RANTES тканиною плаценти була виявлена тенденція до підвищення їх секреції клітинами плаценти до третього триместру і зниження при гестозі. Продукція MIG знижувалася до третього триместру при фізіологічній вагітності і при гестозі. Була відмічена позитивна кореляційна залежність між IP-10 і MCP-1, IP-10 і MIG, а також ангіогеніном і RANTES ($p < 0,01$) при гестозі. Зміни в секреції тканинами плаценти хемокинів відображає різну ступінь активності плацентарних і децидуальних макрофагів, ендотеліальних клітин плаценти у динаміці [Коржевский, 2005].

В отриманих після культивування експлантів плацент надосадових рідинах IL-12p70 не був виявлений ні в одній з груп. Достовірних відмінностей концентрацій IL-1 β не було виявлено. При відсутності статистично значимих відмінностей секреції TNF α при фізіологічно протікаючій вагітності на 9-11 тижні і на 38-39 тижні, медіанний тест показав тенденцію до підвищення його сек-

реції клітинами плаценти в останньому випадку. Секреція IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 тканиною плаценти при фізіологічно протікаючій вагітності терміном 38-39 тижнів була достовірно вищою, ніж секреція вказаних цитокінів терміном 9-11 тижнів. Секреція IL-6 тканиною плаценти при фізіологічній вагітності терміном 38-39 тижнів була достовірно нижче, ніж його секреція терміном 9-11 тижнів. З відміченим підвищенням секреції цитокінів IL-10 і IL-4 до третього триместру при фізіологічній вагітності можна пов'язати компенсаторне посилення їх антиапоптотичної ролі у відношенні клітин плаценти і участю в інгібіції активності цитотоксичних лімфоцитів [Павлов, 2008].

Достовірних відмінностей між рівнями секреції IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-5 і IL-10 при фізіологічній вагітності терміном 38-39 тижнів і при гестозі терміном 38-39 тижнів не виявлено. Таким чином, від першого до третього триместру фізіологічної вагітності спостерігалось підвищення секреції тканиною плаценти IFN γ , IL-4 і IL-10, а також IL-2, IL-5 і TNF α . При гестозі в третьому триместрі рівень їх секреції не змінювався. Ця закономірність підтверджується позитивними коефіцієнтами кореляції між концентраціями вказаних цитокінів ($p < 0,01$). Збільшення секреції тканиною плаценти вказаних цитокінів від першого до третього триместру фізіологічно протікаючої вагітності супроводжувалася зниженням експресії ангіогенних і антиангіогенних факторів, що вказує роль цих цитокінів у формуванні плаценти. Спостереження за результатами медіанного тесту в якому є збільшення секреції тканинами плаценти IL-6 при гестозі терміном 38-39 тижнів у порівнянні з фізіологічно протікаючою вагітністю терміном 38-39 тижнів, може відображати активацію плацентарних макрофагів, а також участь IL-6 у запальних реакціях у тканині плаценти. Збільшення при гестозі секреції тканиною плаценти IL-6 і IL-8 і збереження рівня секреції IFN γ , IL-10 може відображати порушення формування до третього триместру збалансованої цитокінової сітки [Сухих, 2003].

При дослідженні зрізів тканини плаценти при вагітності з гестозом переважна локалізація апоптозу в синцитіотрофобласті ворсин, а також підвищена експресія апоптогенного фактора TSP-1 в синцитіотрофобласті ворсин, стромі ворсин та навколо ендотеліальних клітин плодових судин супроводжувалась порушенням будови тканини плаценти і зменшенням кількості судин плоди [Тетрушвилли, 1999].

Експресія FasL (CD95L), TRAIL, каспази-2, каспази-9, Mcl-1 клітинами плаценти вагітних терміном 38-39 тижнів була нижче, а експресія каспази-3 була вище ніж експресія цих факторів клітинами плацент терміном 9-11 тижнів. Експресія Fas (CD95), каспази-8 в тканині плаценти на ранніх і пізніх термінах вагітності не відрізнялися.

Відсутність відмінностей експресії Fas (CD95) клітинами плаценти на ранніх і пізніх термінах фізіологічно протікаючої вагітності свідчить про збалансований механізм контролю апоптозу. Зниження експресії FasL

(CD95L) до третього триместру фізіологічно протікаючої вагітності і його експресії в синцитіотрофобласті і фібробластах строми ворсин вказує на зниження ролі Fas-FasL взаємодії в індукції апоптозу, з чим пов'язано підтримання життєздатності клітин плаценти. Експресія TRAIL клітинами плаценти очевидно сприяє їх захисту від цитотоксичних ефектів лімфоцитів на ранніх термінах фізіологічно протікаючої вагітності [Кулида, 2005]. Експресія каспази-2, каспази-3, каспази-8 і каспази-9 у плаценті, що розвивається та зрілій плаценті відповідала локалізації апоптозу в тканині плаценти. Отримані результати можуть свідчити про регульоване блокування апоптичного сигналу від каспази-2 і каспази-9 до ефекторних каспаз за рахунок експресії Mcl-1. Незначне збільшення експресії каспази-3 і зниження експресії каспази-2, каспази-9 і Mcl-1 до кінця вагітності свідчить про зниження ролі блокуючих антиапоптичних стимулів при передачі сигналу від каспази-2 і каспази-9 до ефекторних каспаз в умовах завершення формування тканини плаценти.

Експресія Fas (CD95), каспази-3, каспази-8, клітинами плацент вагітних з гестозом була нижчою, а експресія TRAIL була вищою, ніж експресія цих факторів клітинами плацент здорових вагітних терміном 38-39 тижнів. Експресія FasL (CD95L), каспази-2, каспази-9, Mcl-1 у тканині плаценти при фізіологічно протікаючій вагітності і при гестозі не відрізняється. Таким чином, в плаценті при гестозі апоптоз активно керується за допомогою TRAIL при одночасному зниженні ролі Fas-FasL взаємодії. Було виявлено [Chaouat, 2002], що при гестозі знижується експресія каспази-3 і каспази-8, при незміненому рівні інтенсивності апоптозу, експресії каспази-2, каспази-9 і Mcl-1 у порівнянні з фізіологічно протікаючою вагітністю свідчить на користь компенсаторного захисної дії ангіогеніну і PDGF, продукція яких тканиною плаценти збільшується при гестозі.

Концентрація sFas (sCD95) в рідинах, отриманих після культивування плацент вагітних жінок при гестозі була вищою, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Підвищена секреція клітинами плаценти sFasL при гестозі в порівнянні з фізіологічно протікаючою вагітністю свідчать про активований стан клітин плаценти і компенсаторного механізму, що дозволяє клітинам плаценти уникати апоптотичних сигналів за рахунок індукції апоптозу цитотоксичних лімфоцитів. В сироватці крові sFasL не виявлений в жодній з груп. Збереження здатності sFasL з'єднуватися з лігандами на поверхні клітин, в тому числі лімфоцитів матері, зменшують вірогідність появи sFasL в кровообігу. Таким чином, продукція sFas і sFasL тканиною плаценти є місцевим механізмом захисту проти цитотоксичної дії лімфоцитів матері [Криворучко, 2000].

Таким чином, дані літератури свідчать про те, [Сельков, 2000], що збільшення вмісту цитотоксичних лімфоцитів в периферичній крові і вогнища мононуклеарних інфільтратів з переважанням лімфоцитів в тканині плаценти сприяють розвитку цитотоксичної імунної відповіді у вагітних з гестозом.

Гестоз супроводжується активацією ендотеліальних клітин судинного русла матері. Зменшення кількості CD4+CD8+ Т-лімфоцитів хелперів в периферичній крові у вагітних з гестозом в порівнянні зі здоровими вагітними може бути пов'язано з їхньою підвищеною здатністю до адгезії [Сидорова, 2006].

Як свідчать дослідження деяких авторів [Кулида, 2005], кількість адгезованих моноцитів до інтактного ендотелію у здорових вагітних були у 1,3 рази більшими, а у вагітних з гестозом були у 2 рази більшими, ніж у здорових невагітних жінок. Кількість адгезованих моноцитів до активованого TNF α ендотелію у здорових вагітних були у 2 рази більшими, ніж у здорових невагітних жінок. Оцінка популяційного складу моноцитів (CD14+CD16-, CD14+CD16+), адгезованих до інтактного та активованого TNF α ендотелію, у невагітних і вагітних жінок показала незначні відмінності в їхньому складі. При цьому кількість адгезованих моноцитів до активованого TNF α ендотелію у вагітних жінок з гестозом була у 2 рази більшою, ніж у здорових невагітних і у 1,3 рази більшою, ніж у здорових вагітних жінок.

Таким чином, у здорових невагітних жінок лімфоцити і моноцити однаково адгезують до інтактного і активованого ендотелію. Навпаки, як лімфоцити, так і моноцити здорових вагітних і вагітних жінок з гестозом адгезують до активованого ендотелію значно інтенсивніше. При цьому, в порівнянні з невагітними, адгезія лімфоцитів вагітних до інтактного ендотелію зменшена, в той час коли адгезія до активованого ендотелію при нормальній вагітності збільшується і має ще більш виражений характер при гестозі. Адгезія моноцитів до інтактного та активованого ендотелію збільшується при нормальній вагітності і ще більше при гестозі.

Місцева запальна реакція в тканині плаценти при гестозі, а також підвищений вміст в периферичній крові вагітних з гестозом цитотоксичних лімфоцитів і підвищена функція адгезії лімфоцитів та моноцитів периферичної крові до ендотелію дозволяє розглядати гестоз вагітних як імунопатологічний стан.

Гестоз супроводжується порушенням обміну ліпідів і змінами функціональної активності моноцитів периферичної крові і ендотеліальних клітин. Це виявило необхідність вивчення впливу сироваток крові вагітних на інтенсивність поглинання ліпідів моноцитами периферичної крові і ендотеліальними клітинами.

Разам з тим, поглинання ліпідів моноцитами/макрофагами периферичної крові із аутологічної сироватки, отриманих від вагітних з гестозом було вищим, ніж поглинання ліпідів моноцитами/макрофагами периферичної крові із аутологічної сироватки, отриманих від здорових вагітних і невагітних жінок.

Таким чином, посилення поглинання ліпідів із сироваток хворих з гестозом призводить до утворення пінистих клітин із ендотеліальних клітин і з моноцитів периферичної крові. Сироватки здорових вагітних не викликали такого ефекту. Слід відмітити, що відомі автори

[Сельков, 2000; Кветной, 2005] не визначали вміст модифікованих і окислених ЛПНЩ і ЛПДНЩ в складі ліпідної фракції сироватки крові. Разом з тим, результати дослідження можна пояснити підвищеним вмістом в сироватці крові вагітних з гестозом модифікованих чи окислених ЛПНЩ або ЛПЩНЩ, що раніше описано в літературі [Wang, 2001; Belo, 2004] та наявністю в сироватці крові вагітних з гестозом факторів, що сприяють поглинанню ліпідів ендотеліальними клітинами або моноцитами\макрофагами. Таким чином, збільшене поглинання ліпідів ендотеліальними клітинами і моноцитами\макрофагами може сприяти розвитку дисфункції ендотеліальних клітин вагітної жінки, що в кінцевому підсумку може призводити до таких патологічних проявів гестозу, як набряки і гіпертензія.

В третьому триместрі вагітності, ускладненої гестозом, певними авторами виявлена [Павлов, 2008; Авруцкая, 2007] висока інтенсивність апоптозу в клітинах синцитіотрофобласта. Це може бути пов'язано з порушенням механізмів, відповідальних за пригнічення активності цитотоксичних лімфоцитів матері. Про реалізацію запальної реакції в тканині плаценти при гестозі свідчить наявність мононуклеарних інфільтратів та підвищення експресії тканиною плаценти TGF β , підвищення секреції тканиною плаценти IL-6 і IL-8, збереження рівня секреції IL-2, IL-5, IFN γ і TNF α . Підвищення активності цитотоксичних клітин матері, окрім того може бути обумовлено зниженням експресії клітинами трофобласта молекул локусу HLA-G чи продукції їх секреторних варіантів. [Goldman-Wohl, 2000], зниженням фагоцитарної активності плацентарних макрофагів, порушенням толерантності в системі мати-плід [Visser, 2007], що призводить до порушення будови тканини плаценти, гіпоксії, порушення активності антиоксидантної системи в тканині плаценти, продукції кисневих радикалів, підвищенню загибелі клітин трофобласта. Встановлено, що при гестозі в тканині плаценти запускаються деякі компенсаторні механізми захисту проти цитотоксичних ефектів лімфоцитів матері. Підвищення секреції PDGF та ангіогеніна підвищує життєздатність клітин плаценти в умовах зниження секреції bFGF, VEGF, експресії VEGF-R3 та підвищеної секреції sVEGF-R1. Зниження експресії TGF β -R1 і CD105 забезпечує зниження апоптогенних ефектів TGF β в умовах його підвищеної продукції. Підвищення продукції TGF β може забезпечити зниження активності цитотоксичних лімфоцитів матері. Інтенсивна експресія рецептора TRAIL клітинами трофобласта при одночасному злученні рецепторів Fas і FasL забезпечує зниження значимості Fas-FasL взаємодій в індукції апоптозу і являється основним механізмом пригнічення цитотоксичних лімфоцитів при гестозі. Перераховані механізми захисту проти цитотоксичних ефектів лімфоцитів матері діють і на початкових етапах розвитку плаценти, що вказує на схожість молекулярних механізмів при реалізації захисту тканини плаценти в нормі в при патології. Однак необхідно відмітити, що запуск вказа-

них компенсаторних механізмів при гестозі може мати негативне значення для формування тканини плаценти в умовах порушеної рівноваги між факторами, які контролюють ангіогенез та апоптоз. Так TGF β володіє інгібуючою дією по відношенню до цитотоксичних лімфоцитів, але також володіє сильною антиангіогенною дією, що в умовах підвищеної експресії TSP-1 може призводити до порушення формування тканини плаценти і наступної гіпоксії. Підвищена продукція в тканині плаценти ангіогеніна і PDGF може порушувати формування тканини плаценти при гестозі, наприклад, за рахунок переключення стратегії розвитку судинного русла від нерозгалуженого до розгалуженого ангіогенезу або за рахунок індукції, проліферації ендотеліальних клітин в уже сформованих структурах плаценти. При цьому зниження експресії клітинами плаценти Fas при гестозі, сприяє порушенню контролю формування нових судин. Ці думки підтверджуються продемонстрованими нами порушеннями в будові тканини плаценти при гестозі [Ярилин, 2000].

Результатом активації цитотоксичних клітин матері та запальної реакції в плаценті, продукції прозапальних цитокінів, активних радикалів кисню внаслідок порушення активності антиокислюючої системи може стати активація лейкоцитів, які проходять через зону матково-плацентарного кровообігу [Mellembakken, 2002]. Паралельно розвитку системна ендотеліальна дисфункція супроводжує гестоз. Про активацію лейкоцитів свідчить отримані [Фрейдлин, 2001] дані збільшення адгезивної активності мононуклеарів периферичної крові при одночасному зрушенні в сторону підвищеного вмісту цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кіллерів та NKT-клітин у вагітних жінок з гестозом у порівнянні з здоровими вагітними і здоровими не вагітними жінками. Це дає змогу розглядати гестоз як імунопатологічний стан вагітних, пов'язаний з розвитком хронічного вогнища запалення в плаценті. Підвищення продукції активних радикалів кисню в зоні матково-плацентарного кровообігу може сприяти перекисному окисленню ліпідів і їх накопиченню в сироватці крові, що також може сприяти виникненню ендотеліальної дисфункції. Дані, отримані деякими авторами [Коломийцева, 1986; Крукиер, 2006], свідчать про посилене поглинання ліпідів ендотеліальними клітинами і моноцитами\макрофагами при гестозі. Підвищення концентрації sICAM-1 в сироватці крові при гестозі також опосередковано свідчать про активацію ендотеліальних клітин судинного русла та про активований стан лейкоцитів матері.

При гестозі відбувається збалансування системи взаємодії тканини та імунної системи матері, що призводить до зміни цитокінового балансу в плаценті, який супроводжується порушенням будови плаценти, посиленою загибеллю клітин трофобласта і ендотеліальних клітин судин плаценти, активацією лейкоцитів і ендотеліальних клітин організму матері. Порушення механізмів антиоксидантного захисту і активація клітин

імунної системи матері обумовлює активацію ендотеліальних клітин судинного русла матері, що призводить до клінічних проявів гестозу .

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, при гестозі порушення формування тканини плаценти супроводжується посиленням синтезу ангіогенних факторів і зниженням експресії проангіогенних факторів, що призводить до порушення фізіологічних процесів ангіогенезу.

2. Крім того, при вагітності в третьому триместрі в тканині плаценти спостерігається посилення секреції прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8) при збереженому рівні секреції протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10), що свідчить про ймовірність розвитку запалення.

3. В третьому триместрі при гестозі реалізуються молекулярні механізми підтримання життєздатності клітин плаценти і їх захисту від цитотоксичних ефектів лімфоцитів матері. До таких механізмів відносяться: підвищена продукція проангіогенних факторів (ангіогеніна, PDGF), експресії TGFβ і рецептора TRAIL, збільшення секреції розчинних форм поверхневих рецепторів (sFas, sFasL), зниження експресії рецепторів (Fas, FasL, TGFβ-R1, CD105).

4. Місцеві імунологічні порушення в тканині пла-

центи при гестозі супроводжуються збільшенням вмісту в периферичній крові активованих лімфоцитів (CD3+HLA-DR+), цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+, NK-клітин, NKT-клітин) при одночасному зниженні вмісту субпопуляції хелперів (CD3+CD4+), що свідчить про розвиток клітинної цитотоксичної імунної відповіді.

5. При токсикозах вагітних моноцити периферичної крові мають здатність до посиленої адгезії до інтактного і активованого ендотелію, що свідчить про підвищення функціональної активності мононуклеарів периферичної крові.

6. Сироватка периферичної крові вагітних з гестозом містить фактори, які посилюють інтенсивність поглинання ліпідів ендотеліальними клітинами та моноцитами периферичної крові і сприяють системному порушенню функції ендотеліальних клітин кровеносних судин.

7. Для гестозу характерні порушення механізмів взаємного контролю функції клітин імунної системи матері та клітин плаценти, порушення взаємодії факторів, що регулюють явища ангіогенезу та апоптозу, які приймають участь у формуванні плаценти.

Визначення ранніх прогностичних ознак гестозу дозволить в подальшому зменшити ступінь ризику розвитку ускладнень зі сторони матері та плоду.

Список літератури

- Апоптоз, роль в патології і значимість его оценки при клинко-иммунологическом обследовании больных / Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. [et al.] // Медицинская иммунология. - 2000. - Т.2, № 1. - С. 7-16.
- Глуховец Н.Г. Патология послета / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец // Санкт-Петербург, "Грааль", 2002. - С. 448.
- Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе / Авруцкая В.В., Орлов В.И., Пономарева А.Ю. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т.1. - С. 1-7.
- Коломийцева А.Г. Липиды сыворотки и мембран эритроцитов у беременных с поздним токсикозом / А.Г. Коломийцева, Т.С. Черненко // Акуш и гипек. - 1986. - № 4. - С. 22-26.
- Крукиер И.И. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности / И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. - 2006. - № 2. - С. 177-179.
- Кулида Л.В. Роль плацентарных факторов в формировании перинатальной патологии при различных степенях тяжести гестоза / Л.В. Кулида, И.А. Панова, Л.П. Петятко // Арх. пат. 2005. - Т. 67, № 1. - С. 17-21.
- Милованов А.П. Внутритрубноное развитие человека : Руководство для врачей / Под общ. ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. - М. : МДВ, 2006. - С. 384.
- Новые данные о генезе гестоза и оценке степени его тяжести // Акушерство и гинекология / [Сидорова И.С., Габибов А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В.] - 2006. - № 6. - С. 10-14.
- Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности / Павлов О.В., Сельков С.А., Лалаян Д.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 135, № 4. - С. 441-444.
- Оценка концентрации sICAM-1 в сыворотке крови беременных и продукции sICAM-1 тканью плаценты / Соколов Д.И., Лесничия М.В., Аминова Э.А. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - Т. LVIII. - № 1. - С. 44-49.
- Пальцев М.А. / Руководство по нейроиммуноэндокринологии // И.М., Кветной Э.К. Айламазян Е.А. Лапина [и др.]. М.: Медицина, 2008. - С. 512.
- Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии / [Криворучко А.Ю., Аксененко В.А., Квочко А.Н., Павлов Р.В.] // Журн. акуш. и женск. бол. - 2000. - № 4. - С. 82-85.
- Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов / Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н. [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1999. - № 3. - С. 37-45.
- Сельков С.А. Плацентарные макрофаги / С.А. Сельков, О.В. Павлов // М.: Товарищество научных изданий КНК. - 2007. - С. 185.
- Сельков С.А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности / С.А. Сельков, О.В. Павлов, А.В. Селютин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2000. - Т. 129, № 6. - С. 606-610.
- Серов В.Н. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности / [В.Н. Серов, В.М. Сидельникова, А.А. Агаджанова, Н.К. Тетруашвили] // Русский мед. журнал. 2003. - Т.11, №16. - С. 30-32.
- Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты / И.М. Кветной, Э.К., Айламазян, Е.А. Лапина [и др.] //

- Москва, МЕДпресс-информ, 2005. - С. 78.
- Структурная организация макрофагов формирующейся плаценты человека // Коржевский Д.Э., Оттелин В.А., Неоксарицкий А.А. [и др.] // Морфология. 2005. - Т. 128, № 6. - С. 60-62.
- Сухих Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // М.: Издательство РАМН, 2003. - С. 400.
- Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян // СПб.: Наука, 2001. - Т.3. - С.456.
- Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе / Соколов Д.И., Колобов А.В., Печерина Л.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 145, № 3. - С. 321-325.
- Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации) / Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. [и др.] // СПб.: ООО "Издательство Н-Л". - 2003. - С. 32.
- A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-fetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 disharmony / Chaouat G., Zourbas S., Ostojic S. [et al.] // J. Reprod. Immunol. 2002. - Vol.53. - № 1-2. - P. 241-256.
- Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia / Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K. [et al.] // Int. J. Dev. Biol. - 2009. - Vol.2. - P. 237-242.
- Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response / Visser N., van Rijn B.B., Rijkers G.T. [et al.] // Obstet. Gynecol Surv. - 2007. - Vol.62, № 3. - P. 191-201.
- Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia / Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. - 2000. - Vol.6. - P. 88-95.
- LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study / Belo L., Caslake M., Santos-Silva A. [et al.] // Atherosclerosis. - 2004. - Vol.177, № 2. - P.391-9.
- Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia / Kim S., Ryu H., Yang J. [et al.] // J Korean Med Sci. 2004. - Vol.19. - P. 155-160.
- Wang Y., Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in preeclampsia / Y. Wang, S.W. Walsh // Placenta. - 2001. - Vol.22. - P. 206-212.

Кириченко Л.Н.

ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ НА РАЗВИТИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГЕСТОЗАХ

Резюме. Одной из наиболее тяжелых форм патологий беременности, связанной с нарушением регуляторных механизмов является гестоз, который проявляется полиорганной функциональной недостаточностью, развитием гипертензии и отеков после 20 недель беременности. Заболеваемость на гестоз колеблется в разных странах от 2 до 14% всех случаев беременностей. Он остается одной из основных причин материнской смертности и составляет в её структуре 25%. Чаще гестоз развивается у женщин с соматическими заболеваниями, а также при первой беременности и у беременных женщин старше 30 лет. Преждевременные роды при этой патологии наблюдаются в 25-41%, частота оперативного вмешательства составляет 40%. В статье проанализировано роль факторов иммунной защиты на формирование плаценты при патологическом течении беременности.

Ключевые слова: плацента, иммунологические механизмы, гуморальные и клеточные факторы, гестоз.

Kyrychenko L.M.

INFLUENCE OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE DEFENSE FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF THE PLACENTA DURING GESTOZE

Summary. One of the most severe forms of pregnancy pathologies associated with the violation of regulatory mechanisms of preeclampsia is that it manifests multiple organ functional impairment, development of hypertension and edema after 20 weeks of pregnancy. The incidence of preeclampsia in the different countries varies from 2 to 14% of all pregnancies. It remains one of the major causes of maternal mortality and in its structure it is 25%. Preeclampsia often develops in women with physical illnesses, as well as during the first pregnancy and in pregnant women over 30 years. Preterm birth in this pathology is observed in 25-41%, the frequency of surgery is 40%. The article analyzes the role of immune protection factors on the formation of the placenta in pathological pregnancy.

Key words: placenta, immunological mechanisms, humoral and cellular factors, preeclampsia.

Стаття надійшла до редакції 07.04.2015 р.

Кириченко Лідія Миколаївна - к.мед.н., асистент кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

© Ониськова О.В.

УДК: 616.1-053.2:615.356

Ониськова О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D ТА РИЗИК РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Резюме. Вітамін D - учасник багаточисельних фізіологічних і патофізіологічних процесів в організмі і його роль не обмежується регуляцією кальцієвого гомеостазу. Як індикатор вітамінного статусу найчастіше використовують рівень 25-гідрок-

сихолекальциферолу. 25-гідроксихолекальциферол сироватки не тільки предіктор здоров'я кісткової системи, але й також - незалежний предіктор ризику виникнення серцево-судинної патології. Механізм покращення результатів серцево-судинного захворювання вітаміном D залишається не зрозумілим, хоча потенційні гіпотези включають зниження регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, прямого впливу на серце та судини або покращення глікемічного контролю.

Ключові слова: вітамін D, серцево-судинна система.

Вступ

Відкриття рецепторів до активних метаболітів вітаміну D3 в органах і тканинах розширило спектр його фізіологічної дії, який полягає не тільки в контролі мінерального обміну, але й інших життєво важливих процесів в організмі: регуляції білкового, ліпідного обміну, синтезу гормонів, ферментів, проліферації та диференціації клітин, діяльності імунної системи [Nector, 2004] й функціональної активності внутрішніх органів, у тому числі [Thomas et al., 2008; Holick, 2007] шлунково-кишкового тракту, нервової і серцево-судинної систем [Квашніна та ін., 2004; Апуховская и др., 1996].

Метою дослідження було проаналізувати дані наукової літератури про взаємозв'язок між вмістом вітаміну D та розвитком порушень серцево-судинної системи та методи визначення забезпеченості вітаміном D.

Не зважаючи на те, що найбільш характерними наслідками дефіциту вітаміну D є вплив на опорно-руховий апарат [Khazai et al., 2008], слід зважати і на те, що 1,25-ОН-D діє як стероїдний гормон. Молекулярний механізм дії 1,25-ОН-D аналогічний іншим стероїдним гормонам та полягає у взаємодії із специфічними рецепторами в тканинах, що отримали назву вітамін D-рецепторів (VDR). Дані рецептори широко представлені в організмі та досліджені у 35 органах та тканинах організму людини. Варто зазначити, що вони розташовані не тільки в класичних органах-мішенях для вітаміну D - кишечнику, нирках та кістках, але й в мозку, серці, підшлунковій та паращитоподібних залозах, шкірі та інших органах і тканинах [Holick, 2007]. Це свідчить про те, що для кальцитріолу характерний широкий спектр гормональних функцій. За сучасними даними, VDR відносяться до "супер родини" рецепторів стероїдно-ретиноїдно-тиреоїдних гормонів, функцією яких є модуляція транскрипції генів в клітинах-мішенях, а саме першого етапу реалізації генетичної інформації в клітині, в процесі якого відбувається біосинтез молекул інформаційної РНК на матриці ДНК [Saramaki et al., 2009; Khazai et al., 2008]. Тому класичні погляди на процеси, які регулює вітамін D в організмі людини, доповнюються сучасними даними, які пояснюють дію вітаміну D на мінералізацію кісток та транспорт кальцію в кишечнику модуляцією транскрипції генів в даних органах. В науковій літературі описані нові функції вітаміну D, зв'язані з модуляцією транскрипції генів, які впливають на вроджений імунітет, проліферацію раку та проліферацію ендотелію [Holick, 2007]. Нещодавні докази демонструють, що у людей з дефіцитом вітаміну D частіше виникають серцево-судинні захворювання (ССЗ). Механізм захисної дії вітаміну D від розвитку ССЗ повністю не з'ясований. Запропоновано декілька механізмів: нега-

тивне регулювання реніну, покращення еластичності судин, зменшення рівня ПТГ та покращення глікемічного контролю [Judd, Tangpricha 2009].

Численні спостереження на початку 1980 та 1990 років показали, що більш висока смертність визначалася у хворих на ІХС, які проживали на більшій відстані від екватора. Інші дослідження показали, що смертність від ІХС обернено пропорційна сумі годин сонячного світла у Великій Британії. Дослідники довели, що вітамін D-захисний фактор регулює рівні холестерину в сироватці крові. В низці досліджень рівень та смертність від ІХС має сильні сезонні коливання з високими показниками зимою, коли рівні вітаміну D є найнижчими. Також визначено, що артеріальний тиск (АТ) підвищувався при збільшенні відстані від екватора, та припущено, що вітамін D синтезований шкірою може відігравати роль в регуляції АТ.

В Сполучених Штатах Америки National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (1988-1994, 2000-2004) дослідили зв'язки між статусом вітаміну D та ССЗ. За даними NHANES 1988-1994 років у людей з дефіцитом вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 20 нг/мл) відзначалась більш висока розповсюдженість стенокардії, інфаркту міокарда та раптової зупинки серця [Kendrick et al., 2009]. У новому огляді NHANES за 2000-2004 роки дефіцит вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 20 нг/мл) був зв'язаний з більшою поширеністю ІХС, серцевої недостатності та хвороб периферійних судин [Kim et al., 2008]. Захворювання периферійних артерій мають приблизно 5 мільйонів американців, це пов'язано з високим ризиком захворюваності та смертності від серцево-судинних хвороб. Фактори ризику встановлені для захворювання периферійних артерій включають типові фактори ризику атеросклерозу: дисліпідемію, цукровий діабет, гіпертонію, паління та зменшену функцію нирок [Scragg et al., 2007]. За даними NHANES за 1998-1994 роки серцево-судинні фактори ризику, такі як гіпертонія, цукровий діабет, підвищений індекс маси тіла (>30), підвищений рівень тригліцеридів та мікроальбумінурія, були зв'язані з низьким статусом вітаміну D [Scragg et al., 2007]. Розповсюдженість захворювань периферійних артерій також збільшувалась зі зниженням 25-ОН-D [Melamed et al., 2008]. У людей без гіпертонії за даними NHANES 1988-1994 років оптимальний статус вітаміну D (>32 нг/мл) забезпечував 20% зниження динаміки наростання АТ з віком [Judd et al., 2008]. Також була встановлена тенденція до збільшення серцево-судинної смертності в найнижчому квартилі 25-ОН-D.

У кількох дослідженнях був проаналізований статус вітаміну D та віддалені наслідки серцево-судинної па-

тології у людей з відсутніми ССЗ в анамнезі. Так розвиток інфаркту міокарда має обернено-пропорційний зв'язок до рівня 25-ОН-D. Десятирічне дослідження встановило, що у чоловіків з дефіцитом вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 15 нг/мл) та без супутніх ССЗ частота виникнення інфаркту міокарду збільшувалася в два рази [Giovannucci et al., 2008]. В іншому дослідженні при дефіциті вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 10 нг/мл) та відсутніх ССЗ збільшувався ризик виникнення кардіо-васкулярної патології протягом 5 років [Hector, 2004]. При обстеженні 3000 людей, яким проводили коронарну ангіографію було встановлено, що на відміну від оптимального рівня 25-ОН-D при дефіциті вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 10 нг/мл) ризик раптової коронарної смерті протягом 7 років дослідження переважав в 3-5 раз [Pilz et al., 2008]. У цій же вибірці при дефіциті вітаміну D на 50% збільшувались фатальні інсульти. Встановлено, що низькі рівні 25-ОН-D зв'язані з смертністю, в тому числі і смертністю від ССЗ. Подібні результати спостерігались у пацієнтів на гемодіалізі.

Ряд досліджень вивчали співвідношення між статусом вітаміну D та виникненням гіпертонії. Так було показано, що рівень активного метаболіту 1,25-ОН-D обернено-пропорційно зв'язаний з рівнем АТ. При дефіциті вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 15 нг/мл) встановлено 3-6 кратне збільшення ризику розвитку гіпертонії протягом 4 років дослідження. Подібний протекторний ефект оптимального статусу вітаміну D від розвитку гіпертонії було встановлено і в іншому дослідженні, проведеному на молодих жінках [Forman et al., 2008]. Дослідники встановили, що статус вітаміну D обернено-пропорційно зв'язаний з розвитком складових метаболічного синдрому, в тому числі і гіпертонії [Hurrayan et al., 2008].

Враховуючи зв'язок вітаміну D з гіпертонією, дослідники зосередили свою увагу на вітаміні D як гіпотензивний препарат. Дослідження проведене на жінках похилого віку продемонструвало, що прийом 400 МО вітаміну D з кальцієм протягом 8 тижнів зменшував систолічний артеріальний тиск (САТ) на 9%. Krause та ін. продемонстрували у людей з першою стадією гіпертонії зменшення систолічного та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) після 6 тижневої терапії ультрафіолетовим опроміненням. Так, у пацієнтів з гіпертонією, яких піддавали дії ультрафіолетового опромінення 3 рази на тиждень протягом 3 місяців, рівень 25-ОН-D підвищився на 180%, а АТ нормалізувався. Хоча декілька досліджень в Данії, на Тайвані та у Великій Британії, що проводились на людях похилого віку, не встановили позитивного ефекту на АТ від прийому вітаміну D. Дослідження, що проводилось в Сполучених Штатах, не показало суттєвої різниці в САТ та ДАТ у жінок рандомізованих по кальцію та вітаміну D протягом семирічного спостереження [Lacroix et al., 2009]. Однак декілька суперечливих моментів необхідно відмітити: використовувались відносно низькі дози вітаміну D (≈ 400 МО),

у більшості досліджуваних 25-ОН-D не наближався до оптимальних рівнів (>30 нг/мл) та був низьким контроль виконання призначень.

Лише малочисельні дослідження були проведені для встановлення зв'язку між прийомом вітаміну D та ризиком смертності від серцево-судинних захворювань. Так, у одному з досліджень жінок щоденно рандомізували до 400 МО вітаміну D та 1000 мг кальцію, жодних відмінностей з контрольною групою виявлено не було [Lacroix et al., 2009]. В іншому дослідженні на людях похилого віку, які отримували щоденну дозу вітаміну D 800 МО, не спостерігалось збільшення відсотку виживання від серцево-судинних захворювань на відміну від контрольної групи. Нещодавній мета-аналіз 9 випадкових контрольних досліджень встановив 8% зменшення смертності при доповненні ≈ 500 МО вітаміну D. У цьому мета-аналізі тільки два дослідження повідомили про серцево-судинну смертність, що наведені вище [Lacroix et al., 2009].

Механізм захисної дії від розвитку ССЗ вітаміну D повністю не з'ясований. Запропоновані моделі включають вплив на систему ренін-ангіотензину, контроль глікемії, запальні цитокіни, прямий вплив на судини, регулювання рівня ПТГ та відкладання кальцію в гладкій мускулатурі судин [Fitzpatrick et al., 2008; Hector, 2004].

Новаторська робота в Чиказькому університеті повторно викликала інтерес до вітаміну D як гіпотензивного засобу. У ній на тваринах встановлено, що відсутність активації VDR призводить до підвищення тону регуляції ренін-ангіотензинової системи з розвитком гіпертонії та гіпертрофії лівого шлуночка [Hector, 2004]. При введенні 1,25-ОН-D мишам було продемонстровано пригнічення утворення реніну. Деякі наступні дослідження продемонстрували, що регулювання вітаміном D утворення реніну відбувається незалежно від метаболізму кальцію, а 1,25-ОН-D суттєво пригнічував транскрипцію реніну VDR-встановленим механізмом у клітинних культурах. *In vitro* активізований 1,25-ОН-D безпосередньо пригнічує генну експресію реніну [Yuan et al., 2007]. Отже, 1,25-ОН-D новий потужний ендокринний регулятор ренін-ангіотензинової системи.

Підшлункова залоза містить VDR та α -гидроксилазу для перетворення 25-ОН-D в 1,25-ОН-D. В ряді досліджень було встановлено, що миші з дефіцитом вітаміну D не продукують інсулін в достатній кількості. В інших дослідженнях показано, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з резистентністю до інсуліну та із зниженням секреції інсуліну [Liu et al., 2009]. Також встановлено, що низький статус вітаміну D був пов'язаний з ризиком діабету та кращою чутливістю до інсуліну. У дослідженні на фінських чоловіках та жінках з початковим рівнем 25-ОН-D > 28 нг/мл спостерігалось 40% зниження розвитку діабету 2 типу після 17 років спостереження. В одному з досліджень був встановлений ефект доповнення вітаміну D (400 МО щоденно) при гіпоглікемічній дієті у вигляді зменшення динаміки наростання рівня

глюкози під час трирічного періоду на відміну від групи плацебо. Всі ці дані свідчать, що вітамін D може відігравати важливу роль в регулюванні глікемічного контролю, який також може позитивно впливати на перебіг серцево-судинних захворювань.

Деякі дослідження *in vitro* та *in vivo* оцінювали пряму дію вітаміну D на серце, особливо у відповідь на пошкодження міокарда. Вони продемонстрували, що у мишей без VDR погіршувались розслаблення та скорочення міокарда та розвивалась гіпертрофія лівого шлуночка. *In vitro* активізований 1,25-ОН-D регулює ріст і проліферацію гладких м'язових клітин судин та кардіоміоцитів й інгібує утворення цитокінів лімфоцитами [Nector, 2004].

Клінічні дослідження оцінили роль вітаміну D безпосередньо на судини. Було продемонстровано значну позитивну кореляцію між статусом вітаміну D та еластичністю артерій, що вимірювалась в плечовій артерії та негативну кореляцію між швидкістю хвилі аортального поштовху. Обидва результати вказують на зменшення еластичності судин. Вітамін D інгібував профіброзні маркери *in vitro*, використовуючи мезенхімальні мультипотентні клітини, припускаючи, що вітамін D може мати прямий вплив на судини у відповідь на пошкодження. Хворі на діабет, що приймали 100000 МО вітаміну D, мали суттєве покращення ендотеліальної функції та зменшення АТ. Нещодавнє дослідження доповнення вітаміну D людям з серцевою недостатністю показало значне зменшення рівня запальних цитокінів, залучених в патофізіологію серцевої недостатності [Schleithoff et al., 2006].

Опосередкований вплив вітаміну D3 на функцію серцево-судинної системи може бути пов'язаний з регуляцією холекальциферолом ліпідного обміну. Відомо, що в патогенезі захворювань серцево-судинної системи важливу роль відіграє порушення ліпідного обміну в організмі, при цьому ступінь прояву аритмії корелює зі ступенем накопичення його в мікросомальних мембранах лізофосфатидилхоліну [Апуховская и др., 1996]. Крім того, вважається, що розвиток атеросклерозу починається в ранньому віці. А прискорений розвиток атеросклерозу може лежати в основі збільшення ризику серцево-судинних захворювань, який зв'язаний з дефіцитом вітаміну D. Зміни в сполучній тканині артеріальної стінки та супутнє відкладання ліпідів, а також порушення ліпідного обміну відіграють суттєву роль у механізмі розвитку цього захворювання. У той же час встановлено, що у дітей з D-гіповітамінозом відмічаються значні зміни ліпідного обміну, структурно-функціональних властивостей ліпопротеїдів, які корелювали з порушенням функції серцево-судинної системи. А рівні 1,25-ОН-D обернено-пропорційно корелюють з рівнем холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридами (ТГ). Є деякі припущення, що вітамін D переносить частинки ліпопротеїдів в клітини судинної стінки та атеросклеротичні бляшки, де відбу-

вається перетравлення активних форм макрофагами.

Вітамін D - важливий прогормон для кишкового всмоктування кальцію для мінералізації кістки. Оскільки рецептори вітаміну D є в багатьох тканинах, допускають інші потенційні функції вітаміну D. Перехресні дослідження вказують на те, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з ризиком розвитку ССЗ, включаючи гіпертонію, раптову зупинку серця та ІХС. Початкові проспективні дослідження також продемонстрували, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик виникнення розвитку гіпертонії або раптової коронарної смерті у людей з існуючою серцево-судинною патологією. Дуже мало проспективних клінічних досліджень було проведено, щоб дослідити ефект доповнення вітаміну D на наслідки серцево-судинних захворювань. Механізм покращення перебігу ССЗ при прийомі вітаміну D залишається не зрозумілим, хоча потенційні гіпотези включають зниження регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, прямого впливу на серце та судини або покращення глікемічного контролю [Judd, Tangpricha, 2009].

До недавнього часу лише декілька досліджень стосувалися проблеми розповсюдженості дефіциту вітаміну D в дитячій популяції, але ще менше розглядається питання патогенетичного зв'язку низьких рівнів вітаміну D з ризиком розвитку ССЗ. За даними двох досліджень NHANES за 2001-2004 роки встановлено, що у молодих людей ризик розвитку ускладнень серцево-судинної патології, таких як серцевий напад та інсульт пов'язаний з дефіцитом вітаміну D.

У першому дослідженні американські вчені проаналізували розповсюдженість дефіциту (25-ОН-D < 15 нг/мл) та недостатності (25-ОН-D 15-29 нг/мл) вітаміну D та асоційовані з цим фактори ризику ССЗ серед дітей та підлітків США. Репрезентативну вибірку склали 6275 дітей та підлітків у віці від 1 до 21 років. Серед усіх учасників дослідження у 9% був встановлений дефіцит вітаміну D, у 61% - недостатність. В перерахунку на популяцію дефіцитом вітаміну страждали 7,6 млн. дітей та підлітків США, а недостатність вітаміну D мала місце у 50,8 млн. Лише 4% дітей та підлітків отримували препарати вітаміну D в дозі 400 МО/добу протягом 30 днів. Багатофакторний аналіз показав, що дефіцит 25-ОН-D набагато частіше діагностувався у більш дорослих учасників, у жінок та у чорношкірих і латиноамериканців. Достовірно частіше дефіцит 25-ОН-D зустрічався у білошкірих осіб з ожирінням, а також в учасників, що споживають молоко менше 1 разу на тиждень та проводять більше 4 годин на добу за переглядом телевізора або працюючи за комп'ютером. Навпаки, прийом препаратів вітаміну D знижував частоту дефіциту на 60%. Встановлено, що у дітей та підлітків з дефіцитом вітаміну D достовірно частіше зустрічається підвищена концентрація ПТГ, високий САТ, знижений вміст кальцію та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці крові при порівнянні з особами, що мають нормальний вітамінний статус. Отже, встановле-

но, що порушення вітамінного статусу вже в дитячому віці асоційовано з несприятливими факторами ризику кардіоваскулярної патології, а саме з високим АТ, зниженням ЛПВЩ, підвищенням концентрації ПТГ. Всі разом дані негативні зрушення можуть прискорювати розвиток несприятливих наслідків у вигляді ранньої маніфестації ССЗ у осіб молодого віку [Kumar et al., 2009].

Друге дослідження вивчало існування зв'язку між низьким рівнем 25-ОН-D в сироватці та підвищеними факторами ризику ССЗ і розповсюдженням метаболічного синдрому в популяції підлітків США 12-19 років. Американські вчені провели перехресний аналіз 3577 підлітків. У 17,6% учасників виявлено ожиріння; у 16,4% - абдомінальне ожиріння; у 6,4% - артеріальна гіпертензія; у 2,5% - підвищення рівня глюкози натще; у 20,7% - знижений ХС ЛПВЩ; у 21,9% - підвищення ТГ. У 5,9% пацієнтів діагностовано метаболічний синдром. Лише 3,3% підлітків приймали препарати вітаміну D протягом попереднього місяця в середній дозі 509,4 МО/день. Середнє значення 25-ОН-D склало 24,8 нг/мл. Середнє значення 25-ОН-D було вище у підлітків, що приймали препарати вітаміну D, ніж у учасників з ожирінням або абдомінальним ожирінням. Крім того, показники 25-ОН-D були нижче у пацієнтів з високим АТ, низьким вмістом ХС ЛПВЩ і метаболічним синдромом. Середнє значення САТ та глюкози натще також були вище у підлітків з низькою концентрацією 25-ОН-D. Не встановлено суттєвого зв'язку між вмістом вітаміну D та рівнем ДАТ, концентрацією ТГ. Багатофакторний аналіз залежно від рівня вітаміну D показав виражені кореляції концентрації 25-ОН-D сироватки з показниками індексу маси тіла, периметру талії, САТ, глюкози натще, ХС ЛПВЩ, ТГ. Розповсюдженість виникнення факторів ризику ССЗ була достовірно вище серед учасників з низькими значеннями вітаміну D. У підлітків з самою низькою концентрацією 25-ОН-D сироватки (<15,0 нг/мл) частіше всього реєструвалось ожиріння (30,7%; $p < 0,001$), абдомінальне ожиріння (26,9%; $p < 0,001$), артеріальна гіпертензія (11,2%; $p = 0,01$), гіперглікемія натще (6,4%; $p = 0,1$), підвищений ХС ЛПВЩ (29,9%; $p < 0,001$) та метаболічний синдром (14,6%; $p < 0,001$). Дане дослідження вперше представило ознаки, які підтверджують асоціацію між рівнем вітаміну D та факторами високого ризику ССЗ у осіб підліткового віку. Доведено, що низька концентрація 25-ОН-D в сироватці крові мала сильний взаємозв'язок з абдомінальним ожирінням, високим АТ, гіперглікемією натще та метаболічним синдромом. Отримані результати узгоджуються з раніше отриманими даними про взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з високим ризиком ССЗ у дорослих [Jared et al., 2009].

Як правило, серцево-судинна патологія найчастіше виникає під час або після п'ятого десятиріччя життя, але її провісники з'являються вже у дитинстві. Тривалі дослідження показують, що рівні факторів ризику в дитинстві прогнозують виникнення серцево-судинної патології в зрілому віці. Суттєвий зв'язок між вітаміном

D та факторами ризику ССЗ в дитячій популяції припускає, що значне насичення вітаміном D потенційно зменшує ризик ССЗ в дитинстві та підлітковому віці і знижує ризик розвитку серцево-судинної патології в зрілому віці. На відміну від дорослих, мало відомо про зв'язки між вітаміном D та факторами ризику виникнення серцево-судинної патології у дітей.

Крім того, доведена роль нестачі кальцію з розвитком цілого ряду захворювань, зв'язаних з порушенням його біологічної функції. Епідеміологічні дослідження вказують на зв'язок між низьким рівнем кальцію та підвищеним ризиком розвитку гіпертонії та прееклампсії. Існує негативна кореляція між рівнем споживання кальцію та АТ. Певне значення в цьому можуть мати гормони, які беруть участь в кальцій-фосфорному обміні. Наприклад, сезонне коливання АТ корелює з сезонними коливаннями рівня вітаміну D [Norman, 2008]. Припускають, що при низькій концентрації кальцію в сироватці збільшується його вміст всередині м'язових клітин судин, що призводить до збільшення м'язового опору.

Низький статус вітаміну D викликає зміни в мінеральному метаболізмі та міокардіальну дисфункцію, що може бути провокуючим чинником у патогенезі серцевої недостатності.

Результати дослідження по визначенню окремих показників мінерального гомеостазу та D-вітамінної забезпеченості організму у дітей з вегетативними дисфункціями свідчать про наявність у них D-гіповітамінозу, порушень кальцієвого обміну на тлі гіпомагнемії.

Було проведено незалежне дослідження (NHANES за 2001 і 2006 роки) зв'язку рівня 25-ОН-D сироватки, ПТГ та кальцію з формуванням факторів ризику ССЗ у підлітків (12-19 років). Багатофакторний аналіз показав, що 25-ОН-D сироватки мав обернено-пропорційний зв'язок з САТ та прямо-пропорційний зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ. Вміст ПТГ має обернено-пропорційний зв'язок з рівнем ТГ в крові. Рівень кальцію має прямо-пропорційний зв'язок з вмістом інсуліну натще, глюкозою після навантаження, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ. Зазначено, що більш високі рівні кальцію були найбільш послідовно зв'язані з несприятливими факторами ризику ССЗ у підлітків, ніж 25-ОН-D або рівні ПТГ. Таким чином, ці результати передбачають, що зміна рівнів кальцію може бути більш надійним маркером для факторів ризику ССЗ у підлітків [Williams, 2011].

Оцінка забезпеченості вітаміном D3 повинна проводитися не непрямим шляхом по визначенню вмісту фосфору, кальцію та активності лужної фосфатази в крові, а методом прямого визначення метаболітів вітаміну D3. Найбільш надійним методом оцінки екзогенної забезпеченості вітаміном D3 є визначення в крові вмісту 25-оксихолекальциферолу (25-ОН-D) [Norman, 2008]. Це пов'язано з тим, що він має доволі тривалий період напіввиведення - біля 15 днів, хоча рівень сироваткового 25-ОН-D не показує кількість вітаміну D, збереженого в інших тканинах [Prentice et al., 2008].

Циркулюючий 1,25-ОН-D є не надійним індикатором вітаміну D забезпеченості, так як має короткий період напіввиведення - 15 годин, його концентрація в 1000 раз менша (пг/мл в порівнянні нг/мл) та тісно врівноважується ПТГ, кальцієм та фосфором. Його рівень зменшується лише після виникнення суттєвого дефіциту вітаміну D [Nector, 2004].

Хоча немає погоджених оптимальних показників 25-гідроксихолекальциферолу (25-ОН-D) в сироватці крові забезпеченість вітаміном D (за Gomez, 2003) при рівні 25-ОН-D більше 40нг/мл (>100 нмоль/л) у дітей необхідно вважати достатньою, а рівень кальцидіолу 20-40нг/мл (50-100 нмоль/л) - вважати D-гіповітамінозом, концентрацію 25-ОН-D 10-20нг/мл (25-50 нмоль/л) - D-вітамінною недостатністю, D-вітамінний дефіцит - менше 10нг/мл (<25 нмоль/л) та D-гіпервітаміноз - більше 88нг/мл (220 нмоль/л) [Gomez et al., 2003]. Дефіцит вітаміну D, на думку багатьох експертів, встановлюється при рівні 25-ОН-D менше ніж 20 нг/мл (50 нмоль/л), але може виникати і при більш високих рівнях 25-ОН-D (30-35 нг/мл) [Sandy et al., 2009]. У дослідженнях, що були проведені пізніше, повернулися до оцінки дефіциту вітаміну D, використовуючи біомаркери, що більш зрозуміло пояснюють рівні 25-ОН-D відносно кальцієвого гомеостазу та функції вітаміну D. До маркерів входили ПТГ, абсорбція кальцію та мінеральна щільність кісток [Hollis, Wagner, 2005]. Абсорбція каль-

цію в кишечнику оптимізувалась при рівні 25-ОН-D вище 32 нг/мл [Heaney, 2003]. Показники ПТГ починають підвищуватися при рівні 25-ОН-D нижче 31 нг/мл. Отже, Hollis пропонує спростити класифікацію, яка не зручна в клінічній практиці, виділяючи дефіцит вітаміну D при показниках 25-ОН-D нижче 32 нг/мл (80 нмоль/л), оптимальний статус вітаміну D при показниках 25-ОН-D вище 32 нг/мл (80 нмоль/л) та D-гіпервітаміноз - більше 100нг/мл (250нмоль/л) [Hollis, 2005].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У результаті багаточисельних наукових досліджень останніх років проведених серед дорослого населення, встановлена роль дефіциту вітаміну D у виникненні різноманітних захворювань, в тому числі і кардіоваскулярних.

2. Внаслідок дослідження науково-теоретичного матеріалу було встановлено, що єдиним надійним маркером, який дозволяє відрізнити дефіцит кальцію від недостатності вітаміну D є 25-ОН-D.

Механізми виникнення серцево-судинної патології у дітей та підлітків з дефіцитом вітаміну D потребують більш глибокого дослідження. Також недостатньо обґрунтована необхідність застосування та адекватні дози вітаміну D з метою профілактики серцево-судинних захворювань.

Список літератури

- Механізм біологічного действия вітаміна D3: современные представления / Апуховская Л.И., Омельченко Л.И., Стефанов М.В. [и др.] // Журнал АМН України. - 1996. - Т. 2, № 1. - С. 15-33.
- Особливості кальцій-фосфорного обміну у здорових дітей в сучасних умовах та оптимізація методів профілактики його порушень / Л.В. Квашніна, Л.І. Апуховська, В.П. Родіонов [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. - 2004. - № 1. - С. 29-32.
- 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter / W. Yuan, W. Pan, J Kong [et al.] // J Biol Chem. - 2007. - Vol. 282, № 41. - P. 29821-29830.
- 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study / E. Giovannucci, Y. Liu, B.W. Hollis [et al.] // Arch Intern Med. - 2008. - Vol. 168, № 11. - P. 1174-1180.
- 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick, G. Targher, G. Smits [et al.] // Atherosclerosis. - 2009. - Vol. 205, № 1. - P. 255-260.
- 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort / E. Hypponen, B.J. Boucher, D.J. Berry [et al.] // Diabetes - 2008. - Vol. 57, № 2. - P. 298-305.
- Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography / S. Pilz, W. Merz, B. Wellnitz [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Vol. 93, № 10. - P. 3927-3935.
- Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial / A.Z. Lacroix, J. Kotchen, G. Anderson [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. - 2009. - Vol. 64, № 5. - P. 559-567.
- Cyclical Chromatin Looping and Transcription Factor Association on the Regulatory Regions of the p21 (CDKN1A) Gene in Response to 1,25-Dihydroxyvitamin D3 / A. Saramaki, S. Diermeier, R. Kellner [et al.] // J Biol Chem. - 2009. - Vol. 284, № 12. - P. 8073-8082.
- DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H.F. DeLuca // Am J Clin Nutr. - 2004. - Vol. 80, № 6. - P. 1689-1696.
- Fitzpatrick LA. Parathyroid hormone and the cardiovascular system / L.A. Fitzpatrick, J.P. Bilezikian, S.J. Silverberg // Curr Osteoporosis Rep. - 2008. - Vol. 6, № 2. - P. 77-83.
- Forman J.P. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women / J.P. Forman, G.C. Curhan, E.N. Taylor // Hypertension. - 2008. - Vol. 52, № 5. - P. 828-832.
- Gomez Alonso C. Review of the concept of vitamin D "sufficiency and insufficiency" / C. Gomez Alonso, M. Naves Diaz, M. Rodriguez Garcia [et al.] // Nefrologia. - 2003. - Vol. 23, № 2. - P. 73-77.
- Heaney R.P. Vitamin D depletion and effective calcium absorption / R.P. Heaney // J Bone Miner Res. - 2003. - Vol. 18, № 7. - P. 1342-1343.
- Holick M.F. Vitamin D Deficiency / M.F. Holick // N Engl J Med. - 2007. - Vol. 357, № 3. - P. 266-281.

- Hollis B.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D / B.W. Hollis // J Nutr. - 2005. - Vol. 135, № 2. - P. 317-322.
- Hollis B.W. Normal serum vitamin D levels / B.W. Hollis, CL Wagner // N Engl J Med. - 2005. - Vol. 352, № 5. - P. 515-516.
- Judd SE. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease / S.E. Judd, V. Tangpricha // Am J Med Sci. - 2009. - Vol. 388, № 1. - P. 40-44.
- Khazai N. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health / N. Khazai, S.E. Judd, V. Tangpricha // Curr Rheumatol Rep. - 2008. - Vol. 10, № 2. - P. 110-117.
- Kumar J. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001-2004 / J. Kumar, P. Muntner, F.J. Kaskel [et al.] // Pediatrics. - 2009. - Vol. 124, № 3. - P. 362-370.
- Norman A.W. A vitamin D nutritional cornucopia: new insights concerning the serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population / A.W. Norman // Am J Clin Nutr. - 2008. - Vol. 88, № 6. - P. 1455-1456.
- Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / S.E. Judd, M.S. Nanes, T.R. Ziegler [et al.] // Am J Clin Nutr. - 2008. - Vol. 87, № 1. - P. 136-141.
- Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults / E. Liu, J.B. Meigs, A.G. Pittas [et al.] // J Nutr. - 2009. - Vol. 139, № 2. - P. 329-334.
- Prentice A. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers / A. Prentice, G.R. Goldberg, I. Schoenmakers // Am J Clin Nutr. - 2008. - Vol. 88, № 2. - P. 500-506.
- Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) / D.H. Kim, S. Sabour, U.N. Sagar [et al.] // Am J Cardiol. - 2008. - Vol. 102, № 11. - P. 1540-1544.
- Saintonge S. Implications of a New Definition of Vitamin D Deficiency in a Multiracial US Adolescent Population: The National Health and Nutrition Examination Survey III / S. Saintonge, H. Bang, L.M. Gerber // Pediatrics. - 2009. - Vol. 123, № 3. - P. 797-803.
- Scragg R. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // Am J Hypertens. - 2007. - Vol. 20, № 7. - P. 713-719.
- Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004 / M.L. Melamed, P. Muntner, E. Michos [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2008. - Vol. 28, № 6. - P. 1179-1185.
- Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booth [et al.] // Circulation. - 2008. - Vol. 117, № 4. - P. 503-511.
- Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population / J.P. Reis, D. von M?hlen, E.R. Miller [et al.] // Pediatrics. - 2009. - Vol. 124, № 3. - P. 371-379.
- Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / S.S. Schleithoff, A. Zittermann, G. Tenderich [et al.] // Am J Clin Nutr. - 2006. - Vol. 83, № 4. - P. 754-759.
- Williams D.M. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents / D.M. Williams, A. Fraser, D.A. Lawlor // Heart. - 2011. - Vol. 97, № 4. - P. 315-320.

Ониськова О.В.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И РИСК РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Резюме. Витамин D - участник многочисленных физиологических и патофизиологических процессов в организме и его роль не ограничивается регуляцией кальциевого гомеостаза. В качестве индикатора витаминного статуса наиболее часто используют уровень 25-гидроксиколекальциферола. 25-гидроксиколекальциферол сыворотки не только предиктор здоровья костной системы, но и также - независимый предиктор риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. Механизм улучшения результатов сердечно-сосудистого заболевания витамином D остается не понятным, хотя потенциальные гипотезы включают снижения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прямого влияния на сердце и сосуды или улучшения гликемического контроля.

Ключевые слова: витамин D, сердечно-сосудистая система.

Oniskova O.V.

PROVISION OF VITAMIN D AND RISK OF DEVELOPMENT DISFUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Summary. Vitamin D, known mainly for its role in calcium homeostasis, is now thought to be involved in various physiologic and pathologic processes in the human body. 25-Hydroxyvitamin D levels are the most commonly measured indicator of vitamin D status. Serum 25-hydroxyvitamin D is not only a predictor of bone health but is also an independent predictor of risk for cardiovascular diseases. The mechanism for how vitamin D may improve cardiovascular disease outcomes remains obscure; however, potential hypotheses include the down regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, direct effects on the heart and vasculature or improvement of glycemic control.

Key words: Vitamin D, cardiovascular system.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2015 р.

Ониськова Оксана Валеріївна - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 68-70-05

© Очеретна О.Л.

УДК: 616-07:616-091.8

Очеретна О.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОСНОВНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ НОРМАЛЬНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА

Резюме. Однією з найважливіших завдань вищої школи є удосконалення методики викладання фундаментальних дисциплін, підвищення рівня знань студентів та професійної підготовки викладачів. З впровадженням кредитно-модульної системи у вищу медичну освіту з часом відбувається адаптація національних та європейських новітніх кредитно-модульних технологій навчання. В статті представлені основні теоретичні та практичні аспекти викладання нормальної фізіології у студентів медичного університету згідно сучасних вимог вищої школи.

Ключові слова: нормальна фізіологія, методологічні підходи, фундаментальна наука, клінічне мислення, процеси життєдіяльності, організм.

Вступ

Мета дослідження: проаналізувати літературні джерела з питань нормальної фізіології та розробити нові методологічні підходи до вивчення цієї дисципліни.

Євроінтеграційні процеси та перебудова суспільно-економічних відносин, які в останній час спостерігаються в Україні призводять до необхідності змін в системі вищої медичної освіти і відповідно до удосконалення методики викладання основних дисциплін студентам-медикам [Качула, Омельченко, 2011].

Фізіологія людини відноситься до фундаментальних наук і охоплює величезну кількість різноманітних фактів, які відображають процеси життєдіяльності на всіх рівнях організму [Леках, 2002]. Вона є важливою теоретичною та біологічною основою медицини, психології, педагогіки, гігієни, раціональної організації праці, відпочинку та харчування людини, які спрямовані на підтримку його здоров'я та активної діяльності [Ноздрачов, 2002].

"Фізіологія - наука, що здатна пояснити людині, чим займалися її органи в той час, як вона насолоджувалась життям" - Г. Ратнер.

Знання фізіології людини, як і інших біологічних наук, що вивчають світ живої природи, сприяє формуванню у студентів діалектико-матеріалістичного світогляду, а також здатність до клінічного мислення [Крекотень, 2011]. В зв'язку з впровадженням кредитно-модульної системи кафедра фізіології дещо змінила методичні підходи до викладання цього предмету студентам-медикам [Омельченко, 2011].

Одним із методів вивчення фізіології у вузі є виконання студентами експериментів під час лабораторних занять. Це допомагає їм глибше осмислити закономірності основних фізіологічних функцій організму, отримати безпосереднє підтвердження теоретичних положень, засвоїти сучасні методи досліджень, набути навички у постановці й проведенні експериментів, навчитися аналізувати отримані результати, узагальнювати їх і робити висновки [Покровський, 2003]. Фізіологія користується певними термінами, категоріями і поняттями:

Клітина - структурний елемент рослинних і тваринних організмів, що забезпечує їхнє відтворення, роз-

виток і життєдіяльність [Ганонг, 2002].

Тканина - система клітин і неклітинних елементів, спільних за походженням, будовою та функціями [Дегтярьов, 2006].

Орган - структура, яка складається з різних спеціалізованих клітин, що має систему кровопостачання і нейроендокринної регуляції, які забезпечують його специфічні функції [Філімонов, 1994].

Організм - самостійно існуюча одиниця, яка являє собою систему, що саморегулюється і реагує як єдине ціле на зміни зовнішнього середовища.

Фізіологічна система - спадково закріплена сукупність органів і тканин та їх нейроендокринна регуляція, яка забезпечує здійснення тієї чи іншої функції організму (дихання, виділення, травлення та ін.) [Судаков, 2000].

Функціональна система - сукупність різноманітних органів та тканин, що належать до різних анатомічних структур, але які забезпечують досягнення певного кінцевого результату.

Функція - специфічна діяльність системи або організму. Наприклад, функцією дихання обмін - O₂ і CO₂. Функція серця - скорочення й розслаблення.

Процес - послідовна зміна явищ або станів, які направлені на досягнення певного результату.

Механізм - засіб регулювання процесу або функції. У фізіології розглядають наступні механізми регуляції: місцевий (розтягнення судин при підвищенні артеріального тиску); гуморальний (вплив на функції і процеси біологічно активних речовин, гормонів); нервовий (підсилення або пригнічення процесів внаслідок збудження або гальмування імпульсації у нервах); центральний (команди, які надходять з центральної нервової системи) [Крутецька, 2003].

Регуляція - цілеспрямована дія на системи, органи, тканини, яка забезпечує нормальне протікання фізіологічних процесів і реалізується за рахунок місцевих, гуморальних та нервових механізмів [Камкін, 2010].

Реакція - посилення або послаблення діяльності організму чи його складових у відповідь на внутрішнє

або зовнішнє подразнення.

Подразнення - дія на живу тканину зовнішніх або внутрішніх подразників.

Подразник - фактори зовнішнього і внутрішнього середовища, що здійснюють на органи і тканини впливи, які приводять до зміни їх активності. За фізіологічним значенням подразники можуть бути адекватними і неадекватними. Перші з них специфічні, тобто ті, які впливають на орган чи тканину, спеціально пристосованих до них у процесі філогенезу. У цих випадках достатньо невеликих по силі подразників. Такою, наприклад, є дія кванта світла на око. До неадекватних відносять подразники загального характеру, які при значно більшій інтенсивності викликають подразнення будь-якої тканини.

Рефлекторна реакція - відповідна дія або процес в організмі (системі, органі, тканині, клітині) на базі рефлексу.

Рефлекс - зміна, або припинення функціональної активності органів, тканин або цілого організму, які здійснюються при обов'язковій участі центральної нервової системи у відповідь на подразнення нервових закінчень (рецепторів).

Автоматія - властивість деяких клітин, тканин та органів збуджуватися під впливом імпульсів, які виникають у них самих.

Збудження - активний фізіологічний процес, яким деякі живі клітини (нервові, м'язові, залозисті) відповідають на подразнення. Тканини, які утворені цими клітинами, відносять до збудливих.

Збудливість - це властивість високо спеціалізованих тканин (нервової, м'язової, залозистої) у відповідь на дію подразника переходити з стану фізіологічного спокою у стан збудження генеруючи при цьому потенціал дії. Наслідком збудження є діяльність організму або його складових; слідством гальмування - пригнічення діяльності клітин, тканин або органів, тобто процес, який приводить до зменшення або попередження збудження [Ткаченко, 2005].

Подразливість - загальна властивість усіх живих тканин, яка виявляється у зміні процесів обміну речовин у відповідь на дію зовнішнього, або внутрішнього подразника.

Адаптація, або пристосовуваність - це механізм, який вироблений у процесі філогенезу і онтогенезу, за допомогою цього механізму здійснюється переключення функціонального стану організму з одного рівня діяльності на інший. Сигналом для адаптаційної перебудови є зміна умов середовища.

Фізіологічні функції можна вивчати на різних рівнях: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному, системному, а також на рівні організму [Шульговський, 2003].

Основною формою фізіологічного дослідження є експеримент. Завданням експериментальних досліджень на лабораторно-практичних заняттях є ілюстрація, аналіз і підтвердження наукових положень, про які студент довідується з теоретичного курсу [Качула, Омель-

ченко, 2011].

Для вивчення закономірностей перебігу фізіологічних функцій в організмі (в дослідах) використовують лабораторних тварин, також об'єктом досліджень можуть бути ізольовані клітини, тканини або цілісні організми.

Проведення експерименту передбачає: визначення мети і завдань, вибір методики та об'єкта дослідження. Після цього проводиться підготовка об'єкта дослідження, необхідного обладнання для дії на об'єкт і для реєстрації фізіологічних ефектів. Потім виконуються експериментальне дослідження (лабораторна робота), обробка та аналіз результатів з оформленням даних, оцінкою відповідності або невідповідності їх теоретичним передумовам. На основі цього студент робить висновок про виявлені закономірності.

Експериментальна частина дослідження фізіологічних процесів включає, як правило, проведення гострого чи хронічного експерименту (досліджу).

При проведенні гострого досліду спостереження за ходом життєвих процесів звичайно буває короткочасним. Виживання тварини після гострого досліду у зв'язку з глибоким порушенням функцій недоцільно.

У хронічному експерименті тварині попередньо роблять відповідну хірургічну операцію (наприклад, накладання фістули на шлунок, проток слинної залози). Після одужання, у відносно нормальних умовах життя тварини, вивчаються ті чи інші фізіологічні функції. Дослідження може бути одноразовим, багаторазовим або тривалим (місяці, роки) [Орлов, 2000].

До найбільш важливих методів, що застосовуються у фізіології, належить моделювання. У загальній формі його можна охарактеризувати як практичне і теоретичне дослідження, при якому вивчається не сам об'єкт, а якась допоміжна природна чи штучна система модель, що об'єктивно відповідає досліджуваному об'єкту. За певних умов модель замінює об'єкт і дає в кінцевому результаті необхідну інформацію. При цьому здатність моделі замінювати об'єкт часто пов'язана з однаковою фізичною їх природою.

При дослідженні життєдіяльності людини крім методу спостереження широко використовуються методи інструментального дослідження (вислуховування та запис тонів серця, вимірювання та реєстрація тиску крові, легеневої вентиляції, м'язової сили, рефлексів, біострумів серця, мозку тощо) [Данілова, 2005].

Виконання лабораторних робіт студенти зобов'язані проводити самостійно, користуючись методичними вказівками та консультаціями викладача [Леках, 2002]. При цьому слід суворо дотримуватися правил особистої гігієни і техніки безпеки, про що студенти одержують інструктаж на першому занятті.

Завдання можна виконувати індивідуально або групами з двох-трьох осіб.

Слід постійно прищеплювати студентам гуманне ставлення до тварин, керуючись існуючими положеннями про охорону навколишнього середовища і тваринного світу

[Рафф, 2001]. Кожний студент повинен мати окремий зошит у якому він оформляє протокол, робить висновки, необхідні рисунки тощо.

З моменту видання методичних вказівок до практичних занять студентів по загальній фізіології накопичені не тільки певний досвід щодо методики викладання теоретичного і практичного матеріалу всіх розділів, але завдяки науковим досягненням вітчизняних вчених сформувалися нові уявлення про фізіологічні процеси.

У методичні вказівки, крім висвітлення експериментальних робіт, включена коротка сучасна теоретична інформація, яка націлює студентів на самостійну роботу з літературою, дозволяє більш глибоко усвідомити лабораторні роботи, акцентує увагу студентів на питаннях, що мають прикладне значення для теорії та практичної діяльності майбутнього лікаря.

Для контролю набутих студентами знань заплановані такі форми: семінари, підсумкове заняття, програмований комп'ютерний контроль, усна співбесіда [Крекотень, 2011]. У виданні також наведені залікові, профілюючі та тестові питання з різних тематичних розділів, відповідно навчальній програмі. Організація учбового процесу передбачає проведення наукової і учбово-дослідної роботи студентів з урахуванням виконання завдань в учбовий та позаучбовий час, передбачає участь студентів у підготовці експериментів, виконання завдань підвищеної складності, обов'язковий аналіз результатів експерименту і пояснення механізму змін, що наступили, методи роботи з рекомендованою літературою, застосування отриманих навичок і відомостей у клінічній практиці.

З метою покращення ефективності практичних занять на кафедрі розроблено достатню кількість різноманітних ситуаційних задач українською, російською і англійською мовами при вирішенні яких студенти набувають нові знання з нормальної фізіології.

Крім того, підготовлений до друку посібник з фізіології, який включає основні теоретичні відомості та прак-

тичні рекомендації для студентів.

На практичних заняттях підкреслюється роль і значення фундаментальних знань з фізіології, в поліпшенні лікувально-діагностичної допомоги, підвищенні кваліфікації лікарів. Для кращого засвоєння лекційного курсу та проведення практичних занять широко застосовується ілюстративний матеріал: таблиці, слайди, мультимедійний проектор. Використання ефективних комп'ютерних технологій допомагає викладачу вирішити багато задач пов'язаних з покращенням засвоєння теоретичних знань [Карпова, 2011]. Введення нового інформаційного матеріалу має відбуватися не механічно, а після відповідної його обробки педагогом, що має передбачати створення складного для розуміння матеріалу в такий, що може легко сприйматися студентом при підготовці до практичних занять.

Навчальна діяльність у вузі є підґрунтям для формування творчого потенціалу у студентів. Формування майбутнього фахівця повинно включати в себе також розвиток його клінічного мислення.

Майбутній лікар повинен отримати фундаментальні знання з фізіології та засвоїти основні принципи практичної направленості.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Знання основних теоретичних аспектів нормальної фізіології сприятимуть формуванню і подальшому вдосконаленню клінічного мислення, а робота викладача вимагає відповідної педагогічної і професійної підготовки, направленої на підвищення якості знань студентів згідно вимог чинних програм і тематичних планів практичних занять.

Навички, набуті студентами в процесі вивчення нормальної фізіології в майбутньому будуть сприяти покращенню якості лікувально-діагностичної роботи молодих спеціалістів.

Список літератури

- | | | |
|---|---|--|
| Ганонг, В.Ф. Фізіологія людини / Вільям Френсіс Ганонг мол. - Львів: Бак, 2002. - 784 с. | Камкін, І.С. Кісельова - М.: ГЕОТАР - Медіа, 2010. - 408 с. | М.: Медицина, 2003. - 656 с. |
| Данілова, Н.Н. Фізіологія вищої нервової діяльності / Н.Н. Данілова, А.Л. Крилова - Ростов н/Д: "Феникс", 2005. - 478 с. | Крутецька, З.І. Механізми внутрішньоклітинної сигналізації / З.І. Крутецька, О.Є. Лебедев, Л.С. Курилова. - СПб.: Вид-во С. Петерб. Ун-ту, 2003. - 209 с. | Рафф, Г. Секрети фізіології / Г. Рафф. - М. - СПб, 2001. - 448 с. |
| Дегтярьов, В.П. Нормальна фізіологія / В.П. Дегтярьов, С.М. Будиліна - М.: Медицина, 2006. - 736 с. | Леках, В.А. Ключ до розуміння фізіології / В.А. Леках - М.: Едіторіал УРСС, 2002 - 360 с. | Судаков, К.В. Фізіологія. Основи та функціональні системи / К.В. Судаков. - М.: Медицина, 2000. - 784 с. |
| Інноваційні методики викладання в сучасній вищій освіті. Теми доповідей навчально-методичної конференції 7 квітня 2011 року / Качула С.О., Заїчко Н.В., Луцок М.Б. [та ін.]. - Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова. - 2011. | Ноздрачов, О.Д. Витоки фізіології / О.Д. Ноздрачов. - СПб.: Вища школа, 2002 - 1088 с. | Ткаченко, Б.І. Нормальна фізіологія людини / Б.І. Ткаченко. - М.: Медицина, 2005. - 928 с. |
| Камкін, А.Г. Атлас по фізіології / А.Г. | Орлов Р.С. Нормальна фізіологія / Р.С. Орлов. - М.: ГЕОТАР-Медіа, 2000. - 826 с. | Філімонов, В.І. Нормальна фізіологія / В.І. Філімонов. - К.: Здоров'я, 1994. - 608 с. |
| | Покровський, В.М. Фізіологія людини / В.М. Покровський, Г.Ф. Коротько. - | Шмідт Р. Фізіологія людини / Р. Шмідт, Г. Тевс. - Т. 1. - М.: МИР, 2005. - 323 с. |
| | | Шульговський, В.В. Фізіологія вищої нервової діяльності з основами нейробіології / В.В. Шульговський. - М.: Академія, 2003. - 464 с. |

Очеретная О.Л.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕПОДАВАНИЯ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ВИННИЦКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

Резюме. Одной из важнейших задач высшей школы является усовершенствование методики преподавания фундаментальных дисциплин, повышение уровня знаний студентов и профессиональной подготовки преподавателей. С введением кредитно-модульной системы высшее медицинское образование со временем происходит адаптация национальных и европейских новейших кредитно-модульных технологий обучения. В статье представлены основные теоретические и практические аспекты преподавания нормальной физиологии у студентов медицинского университета соответственно современным требованиям высшей школы.

Ключевые слова: нормальная физиология, методологические подходы, фундаментальная наука, клиническое мышление, процессы жизнедеятельности, организм.

Ocheretna O.L.

BASIC ASPECTS OF TEACHING OF NORMAL PHYSIOLOGY FOR STUDENTS OF VINNYTSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY THE NAME OF M. I. PIROGOV

Summary. One of major tasks of higher school there is an improvement methodology of teaching fundamental disciplines, increase student's knowledge level and professional preparation of teachers. With introduction of the credit-module system in higher medical education in course of time there is an adaptation the national and European newest credit-module technologies of studies. In the articles presented the students of medical university have basic theoretical and practical aspects of teaching normal physiology in according to the modern requirements of higher school.

Key words: Normal physiology, methodological approaches, fundamental science, clinical thinking, process of vital functions, organism.

Стаття надійшла до редакції 25.05.2015 р.

Очеретна Ольга Леонідівна - канд. мед.н., асистент кафедри нормальної фізіології ВНМУ імені М.І. Пирогова

© Паламарчук В.Б., Плакида А. О., Даценко Г.В.

УДК: 116.23.67:789

Паламарчук В.Б., Плакида А. О., Даценко Г.В.

Вінницький медичний коледж ім. акад. Д.К. Заболотного (вул. Пирогова, 57, м. Вінниця, Україна, 21000); Науково-дослідний Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ, КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ, МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

Резюме. Щодня у 50 жінок в Україні діагностується рак молочної залози. Кожен місяць від цього захворювання помирає близько 750 жінок. Рак грудей досить рідко виникає у жінок у віці до 20 років, а зі збільшенням віку кількість хворих зростає. Під захворюваності припадає на менопаузу і постменопаузальний період. На жаль, у нашій країні зберігається високий рівень смертності від цього захворювання, що пов'язано з відсутністю скринінгових програм обстеження населення і пізнім зверненням жінки до лікаря. В статті наведені основні етіологічні фактори та методи діагностики раку молочної залози та сучасні погляди на лікування цієї патології, методи профілактики.

Ключові слова: злоякісні новоутворення, рак молочної залози, лімфатичні вузли, методи лікування, скринінгові програми, профілактичні заходи.

Вступ

Мета дослідження на основі літературних даних виявити основні етіологічні фактори, сучасні методи діагностики та профілактики раку молочної залози.

В сучасному світі рак молочної залози є однією з найбільш досліджуваних форм злоякісних новоутворень, але проблема ранньої діагностики, профілактики та лікування цього захворювання ще й досі не вирішена. Перші описи цієї патології було знайдено в Єгипті приблизно 1600 років до нашої ери. Так званий "Папірус Едвіна Сміта" описує 8 випадків пухлин чи виразок молочної залози. У тексті говориться: "Від цієї хвороби немає лікування, вона завжди призводить до смерті". Протягом багатьох століть лікарі описували подібні випадки у своїй практиці з тим же сумним висновком [Энгбанг, 2009].

Ніяких зрушень в лікуванні раку молочної залози не відбувалося до тих пір, поки в XVII-му столітті лікарі детально не вивчили будову кровоносної та лімфатичної систем організму і змогли зрозуміти, що рак

молочної залози поширюється (метастазує) по лімфатичних шляхах і в першу чергу вражає найближчі пахові лімфатичні вузли. Французький хірург Жан-Луї Петіт (1674-1750) і незабаром після нього шотландський хірург Бенджамін Белл (1749-1806) були першими, хто здогадався видаляти при раку молочної залози не тільки саму молочну залозу, а й найближчі лімфатичні вузли і підлеглий грудний м'яз. Їх успішна робота була підхоплена Вільямом Стюардом Холстедом, який в 1882 року запровадив в широку медичну практику технічно удосконалений варіант цієї операції, яку він назвав "радикальною мастектомією". Операція стала настільки популярною при раку молочної залози, що навіть отримала назву по імені її винахідника - "Мастектомія Холстеда" [Ермаков, 2004]. В даний час досліджено експресію різних генів у пухлинах молочної залози і виділені різні молекулярні типи пухлини. Клінічно, вони мають суттєво різний ризик розвитку метастазів і вимагають різної терапії. Колекція даних

по експресії 17816 генів в пухлинах молочної залози використовується не тільки для медико-біологічних досліджень, а й для візуалізації та картографії даних. За даними інституту раку в США, при своєчасному виявленні, рак молочної залози вдається вилікувати у 98,1% жінок [Любченко, 2009].

За гістологічною будовою рак молочних залоз частіше відносять до аденокарциноми або солідного раку з великою кількістю перехідних форм. Розрізняють внутрішньопротоковий та частковий раки, представлені інфільтративними та неінфільтративними формами. Слід зазначити, що, крім ракових пухлин, у молочних залозах (усього в 1% випадків) можуть виникати і неепітеліальні злоякісні пухлини - саркоми, в діагностиці та лікуванні яких немає принципових відмінностей від раку. Раки молочної залози класифікують по наявності або відсутності естрогенових рецепторів, від яких залежить перебіг хвороби. Естрогено-позитивні пухлини частіше відзначають у постменопаузі (після настання клімаксу). Близько 60-70% первинних раків молочної залози характеризує наявність естрогенових рецепторів. Естрогено-негативні пухлини частіше спостерігають у хворих в пременопаузі (до настання клімаксу). Стан естрогенових рецепторів впливає також на вибір тактики лікування [Владимирова, 2005].

Шляхи метастазування. Полімфатичним судинам, які добре розвинені в тканинах молочної залози, пухлинні клітини переносяться в лімфатичні вузли і дають початкові метастази. В першу чергу уражаються пахвові, підключичні і підлопаткові групи вузлів, а при розташуванні пухлини в медіальних квадрантах залози - ланцюжок парастернальних лімфатичних вузлів. Наступним етапом метастазування є потрапляння пухлинних клітин в надключичні, шийні і медіастинальні лімфатичні вузли, а також перехресно в протилежні пахвові. Спостерігається перехресне метастазування в другу молочну залозу. В деяких випадках метастази в пахвових лімфатичних вузлах з'являються раніше, ніж виявляють пухлину в молочної залозі. Гематогенним шляхом метастази виникають в легенях, плеврі, печінці, кістках і головному мозку. Для кісткових метастазів характерне ураження хребта, плоских кісток тазу, ребер, черепа, а також стегнової і плечової кісток, що проявляється спочатку непостійними ниючими болями в кістках, що в подальшому приймають стійкий характер [Прохач, 2004].

Фактори ризику захворюваності на рак молочної залози: вік більше 40 років; високий рівень естрогену в крові; наявність родичів 1-ї лінії, хворих на рак молочної залози; прийом гормональних препаратів з метою контрацепції або регуляції менструального циклу, замісної гормональної терапії в менопаузі; перша вагітність у віці старше 30 років; раніше перенесений рак яєчника або молочної залози; контакт з джерелами радіації; зміни в молочної залозі, що трактуються лікарем, як виникнення атипової епітеліальної гіперплазії. Незважаючи на те, що фіброзно-кістозна мастопатія не є передракових

станом, атипові зміни в епітелії протоків збільшують ризик раку молочної залози; відсутність пологів і вагітностей; ендокринні та обмінні порушення (захворювання щитовидної залози, ожиріння); ранній початок менструацій (до 12 років) та/або пізній початок менопаузи; підвищене вживання жирної їжі [Шалькова, 2005]. У розвитку раку молочної залози істотну роль відіграють попередні патологічні процеси в її тканинах, в основному повторні дисгормональні гіперплазії з утворенням вогнищ фіброзно-кістозної мастопатії (фіброаденоматозу). Причинами цих змін у тканині молочної залози служить ряд ендокринних порушень, нерідко обумовлених супутніми захворюваннями яєчників, повторними абортми, неправильним годуванням дитини. Деяке значення в розвитку раку молочної залози можуть мати анатомо-ембріональні відхилення - наявність додаткових часточок залозистої тканини, а також попередньої доброякісної пухлини - фіброаденоми молочної залози. Всі ці утворення, незалежно від їх схильності до злоякісного переродження, підлягають видаленню, тому що іноді їх важко з достатньою впевненістю відрізнити від злоякісного новоутворення [Соркін, 2004].

Симптоми рака молочної залози. Локалізація ракових пухлин у молочних залозах досить різноманітна. Однак, найчастіше вражається як права, так і ліва залоза; приблизно в 25% спостерігають двосторонні раки молочних залоз. Вузол у другій залозі може з'явитися у вигляді метастазу або самостійної пухлини. У самій молочної залозі найчастіше (приблизно у 1/2 хворих) пухлини виникають у верхньо-зовнішньому квадранті. На жаль, найбільш очевидні прояви раку грудей з'являються, як правило, вже при запущених формах пухлини. Як правило, це щільні безболісні вузли в молочних залозах. При проростанні в грудну стінку, пухлина і вся залоза стають нерухомими. А при проростанні пухлини на шкіру - вона деформується, втягується. Проявом раку можуть бути і виділення з соска, як правило, кров'яністі. При поширенні процесу в лімфатичні вузли, вони збільшуються, що може викликати дискомфорт у пахвових областях. Крім звичайної клінічної картини раку молочної залози, виділяють особливі її форми: маститоподібна форма, бляшкоподібна, панцерний рак і рак Педжета [Куқлин, 2009].

Маститоподібний рак відрізняється бурхливим перебігом з різким збільшенням молочної залози, її набряком і болючістю. Шкіра напружена, гаряча на дотик, червонувата. Симптоми цієї форми раку подібні з гострим маститом, що у молодих жінок, особливо на тлі перенесених пологів, нерідко спричиняє важкі діагностичні помилки. Бляшкоподібна форма раку відрізняється появою різкої гіперемії на шкірі залози, іноді розповсюджується за її межі, ділянка пухлини з нерівними зубчастими краями, клінічно протікає з підвищеною температурою. Ця форма може бути прийнята за звичайне запалення з відповідним призначенням різних фізіотерапевтичних процедур і медикаментів, що веде до

відстрочення правильного лікування та ускладнень. Третья форма - панцерний рак виникає внаслідок ракової інфільтрації по лімфатичних судинах і щілинах шкіри, що призводить до горбистого потовщення шкірного покриву. Утворюється як би щільний панцир, що охоплює половину, а іноді і всю грудну клітину. Перебіг цієї форми вкрай злоякісний. Особливу форму площинного ураження соска і ареоли представляє рак Педжета [Поспехова, 2011]. У початкових стадіях з'являється ерозія соска, яку часто приймають за екзему. Надалі ракова пухлина поширюється по протоках залози вглиб, утворюючи в тканині її типовий раковий вузол із метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. Рак Педжета протікає порівняно повільно, іноді по декілька років, обмежуючись тільки ураженням соска. В цілому перебіг раку молочної залози залежить від багатьох чинників і в першу чергу від гормонального статусу й віку жінки. У молодих, особливо на тлі вагітності і годування, він дуже швидко, рано дає віддалені метастази. У той же час у жінок похилого віку рак молочної залози може існувати по 8-10 років без схильності до метастазування [Шпильова, 2002].

Діагностика рака молочної залози. Сучасні діагностичні методи, що застосовуються у всьому світі, є запорукою успішного лікування. В результаті комплексної діагностики стає зрозуміло, наскільки процес поширений. Тоді він може вибрати оптимальну тактику лікування для кожної пацієнтки. Діагностичні методи можна розділити на 3 групи: Методи візуалізації раку молочної залози: рентгенологічний (мамографія); ультразвуковий; метод магніторезонансної томографії. Мамографія є найбільш інформативним діагностичним методом [Григорук, 2003].

Діагностична біопсія. Для постановки точного діагнозу необхідно провести біопсію. Біопсія - малоінвазивний метод - дозволяє взяти ділянку підозрілої тканини для гістологічного дослідження до початку лікування. Патогістологічне дослідження визначає тип пухлини, а імуногістохімічні тести дозволяють визначити гормонозалежність пухлини (тобто наявність естрогенових і прогестеронових рецепторів). Гормональний статус впливає на прогноз і вибір лікування. Необхідно використовувати всі необхідні види біопсій. Діагностичні процедури виконуються зі знеболенням в амбулаторних умовах, ніякої спеціальної підготовки перед проведенням таких маніпуляцій не потрібно [Пашков, 2006].

Додаткові дослідження при раку молочної залози: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; рентгенографія легенів; комп'ютерна томографія органів черевної порожнини і грудної клітини; сцинтиграфія (радіоізотопне дослідження) скелета; загальноклінічні аналізи та обстеження; дослідження лімфатичних вузлів до початку лікування. Ці дослідження проводяться для оцінки поширеності пухлинного процесу в організмі, наявності чи відсутності метастазів в лімфатичних вузлах або інших органах. Вони також характе-

ризують загальний стан організму, супутню патологію, що також можуть вплинути на вибір лікування [Звездина, 2005].

Лікування раку молочної залози. В останнє десятиліття світової онкологією досягнуті значні успіхи в лікуванні раку молочної залози. Основою успішного лікування є комплексний підхід - оптимальне поєднання хірургічного, хіміотерапевтичного та радіотерапевтичного етапів. Тактика лікування вибирається спільно клінічними онкологами, хірургами, радіотерапевтами. При необхідності до цього залучається пластичний хірург, заздалегідь бере участь в плануванні оптимальної операції або у виконанні її пластичного етапу. На вибір методу лікування впливає тип пухлини, її розмір, наявність метастазів, індивідуальних особливостей кожного пацієнта. Чим раніше виявлена пухлина, тим ефективніше лікування. До недавнього часу класичним підходом вважалося хірургічне видалення пухлини разом з усією молочною залозою і шляхами лімфовідтоку - регіонарними лімфовузлами (мастектомія) з подальшим можливим проведенням хіміотерапії або гормонотерапії [Зайчук, 2005]. Однак сучасні підходи до хірургічного лікування значно змінилися. Багатьма дослідженнями була доведена можливість більш "консервативного" лікування. Не завжди обов'язково видаляти всю молочну залозу і лімфатичні вузли. Якщо пухлина невелика, достатньо видалити тільки її, відступивши в межах здорових тканин близько 1 см, і провести післяопераційне опромінення молочної залози. Така тактика дає результати, абсолютно аналогічні мастектомії, але дозволяє зберегти молочну залозу. Повне видалення всіх лімфатичних вузлів із зони лімфовідтоку молочної залози необхідне тільки в разі залучення їх в пухлинний процес. Якщо за даними обстежень лімфатичні вузли не збільшені, а ймовірність їх враження пухлиною зберігається, то можливо дослідження так званого "сторожового" лімфатичного вузла. Цей вузол першим отримує лімфу із зони пухлини і є першим, в якому розвиваються метастази. Якщо ж у "сторожовому" вузлі метастазів не виявлено, то ймовірність їх розповсюдження в інші вузли не перевищує 2-3%. Таким чином, досліджуючи стан "сторожового" лімфатичного вузла, ми з дуже високим ступенем достовірності можемо судити про стан всіх інших лімфовузлів, і позбавити багатьох пацієнток від травматичної операції та пов'язаних з нею можливих ускладнень [Чхивадзе, 2013]. Процедура виявлення "сторожового" лімфатичного вузла активно застосовується у всьому світі і є стандартом у визначенні поширеності пухлинного процесу з хорошими віддаленими результатами. На жаль, для України цей метод поки є унікальним. Після видалення молочної залози або її частини, можлива реконструкція, тобто відновлення її форми та об'єму. Це виконує пластичний хірург під час первинної операції (одномоментна реконструкція) або після закінчення всього курсу лікування (відстрочена реконструкція). Відновлення мож-

ливо трьома основними методами: пластикою власними тканинами, взятими з інших ділянок тіла (як правило - це живіт, рідше - спина). При цьому можлива корекція фігури пластикою штучним імплантом, поєднання обох методів. Завданням хіміотерапії є знищення пухлинних клітин не тільки в основному осередку, а й у всьому організмі. Пухлинне захворювання спочатку розглядається як системне, тобто має тенденцію до поширення - метастазування відразу по всіх системах і органах. На ранніх етапах ймовірність поширення не висока, а якщо й відбувається, то на рівні окремих клітин. Їх неможливо виявити сучасними методами обстеження, але можливо знищити хіміотерапевтичними засобами. Чим менше пухлинних клітин в організмі, тим легше і ефективніше досягти позитивного результату. Тому місцеве лікування - безпосередній вплив на пухлину - хірургічне або променеве, майже завжди доповнюється системним - хіміотерапією [Расулов, 2010]. Це значно покращує результати і, найголовніше, виживання пацієнток. Хіміотерапія може призначатися як до, так і після операції. Метою хіміотерапії перед операцією є зменшення розміру первинної пухлини. В такому випадку створюються умови для радикального видалення пухлини із збереженням молочної залози. Адж'ювантну хіміотерапію починають через 2-3 тижні після операції. Найбільш часто використовують режим ЦМФ (циклофосфан - 100 мг/м² перорально, 1-14-й дні в поєднанні з метотрексатом - 40 мг/м² в /в, 1-й і 8-й дні і 5-фторурацилом - 500 мг/м² в /в, 1-й і 8-й дні; інтервали між курсами - 2-3 тижнів, число курсів - 6). В період менопаузи додатково призначають тамоксифен (20 мг щодня протягом 2 років), а при збереженому менструальному циклі здійснюють оваріектомію, потім використовують тамоксифен (20 мг) або преднізолон (10 мг) тривало. При менопаузі більше 10 років ад'ювантна терапія може проводитися тільки тамоксифеном. Режим хіміотерапії повинен включати адриаміцин: 1) адриаміцин (20 мг/м² в /в, 1-й, 8-й і 15-й дні) у поєднанні з метотрексатом (20 мг/м² в /в, 1-й день), 5-фторурацилом (500 мг /м² в /в, 8-й день) і циклофосфаном (400 мг/м² в /в 15-й день), 2) адриаміцин (40 мг/м² в /в, 1-й день) в поєднанні з циклофосфаном (600 мг/м² в /в, 1-й день), 3) адриаміцин (30 мг/м² в /в, 1-й і 8-й дні) у поєднанні з 5-фторурацилом (500 мг/м². 1-й і 8-й дні) і циклофосфаном (100 мг/м² перорально, 1-14-й дні), 4) адриаміцин (60 мг/м² в /в, 1-й день) і вінкристин (12 мг/м², 1-й і 8-й дні). Курси лікування проводять кожні 4 тижні. Чітких доказів відмінностей в ефективності названих режимів немає. При резистентності до ЦМФ і адриаміцину часткова регресія може бути отримана при використанні мітоміцину, вінбластину. Самостійне значення має застосування тіофосфаміду (20 мг в /м 3 рази в тиждень протягом 3 тижнів), проте таке лікування істотно зменшує резерви гемопоєзу. Найчастіше тіофосфамід вводять в порожнину плев-

ри (30-50 мг) після видалення ексудату. Тамоксифен займає провідне місце в ендокринній терапії раку молочної залози. Призначають його при позитивних естрогенових рецепторах перорально по 20 мг /добу тривало. При недостатньому ефекті тамоксифену доцільним є застосування аміноглютетеміда (оріметена) - 500мг /добу з кортизону ацетатом - 50 мг /добу щоденно тривало. Зберігають лікувальне значення андрогени (тестостерону або медротестерона пропіонат - 100 мг в /м щодня або через день; омнадрен, пролотестон - 3 рази на місяць) [Моисеєнко, 2010].

Радіотерапія або променева терапія при раку молочної залози застосовується в основному в трьох випадках: для зменшення ймовірності рецидиву після висічення пухлини в молочної залозі і після видалення уражених лімфатичних вузлів; для симптоматичного (паліативного) лікування неоперабельних пухлин, у разі розвитку ускладнень - виразки, кровотечі; для паліативного лікування віддалених метастазів, якщо вони викликають важкі ускладнення - з боку головного або спинного мозку, виражений больовий синдром [Филинов, 2004].

Профілактика раку молочної залози полягає насамперед у своєчасному зверненні пацієнтів при виявленні ущільнень у молочних залозах, а також у дотриманні нормального фізіологічного ритму життя жінки (вагітність, годування) із скороченням до мінімуму кількості абортів. У діагностиці раку молочної залози важливе значення мають систематичні самостійні обстеження та щорічні профілактичні огляди жінок. Проведення маммографії рекомендується 1 раз на 2 роки у віці після 40 років, 1 раз на рік - після 50 років. Жінкам, що відносяться до груп ризику, необхідна щорічна маммографія. Найбільш простим і доступним методом профілактики є самообстеження - огляд та пальпація молочних залоз самою жінкою. Ця процедура дозволяє виявити пухлину на ранній стадії. Самообстеження проводиться один раз на місяць. Спочатку проводиться огляд перед дзеркалом. При виявленні ущільнень або неоднорідності структури залози, виділень з соска слід звернутися до онколога. Найбільш ефективним методом профілактики раку молочної залози є скринінг - планове обстеження здорового населення з метою виявлення найбільш ранніх форм пухлини. Процедури скринінгу раку молочної залози дуже прості і безболісні. Так, жінкам рекомендовано, залежно від віку, проводити: в 20 - 39 років - самообстеження молочної залози щомісячно, щорічно УЗД (ультразвукове дослідження), особливо якщо жінка входить до групи ризику; одноразово у віці 35-39 років виконати маммографію; з 40 років - самообстеження щомісяця, щороку - маммографія [Мужичук, 2003].

Прогноз при раку молочної залози залежить від стадії процесу, швидкості його перебігу та віку хворих. У запущених стадіях тривалість життя складає 2-3 роки. Діагноз раку молочної залози забезпечує успі-

шне лікування більшості хворих. П'ятирічна виживаемість при лікуванні локалізованої форми I-II стадії складає 90%, при локалізованій формі раку - 60%, результати лікування набагато гірші при наявності віддалених метастазів [Маннанов, 2005].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, у світі й досі зберігається високий рівень захворюваності та смертності від раку молочної, не зважаючи на велику кількість досліджень, присвячених цій патології. Пік захворюваності припадає на менопаузу і постменопаузальний період.

2. Доцільно використовувати такі діагностичні методи: візуалізація раку молочної залози: рентгенологічний (мамографія); ультразвуковий; метод магніторезонансної томографії, діагностична біопсія; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; рент-

генографія легенів; комп'ютерна томографія органів черевної порожнини і грудної клітини; сцинтиграфія (радіоізотопне дослідження) скелета; загальноклінічні аналізи та обстеження; дослідження лімфатичних вузлів.

3. Основою успішного лікування є комплексний підхід - оптимальне поєднання хірургічного, хіміотерапевтичного та радіотерапевтичного етапів. Тактика лікування вибирається спільно клінічними онкологами, хірургами, радіотерапевтами.

Використання та вдосконалення профілактичних програм допоможе виявляти рак молочних залоз на ранніх стадіях розвитку. Скринінг повинен проводити висококваліфікований фахівець, а обладнання, яке застосовується має бути високоточним і відповідати сучасним світовим стандартам. В випадках виявлення пухлин є необхідність в проведенні комплексної та ефективної онкологічної допомоги.

Список літератури

- Григорук О.Г. Цитологическая диагностика редких фиброэпителиальных опухолей молочной железы : дис. ... канд. биол. наук: 14.00.14 / О.Г. Григорук. - Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина. - М., 2003. - С. 138.
- Ермаков А.В. Экономные операции у больных с начальными стадиями рака молочной железы : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.00.14 / А.В. Ермаков - Московский научно-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена. - М., 2004. - С. 36.
- Зайчук В.В. Застосування протипухлинної аутовакцини у комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.01.07 / В.В. Зайчук. - Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького. - К., 2005. - С. 20.
- Звездина К.Ю. Ультразвуковая диагностика постлучевых изменений кожи и мягких тканей у больных раком молочной железы : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / К.Ю. Звездина. - Рос. науч. центр рентгенорадиологии. - М., 2005. - С. 21.
- Куклин И.А. Оптимизация хирургического лечения и реабилитации при опухолях молочной железы : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук: 14.00.27, 14.00.14 / И.А. Куклин. - Иркутский гос. мед. ун-т. - Иркутск, 2009. - С. 35.
- Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуаль-
- ный прогноз, лечение и профилактика : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук: 14.00.14, 03.00.15 / Л.Н. Любченко. - Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина. - М., 2009. - С. 50.
- Маннанов Р.Р. Улучшение результатов реабилитации больных раком молочной железы : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.00.14 / Р.Р. Маннанов. - Башкир. гос. мед. ун-т. - Уфа, 2005. - С. 25.
- Мужичук О.В. Зміни прооксидантно-антиоксидантної, імунної систем та їх корекція у хворих на рак грудної залози під час комбінованого лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / О.В. Мужичук Інститут онкології. - К., 2003. - С. 19.
- Пашков М.В. Значение биохимических показателей в комплексной диагностике и мониторинге метастазирования в кости рака молочной и предстательной желез : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / М.В. Пашков. - Рос. онкол. науч. центр. - М., 2006. - С. 132.
- Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики : автореф. дис. на соискание научной степени доктора биол. наук: 03.02.07 / Н.И. Поспехова. - Мед.-генет. науч. центр. - М., 2011. - С. 47.
- Прохач Н.Е. Діагностика і корекція імунних і адаптаційних порушень у хворих на рак молочної залози та тіла матки на етапах комбінованого лікування : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.01.07 / Н.Е. Прохач. - Інститут онкології. - Х., 2004. - С. 28.
- Расулов С.Р. Ретроградная эндолимфатическая химиотерапия запущенных стадий рака легкого, молочной железы, желудка и поджелудочной железы : автореф. дис. на соискание научной степени доктора мед. наук: 14.01.12 / С.Р. Расулов. - Рост. научно-исслед. онкол. ин-т. - Ростов-на-Дону, 2010. - С. 37.
- Соркін В.М. Діагностика, клініка, фактори ризику, тактика лікування при первинно-множинних злоякісних поліорганних неоплазіях у хворих на рак молочної залози : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук: 14.01.07 / В.М. Соркін. - Інститут онкології. - К., 2004. - С. 36.
- Филинов В.Л. Методика интерстициальной фотодинамической терапии меланомы и рака молочной железы : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.00.14 / В.Л. Филинов. - Моск. научно-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена. - М., 2004. - С. 26.
- Чхиквадзе Н.В. Хирургический компонент лечения первично-множественного рака молочной железы и рака яичников : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.01.17, 14.01.12 / Н.В. Чхиквадзе. - Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А.И. Евдокимова. - М., 2013. - С. 27.
- Шпильова С.І. Індивідуалізація комп-

лексного лікування хворих на рак молочної залози : автореф. дис. на здобуття науковооступення канд. мед. наук: 14.01.07 / С.І. Шпильова. - Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім.

Р.Є. Кавецького. - К., 2002. - С. 18.
Энгбанг Н. Ж.-П. Пути оптимизации ранней диагностики и профилактики рака молочной железы (I-II стадии) у женщин репродуктивного возраста и старше в Республике Се-

верная Осетия-Алания : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: 14.00.14 / Н. Ж.-П. Энгбанг. - Рост. научно-исслед. онкол. ин-т. - Ростов-на-Дону, 2009. - С. 26.

Паламарчук В.Б., Плакида А. А., Даценко Г.В.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Резюме. Ежедневно у 50 женщин в Украине диагностируется рак молочной железы. Каждый месяц от этого заболевания умирает около 750 женщин. Рак груди довольно редко возникает у женщин в возрасте до 20 лет, а с увеличением возраста количество больных растёт. Пик заболеваемости приходится на менопаузу и постменопаузальный период. В нашей стране сохраняется высокий уровень смертности от этого заболевания, что связано с отсутствием скрининговых программ обследования населения и поздним обращением женщины к врачу. В статье приведены основные этиологические факторы и методы диагностики рака молочной железы и современные взгляды на лечение этой патологии, методы профилактики.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, рак молочной железы, лимфатические узлы, методы, скрининговые программы, профилактические мероприятия.

Palamarchuk V.B., Plakida A.O., Datsenko G.V.

BREAST CANCER, ETIOLOGICAL FACTORS, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTIC METHODS, TREATMENT AND PREVENTION

Summary. Every day 50 women in Ukraine are diagnosed with breast cancer. Every month from the disease kills about 750 women. Breast cancer rarely occurs in women under the age of 20 years, and with increasing age, the number of patients is growing. Peak incidence occurs in menopause and postmenopause. In our country is still a high mortality rate from this disease, due to the lack of screening programs for population surveys and late referral to a woman doctor. The article presents the main etiological factors and methods of diagnosis of breast cancer and modern views on the treatment of this disease, prevention methods. The purpose of the study on the basis of literature data to identify the main etiological factors, methods of diagnosis and prevention of breast cancer.

Key words: cancer, breast cancer, lymph nodes, methods, screening programs, preventive measures.

Стаття надійшла до редакції 25.05.2015 р.

Паламарчук Вікторія Борисівна - викладач вищої категорії кафедри хірургії Вінницького медичного коледжу ім. акад. Д.К. Заболотного; +38 093 336-98-18

Плакида Анна Олексіївна - викладач другої категорії кафедри хірургії Вінницького медичного коледжу ім. акад. Д.К. Заболотного

Даценко Галина Василівна - к.мед.н., старший наук. співроб., науково-дослідного центру Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 43-94-11

© Бобир В. В., Понятовський В. А., Дюжикова О. М., Широбоков В. П.

УДК: 579:57.084.1

Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоков В.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Київ, Україна (03057, Київ-57, проспект Перемоги, 34)

СПОСОБИ МОДЕЛЮВАННЯ ДИСБІОТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

Резюме. В оглядовій статті представлені сучасні дані про моделювання дисбіозу кишечника на лабораторних тваринах. Описані методики дозволяють в експерименті оцінити терапевтичну ефективність нових пробіотичних мікроорганізмів та створених на їх основі препаратів, а також вирішити конкретні наукові завдання, пов'язані з порушенням складу нормальної мікрофлори кишечника.

Ключові слова: моделювання, дисбіоз, антибіотики, лабораторні тварини.

Вступ

До актуальних проблем клінічної медицини та медичної мікробіології належать діагностика та корекція дисбіозу шлунково-кишкового тракту. Дисбіози людини є одним з найбільш поширених патологічних станів серед населення України [Незгода, Науменко, 2011]. Проблема порушення складу кишкової мікрофлори набула особливої значущості у зв'язку із зростанням

хронічних захворювань органів травлення, а також широкого застосування антибіотиків.

Для більш адекватної корекції дисбіотичних порушень у кишечнику людей доцільно в експерименті на лабораторних тварин виявити фактори і умови, що сприяють формуванню кишкового дисбіозу. Термін "кишковий дисбактеріоз" вперше введений в клінічну

практику А. Nissle у 1916 р. До нього відносили випадки бродильної і гнильної диспепсії.

З метою вивчення характеру змін, складу і властивостей кишкової мікрофлори, а також для обґрунтування раціональних підходів корекції мікроекологічних порушень, необхідна розробка адекватної моделі дисбіотичних порушень. Це тим більш важливо з огляду на те, що отримані в експерименті на лабораторних тварин результати можна в подальшому екстраполювати на організм людини як у плані профілактики, так і лікування дисбіотичних станів. На сьогодні в науковій літературі існує вкрай мало інформації щодо можливості ефективного і адекватного відтворення дисбіозу кишечника у лабораторних тварин, хоча ряд дослідників при виконанні експериментів на лабораторних тваринах спостерігали у них прояви дисбіозу кишечника.

У створенні моделі дисбіотичних порушень на лабораторних тваринах вченими використовувались різні підходи. Так, описано можливість формування експериментального дисбіозу у білих мишей шляхом їх радіоактивного опромінення в дозі 700 рентген [Боссарт, 1990]. Інші дослідники доводять ефективність розвитку експериментального постінфекційного дисбіозу у тварин (мишей лінії СВА і кроликів породи Шиншилла) в результаті підшкірного введення їм великих доз (2×10^9 мікробних клітин) стафілококів [Коршунов і др., 1990]. За таких умов зафіксовано розвиток маніфестної форми дисбіозу у піддослідних тварин з вираженими змінами в якісному і кількісному складі кишкової мікрофлори як при експериментальній променевої хвороби, так і при підшкірному введенні стафілококів. Проте, слід відмітити, що в обох випадках опромінені та інфіковані стафілококами тварини гинули, що не дозволяє в динаміці вивчати відновлення нормальної кишкової мікрофлори і оцінювати ефективність того чи іншого підходу в лікуванні індукованого дисбіозу кишечника піддослідних тварин. До того, ж робота на установках для опромінення лабораторних тварин може бути небезпечною для самих дослідників.

У літературі описано можливість лабораторного моделювання дисбіотичних станів кишківника у мишей лінії BALB/с, зокрема, формування у них системного кандидозу в результаті введення потужних доз імуносупресантів. В якості імуносупресантів було використано гідрокортизон [Быков, 1990]. Описані способи моделювання дисбіозу у білих щурів шляхом ентерального введення по 0,3 г (0,015 мг/г ваги) сарколізину протягом двох днів, після чого дослідники пропонують вводити ентерально суміш антибіотиків бензилпеніциліну та канаміцину сульфату по 200 мг щоденно протягом 3-х днів [Соболева, Златник, 1989].

Цікавим є спосіб моделювання дисбіозу у білих мишей шляхом видалення у них тимусу [Пинегин, 1984]. За результатами таких експериментальних досліджень вдалося встановити, що видалення тимусу викликає виражені порушення у співвідношенні мікроорганізмів -

представників нормальної мікрофлори. Такі порушення характеризувались в цілому зниженням пропорції індигенної мікрофлори з одночасним збільшенням умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. Вказані зміни спостерігались протягом семи місяців. Інші дослідники пропонують доповнювати видалення виличкової залози у щурів попереднім проведенням анестезії гексеналом у дозі 125 мл/кг маси [Коршунов і др., 1990]. Крім того, для зменшення періоду формування дисбіотичного стану, піддослідних тварин пропонують поміщати в ізолятор з вмістом у повітрі 20% вуглекислоти (CO_2).

Сьогодні дослідники найчастіше пропонують використовувати спосіб моделювання дисбіозу кишечника у лабораторних тварин шляхом впливу антибактеріальних препаратів на кишкову мікрофлору та з подальшим визначенням кількості життєздатних мікроорганізмів на початку та наприкінці досліду [Ермоленко і др., 2009; Гороховський та ін., 2012]. Безсумнівно, серед багатьох причин, які призводять до формування і розвитку дисбіозів кишечника, антибактеріальна терапія відноситься до однієї з провідних причин, що викликають якісні та кількісні порушення нормальної мікрофлори в кишечнику, оскільки антибіотики і хіміотерапевтичні препарати є основними препаратами терапії інфекційних захворювань бактеріальної природи [Бондарева, 2009]. Разом з тим, внаслідок безконтрольного їх використання часто відзначається загибель не тільки патогенних мікроорганізмів у природних біотопах, а й представників нормальної мікрофлори людини [Бельмер, 2007].

Модифікацій моделювання дисбіотичних станів у лабораторних тварин з використанням антибактеріальних препаратів є десятки. В основному методологічні особливості обмежуються вибором антибактеріального препарату. В основному дослідники зупиняються на таких препаратах як ампіцилін та лінкоміцин, які здатні ефективно спровокувати формування дисбіозу у щурів віком 60-90 днів [Гороховський та ін., 2012]. Деякі автори демонструють можливість ефективного моделювання дисбіозу на статевозрілих білих лабораторних щурах самців лінії Вістар (маса тіла 200-250) шляхом щоденного протягом трьох днів введення ампіциліну та метронідазолу [Ермоленко і др., 2009]. Інші дослідники з метою моделювання первинного дисбіотичного стану мишам вводили внутрішньошлунково суміш антибіотиків тетрацикліну і канаміцину протягом 14 днів щодня в дозі 250 мг/кг [Хомякова і др., 2011]. Описано спосіб моделювання дисбіотичних станів шляхом введення комбінації антибіотиків (ампіцилін, неоміцин, метронідазол та ванкоміцин) [Rakoff-Nahoum et al., 2004; Sharon Kuss et al., 2011]. Вчені пропонують використовувати ці препарати перорально протягом 5 днів (щодня кожна тварина отримувала по 10 мг кожного з них) одночасно даючи тваринам дані препарати розчинені у воді (ампіцилін, неоміцин, метронідазол по 1 г/л, ванкоміцин - по 500 мг/л) протягом усього експерименту.

Для моделювання дисбіотичних порушень запропо-

новано також використовувати гентаміцин шляхом перорального введення лабораторним тваринам (1 раз на добу протягом 5 днів у дозах, що перевищують його добову терапевтичну дозу при парентеральному введенні більш ніж в 4-8 рази у мишей і в 4 рази - у морських свинок) [Дармов и др., 2013]. На думку дослідників, введення за таких умов гентаміцин матиме місцеву дію на пристінкову та просвітну мікрофлору і з часом буде здатний викликати дисбіотичний стан кишечника тварин. Цей стан може бути зафіксовано як на рівні визначення загального вмісту мікрофлори в перерахунок на 1 г фекалій, так і вмісту окремих її представників, зокрема біфідобактерій, лактобактерій та ешерихій.

Список літератури

- Бельмер С. В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С. В. Бельмер // Детские инфекции. - 2007. - Т. 6. - № 2. - С. 44-48.
- Бондарева Т. А. Современное состояние и перспективы решения проблемы повышения эффективности экстренной профилактики и лечения системных бактериальных инфекций / Т. А. Бондарева // Молекулярная медицина. - 2009. - № 5. - С. 21-25.
- Боссарт В. Изучение влияния препарата из лактобактерий "Салко" на выживаемость и микрофлору кишечника у облучаемых животных / В. Боссарт // Журн. микробиол. - 1990. - № 11. - С. 6-9.
- Быков В. Л. Индукция кортикостероидами системного кандидоза у взрослых мышей, зараженных в неонатальном периоде / В. Л. Быков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1990. - № 5. - С. 452-453.
- Влияние пробиотических энтерококков на функциональные характеристики кишечника крыс при дисбиозе, индуцированном антибиотиками / Е. И. Ермоленко, В. Н. Донец, Ю. В. Дмитриева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2009. - Сер. 11. - Вып. 1. - С. 157-168.
- Гороховський Є. Ю. Функціональний стан клітин Панета та морфометричні показники кишкового епітелію в щурів при синдромі надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці / Є. Ю. Гороховський, Н. В. Григорова, Т. А. Сопрунова // Вісник Запорізького національного університету - 2012. - № 1. - С. 91-98.
- Коршунов В. М. Влияние подкожной контаминации стафилококками на состояние микрофлоры кишечника у животных / В. М. Коршунов, Е. Д. Радакова, Л. Г. Дугашева // Журн. микробиол. - 1990. - № 12. - С. 105.
- Морфологические изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки при первичном дисбиозе и его коррекции пробиотиками / Т. И. Хомякова, Ю. Н. Хомяков, Ю. Е. Козловский [и др.] // Материалы международной научной конференции по пробиотикам и пребиотикам. - Словакия, 2011. - С. 43.
- Незгода І.І. Дисбіоз кишківника у дітей: проблемні питання, сучасні методи діагностики / І.І. Незгода, О.М. Науменко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія - 2011. - № 5 (44). - С. 29-33.
- Пат. 1363291 СРСР, МПК G09B23/28. Способ моделирования дисбактериоза кишечника у крыс / С. В. Соболева, Е. Ю. Златник; заявитель и патентообладатель Ростовский научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и гигиены. - № 3940163/28-14; заявл. 30.12.87 опубл. 12.08.89, Бюл. № 48.
- Пат. 1697101 СРСР, МПК G09B23/28. Способ моделирования дисбактериоза кишечника / В. М. Коршунов, Г. А. Гиноман, А. А. Ручкин, И. А. Гладко; заявитель и патентообладатель 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова. - № 4721436/14; заявл. 20.07.89 опубл. 07.12.91, Бюл. № 45.
- Пат. 2477894 Российская Федерация, МПК G09B23/28. Способ моделирования дисбактериоза кишечника у лабораторных животных / Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Ердякова А. С., Погорельский И. П., Лундовских И. А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО "ВятГУ". - № 2011149501/14; заявл. 05.12.2011; опубл. 20.03.2013, Бюл. № 8.
- Пинегин Б. В. Дисбактериозы кишечника / Б. В. Пинегин. - М.: Медицина, 1984. - С. 47-63.
- Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis / Sharon K. Kuss, Gavin T. Best, Chris A. Etheredge [et al.] // Science. - 2011. - Vol. 334. - № 6053. - P. 249-252.
- Rakoff-Nahoum S. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is intestinal homeostasis / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh, S. Edberg, R. Medzhitov // Cell. - 2004. - Vol. 118. - P. 229-241.

Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Широбоків В.П.

СПОСОБЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Резюме. В обзорной статье представлены современные данные о моделировании дисбиоза кишечника на лабораторных животных. Представленные методики позволят в эксперименте оценить терапевтическую эффективность новых пробиотических микроорганизмов и создаваемых на их основе препаратов, а также решить многие конкретные научные задачи, связанные с нарушением состава нормальной микрофлоры кишечника.

Ключевые слова: моделирование, дисбиоз, антибиотики, лабораторные животные.

Bobyr V.V., Ponyatovsky V.A., Djugikova E.M., Shyrobokov V.P.

MODELING OF DYSBIOTIC DISORDERS WITH LABORATORY ANIMALS

Summary. Present data about modeling of intestinal dysbiosis with laboratory animals are presented in the review article. Presented

techniques enable to estimate therapeutic efficacy of new probiotic microorganisms and based on them new drugs during experiment, as well as solve a new scientific tasks that are associated with dislocation of inrestinal normal microflora.

Key words: modeling, dysbiosis, antibiotics, laboratory animals.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2015 р.

Бобир Віталій Васильович - кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; vitalibobyg@ukr.net

Понятовський Вадим Анатолійович - кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; +38 066 423-90-56

Дюжикова Олена Михайлівна - кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; +38 067 598-65-83

Широбоков Володимир Павлович - академік НАН та НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; +38 067 789-36-85

© Холодкова О.Л., Бадьїн І.Ю., Цюрупа О.В.

УДК: 616.711-018.3-002.28-085.462-092.9

Холодкова О.Л., Бадьїн І.Ю., Цюрупа О.В.

Одеський національний медичний університет (Валіховський провулок 2, м. Одеса, 65000, Україна)

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КЛІТИННИХ ТЕХНОЛОГІЙ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОСТЕОХОНДРОЗІ

Резюме. У роботі представлений огляд результатів ефективності застосування клітинної терапії при експериментальному остеохондрозі. Розглянуті можливості лікування експериментального остеохондрозу з використанням мезенхімальних стовбурових клітин, а також різних способів їх введення в пошкоджені тканини. Крім того, обговорюються приклади ефектної терапії експериментального остеохондрозу з використанням збагаченої тромбоцитами плазми у вигляді ін'єкції й у формі гідрогелевих мікросхем. Були розглянуті питання, пов'язані зі зниженням активності мезенхімальних стовбурових клітин та їх кількості в організмі пацієнта з віком або в зв'язку з хворобою. Використання клітинної терапії є перспективним методом у лікуванні остеохондрозу, але потребує вирішення низки найважливіших проблем, пов'язаних з технікою проведення трансплантації клітин для впровадження його в клініку.

Ключові слова: клітинна терапія, остеохондроз, мезенхімальні стовбурові клітини, збагачена тромбоцитами плазма.

Вступ

В останні два десятиліття вчені усього світу активно вивчають регенеративний потенціал стовбурових клітин та можливості використання клітинної терапії у різних галузях медицини. У 1999 році Science визнав відкриття ембріональних стовбурових клітин третьою за значимістю подією у біології після розшифровки подвійної спіралі ДНК та виконання програми "Геном людини" [Bloom, 1999]. У засобах масової інформації з'явилися заяви про можливе вилікування широкого спектру захворювань та "омолодження" організму. Низка публікацій підтверджує позитивний вплив стовбурових клітин у лікуванні різних захворювань серцево-судинної системи [Руденко, 2007], радіаційних уражень [Симонова, 2006], цукрового діабету [Тронько, Пастер, 2007], в травматологічній та ортопедичній практиці [Климовицький, 2008]. Клітинна терапія має перевернути уявлення про можливості сучасної медицини, особливо в терапії невиліковних та хронічних захворювань, наприклад таких як остеохондроз хребта.

Поширеність остеохондрозу хребта (у зарубіжних джерелах - "дорсопатії") в розвинених країнах за даними ВООЗ має характер пандемії. Близько 84 % людей хоча б раз у житті відчували біль у спині, в 90 % випадків викликану дистрофічними змінами у хребті різного ступеня вираженості [Бобрик, 2013]. В Україні щорі-

чно близько мільйона людей звертаються по медичну допомогу в зв'язку з остеохондрозом хребта, більш ніж, 16 тисяч з них стає інвалідами [Аль-Заміль, Мосейчук, 2008]. Частота захворювання збільшується з віком, сягаючи 97 % у 40-50 років та 100 % у осіб старіше за 60 років [Крадинов з співавт., 2012; Бобрик, 2013]. Стандартизовані методи лікування остеохондрозу є недостатньо ефективними. Вони не відновлюють анатомічну та функціональну цілісність міжхребцевих дисків (МХД), залишаючи питання пошуку нових методів лікування відкритим.

Метою нашого дослідження стало з'ясування питання про ефективність застосування клітинної терапії при експериментальному остеохондрозі.

У доклінічних дослідженнях для уповільнення перебігу дегенеративних процесів використовується один з трьох біологічних підходів: стимуляція анаболічних процесів, гальмування катаболічних процесів та забезпечення появи нових клітин. Останній підхід є досить ефективним, оскільки одина з основних ознак дегенерації МХД - це зменшення кількості життєздатних та функціонуючих клітин, та старіння значної частини існуючих клітин. Мікрооточення, яке створює механічний та осмотичний тиск, має значний вплив на клітини МХД, що характеризуються низкою проліферативною активністю.

Внаслідок обмеженої кількості диференційованих клітин МХД були досліджені різні популяції стовбурових клітин з інших джерел для його регенерації [Venneker et al., 2014].

Розроблені різні стратегії лікування з використанням мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) для регенерації та підтримки структури хряща. Вони включають в себе використання МСК в якості клітин-попередників для проектування хрящових імплантатів [Sottile et al., 2002] або в якості біологічно активних факторів, що ініціюють ендогенну регенеративну діяльність [Chen et al., 2006; Kan et al., 2007].

Штучні методи активації ендогенних МСК та клітин-попередників ефективні, але кількість клітин може бути недостатньою у похилому та старечому віці, коли дегенерація диска є клінічно значущою. Міграція МСК з навколишніх тканин в МХД так само може бути обмежена з причини відсутності кровообігу. В той же час, дослідження показують, що МСК зберігають здатність до міграції в дегенеративних дисках [Illien-Junger et al., 2012]. Таким чином, активація клітинних резервів являється ефективною стратегією для поліпшення процесів саморепарації [Sakai et al., 2012].

Застосовуються МСК, отримані з кісткового мозку, пуповинної крові, жирової тканини [Мусина з співавт., 2007; Петренко з співавт., 2008]. Найбагатшим джерелом МСК являється строма кісткового мозку. З 10 мл пунктату кісткового мозку можна отримати від 50 до 375 млн. МСК [Conget, Minguell, 1999]. МСК мають здатність диференціюватися в усі типи клітин сполучної тканини: кістки, хряща, жиру та ін. Вони мають потенціал для проліферації та за певних умов можуть йти конкретним шляхом диференціації [Baksh et al., 2003]. Були проведені численні дослідження з пересадки мезенхімальних стовбурових клітин на експериментальних тваринах: кроликах [Sakai et al., 2006], щурах [Crevensten et al., 2004], собаках [Hiyama et al., 2008] та козах [Zhang et al., 2011]. Вони продемонстрували значний регенеративний потенціал. Численні результати цих клінічних досліджень показали, що МСК здатні виживати та проліферувати після їх імплантації в МХД, також вони здатні набувати фенотипічних ознак клітин МХД. Спільне культивування МСК з клітинами МХД було проведено з метою індукування хондрогенезу в МСК та для стимуляції утворення нового матриксу клітинами МХД.

Були досягнуті добрі результати при трансплантації людських хондробластів [Acosta et al., 2011] і МСК [Orozco et al., 2011]. Дослідження показали, що трансплантація МСК та хондробластів призводить до регенерації тканин міжхребцевого диска, збільшенню висоти диска і підвищенню його гідрофільності. Також МСК сприяють формуванню тривимірної хрящової тканини, що замінює пульпозне ядро та виконує його функцію [Crevensten et al., 2004]. Крім того, є докази, що МСК здатні пригнічувати запальні процеси в тканинах [Калинина та ін., 2011].

Залишається відкритим питання найбільш ефективного способу введення МСК. Це може бути внутрішнь-

осуглобова ін'єкція або спеціальний імплантат [Chen et al., 2006]. Пряма внутрішньосуглобова ін'єкція ефективніша на ранніх стадіях захворювання, коли дефект обмежений одним шаром хряща, у той час інша частина суглоба буде грати роль підтримуючої матриці. Цей спосіб введення є технічно найбільш простим для виконання. Часто клітини доставляють за допомогою біологічних носіїв на основі гідрогелів, таких як гіалуронова кислота або фібрин [Волова, 2009]. Група вчених в Балтіморі (США) виявила, що введення аутологічних МСК в розчині гіалуронової кислоти в колінні суглоби зі сформованим остеохондрозом сприяє помітній регенерації хрящової тканини [Murphy et al., 2003]. Дослідники вважають, що гіалуронова кислота може сприяти кращій міграції та адгезії МСК в тканини [Lee et al., 2007]. Існує спосіб доставки МСК за допомогою спеціальних матриць [Chen et al., 2006]. Це можуть бути матриці, сформовані з біоматеріалу або повністю синтетичні матриці, що включають полігліколеву, полімолочну кислоту та ін. [Raghunath et al., 2007]. Можливо введення МСК у вигляді клітинної суспензії з білками. Білки покращують та пролонгують взаємодію МСК та хрящової тканини [Trippel et al., 2004].

Одним із видів клітинної терапії є застосування збагаченої тромбоцитами плазми (Platelet Rich Plasma - PRP). Біологічно активні речовини, що виділяються тромбоцитами, інгібують тканини рубців, пригнічують апоптоз, стимулюють ангиогенез та підвищують мітотичну активність тканин, відновлюючи живлення та підсилюючи анаболічні процеси у пошкодженій хрящовій тканині. Позитивні результати лікування остеохондрозу в експерименті були отримані при використанні методу ін'єкційної форми PRP [Nagae et al., 2007]. Було доведено, що використання збагаченої тромбоцитами плазми у вигляді гідрогелевих мікросхем з желатину є ефективним способом доставки PRP у пошкоджені тканини [Sawamura, 2009]. Вчені університету Обіхіро (Японія) використовували двошарову желатинову губку, навантажену β -кальцій фосфатом, МСК, хондроцитами, кістковоморфогенним білком-2 (bone morphogenic protein-2) та збагаченою тромбоцитами плазмою для лікування кістково-хрящових дефектів таранної кістки у коней. У контрольній групі дефект обробляли тільки двошаровою желатиною губкою. У піддослідній групі були відзначені більш високі показники регенерації, ніж у контрольній [Tsuzuki et al., 2013].

Досліджуючи можливості клітинної терапії, потрібно чітко визначити показання та обмеження для її застосування. Такі чинники, як генетична схильність, старіння, механічні пошкодження, куріння або ожиріння не можуть бути компенсовані за допомогою клітинної терапії. На даний момент не існує адекватної клітинної терапії, що запобігає дегенерації МХД на тривалий термін. У той час як відносно добре досліджені процеси дегенерації МХД можуть бути нормальною складовою старіння, ідентифікація патологічних процесів та хворобли-

вих станів залишаються активними об'єктами досліджень. Стає можливим запобігання або гальмування патологічної дегенерації МХД.

Перспективою подальших досліджень є вирішення низки важливих питань. Деякі вчені вважають, що пошкодження тканин при прогресуванні дегенеративного захворювання суглобів може бути пов'язане з виснаженням або функціональною зміною клітинної популяції [Barry, 2003]. Відзначається зниження проліферативного потенціалу МСК у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями суглобів [Murphy et al., 2002]. Зміна активності МСК може бути пов'язана з впливом проти-запальних препаратів або цитокінів. Іншим чинником, що впливає на активність МСК, може бути вік пацієнта. Вчені відзначають вікове зниження кількості клітин-попередників, виділене з кісткового мозку людини [Mi et al., 2003], а також зниження їх здатності до диференціації [De Bari, Dell'Accio, 2007]. Інші вчені стверджують,

що може бути виділена достатня кількість МСК у пацієнтів з остеохондрозом в незалежності від віку та етіології захворювання [Scharstuhl et al., 2007]. Залишається відкритим питання, на якій стадії дегенерації можливо вплинути на біологічну репарацію та сповільнити прогресування захворювання. Вимагають вирішення проблеми, пов'язані з трансплантацією МСК: погана життєздатність клітин, розсіювання клітин з місця ін'єкції [Vadala et al., 2012], ненавмисне диференціювання в кісткову або пухлинну тканини.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Розробка та впровадження клітинних технологій для лікування остеохондрозу є перспективним напрямком у вирішенні питання керованого репаративного хондрогенезу з метою відновлення анатомічної та функціональної цілісності міжхребцевих дисків.

Список літератури

- Аль-Замиль М.Х. Анализ корреляции морфологических и анамнестических данных при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника / М. Х. Аль-Замиль, А. В. Мосейчук // Клиническая неврология. - 2008. - № 4. - С. 7-9.
- Бобрик Ю.В. Комплексна реабілітація хворих на остеохондроз хребта із неврологічними проявами з використанням нових диференційних підходів / Ю. В. Бобрик. - Крим. НДІ фіз. методів лікування і мед. кліматології ім. І. М. Сеченова, Крим. держ. мед. ун-т ім. С. І. Георгієвського. - Ялта, 2013. - 400 с.; С. 26-36.
- Волова Т.Г. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии [Электронный ресурс] : электрон. учеб. пособие / Т. Г. Волова, Е. И. Шишацкая, П. В. Миронов. - Электрон. дан. (6 Мб). - Красноярск : ИПК СФУ, 2009. - (Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии : УМКД № 1324-2008 / рук. творч. коллектива Т. Г. Волова). - 1 электрон. опт. диск (DVD). - Систем. требования : Intel Pentium (или аналогичный процессор других производителей) 1 ГГц ; 512 Мб оперативной памяти ; 50 Мб свободного дискового пространства ; привод DVD ; операционная система Microsoft Windows XP SP 2 / Vista (32 бит) ; Adobe Reader 7.0 (или аналогичный продукт для чтения файлов формата pdf).
- Климовицкий В.Г. Современные аспекты проблемы применения мезенхимальных стволовых клеток в травматологии и ортопедии / В. Г. Климовицкий // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2008. - № 1. - С. 105-110.
- Крадинов А.И. Диагностические и прогностические критерии остеохондроза шейного отдела позвоночника при санаторно-курортной медицинской реабилитации / А. И. Крадинов, В. А. Черноротов, Е. В. Чернорова // Променева діагностика, променева терапія. - 2012. - № 4. - С. 49-53.
- Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей / Н. И. Калинина, В. Ю. Сысоева, К. А. Рубина [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). - 2011. - № 4. С. 32-39.
- Мезенхимальные стволовые клетки пу-повинной крови / Р. А. Мусина, Е. С. Бекчанова, А. В. Белявский [и др.] // Клет. Технол. в биол. и мед. - 2007. - № 1. - С. 16-20.
- Руденко Н. Возможности использования стволовых клеток при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Н. Руденко // Врач. - 2007. - № 9. - С. 89-92.
- Симонова Л.І. Можливості застосування стовбурових клітин у медицині при радіаційних ураженнях організму / Л. І. Симонова // Укр. радіолог. журн. - 2006. - № 1. - С. 50-54.
- Стромальные клетки костного мозга, жировой ткани и кожи человека в ходе экспансии проявляют фенотип и дифференцировочный потенциал мезенхимальных стволовых клеток / А. Ю. Петренко, Ю. А. Петренко, Н. Г. Скоробогатова [и др.] // Трансплантология. - 2008 - Т. 10, № 1. - С. 306-308.
- Тронько Н.Д. Перспективы использования стволовых клеток в терапии сахарного диабета / Н. Д. Тронько, И. П. Пастер // Практична ангіологія. - 2007. - № 6. - С. - 33-38.
- Adverse effects of adenovirus-mediated gene transfer of human transforming growth factor beta 1 into rabbit knees / Z. Mi, S. C. Ghivizzani, E. Lechman [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2003. - Vol. 5. - P. 132-139.
- Baksh D. Adult human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells are capable of adhesion-independent survival and expansion / D. Baksh, J. E. Davies, P. W. Zandstra // Exp.Hematol. - 2003. - Vol.31. - P. 723-732.
- Barry F.P. Biology and clinical applications of mesenchymal stem cells / F. P. Barry // Birth Defects Res C Embryo Today. - 2003. - Vol. 69. - P. 250-256.
- Biomaterials and scaffold design: key to tissue-engineering cartilage / J. Raghunath, J. Rollo, K. M. Sales [et al.] // Biotechnol Appl Biochem. - 2007. - Vol. 46. - P. 73-84.
- Bloom F.E. Breakthroughs 1999 / F. E. Bloom // Science. - 1999 Vol. 286, № 5448. - p. 2267.
- Cell therapy for intervertebral disc repair: advancing cell therapy from bench to clinics / L. M. Benneker, G. Andersson, J. C. Iatridis [et al.] // European Cells and Materials. - 2014 Vol. 27s P. 5-1.
- Chen F.H. Technology insight: adult stem cells in cartilage regeneration and tissue engineering / F. H. Chen, K. T. Rousche, R. S. Tuan // Nat Clin Pract Rheumatol. - 2006. - № 2. - P. 373-382.

- Chen Xi Mesenchymal stem cells in immunoregulation/ Xi Chen, M. A. Armstrong, G. Li // Immunol Cell Biol. - 2006. - Vol. 84. - P. 413-421.
- Chondrogenic potential of human adult mesenchymal stem cells is independent of age or osteoarthritis etiology / A. Scharstuhl, B. Schewe, K. Benz [et al.] // Stem Cells. - 2007. - Vol. 25. - P. 3244-3251.
- Conget P.A. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells / P. A. Conget, J. J. Minguell // J. Cell. Physiol. - 1999. - Vol. 181. - P.67-73
- Effects of bilayer gelatin/ β -tricalcium phosphate sponges loaded with mesenchymal stem cells, chondrocytes, bone morphogenetic protein-2, and platelet rich plasma on osteochondral defects of the talus in horses / N. Tsuzuki, J.P. Seo, K. Yamada [et al.] // Res Vet Sci. - 2013. - Vol. 95. - P. 1210-1216.
- Exhaustion of nucleus pulposus progenitor cells with ageing and degeneration of the intervertebral disc / D. Sakai, Y. Nakamura, T. Nakai [et al.] // Nat Commun. - 2012. Vol. 3. - P. 1264.
- Hiyama A. Transplantation of mesenchymal stem cells in a canine disc degeneration model / A. Hiyama, J. Mochida, T. Iwashina [et al.] // J. Orthop Res. - 2008. - Vol. 26. - P. 589-600.
- Homing of mesenchymal stem cells in induced degenerative intervertebral discs in a whole organ culture system / S. Illien-Junger, G. Pattappa, M. Peroglio [et al.] // Spine. - 2012. - Vol. 37. - P. 1865-1873.
- Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects - a porcine model / K. B. Lee, J. H. Hui, I. C. Song [et al.] // Stem Cells. - 2007. - Vol. 25. - P. 2964-2971.
- Intervertebral disc cell therapy for regeneration: mesenchymal stem cell implantation in rat intervertebral discs / G. Crevensten, A.J. Walsh, D. Ananthakrishnan [et al.] // Ann Biomed Eng. - 2004. - Vol. 32. - P. 430-434.
- Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres / M. Nagae, T. Ikeda, Y. Mikami [et al.] // Tissue Eng. - 2007. - Vol. 13. - P. 147-158.
- Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study / L. Orozco, R. Soler, C. Morera [et al.] // Transplantation. - 2011. - Vol. 92. - P. 822-828.
- Mesenchymal stem cells in rheumatology: a regenerative approach to joint repair / C. De Bari, F. Dell'Accio // Clin Sci. - 2007. - Vol. 113. - P. 339-348.
- Mesenchymal stem cells injection in degenerated intervertebral disc: cell leakage may induce osteophyte formation / G. Vadala, G. Sowa, M. Hubert [et al.] // J. Tissue Eng Regen Med. - 2012. - Vol. 6. - P. 348-355.
- Porcine intervertebral disc repair using allogeneic juvenile articular chondrocytes or mesenchymal stem cells / F. L. Acosta, L. Metz, H. D. Adkisson [et al.] // Tissue Eng. - 2011. - Part A - Vol. 17. - P. 3045-3055.
- Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis / J.M. Murphy, K. Dixon, S. Beck, D. Fabian [et al.] // Arthritis Rheum. - 2002. - Vol. 46. - P. 704-713.
- Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc / D. Sakai, J. Mochida, T. Iwashina [et al.] // Biomaterials. - 2006. - Vol. 27. - P. 335-345.
- Sawamura K. Characterization of in vivo affects of platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres on degenerated intervertebral discs / K. Sawamura, T. Ikeda, Y. Mikami // Tissue Eng Part A. - 2009. - Vol. 15. - P. 3719-3727.
- Stem cell characteristics of human trabecular bone-derived cells / V. Sottile, C. Halleux, F. Bassilana [et al.] // Bone. - 2002. - Vol. 30. - P. 699-704.
- Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis / J. M. Murphy, D. J. Fink, E. B. Hunziker [et al.] // Arthritis Rheum. - 2003. - Vol. 48. - P. 3464-3474.
- Transplantation of goat bone marrow stromal cells to the degenerating intervertebral disc in a goat disc injury model / Y. Zhang, S. Drapeau, S. A. Howard [et al.] // Spine. - 2011. - Vol. 36. - P. 372-377.
- Trippel S.B. Gene-based approaches for the repair of articular cartilage / S. B. Trippel, S. C. Ghivizzani, A. J. Nixon / Gene Ther. - 2004. - Vol. 11. - P. 351-359.
- Kan I. Autotransplantation of bone marrow-derived stem cells as a therapy for neurodegenerative diseases / I. Kan, E. Melamed, D. Offen // Handb Exp Pharmacol. - 2007. - Vol. 180. - P. 219-242.

Холодкова Е.Л., Бадьин И.Ю., Цюрупа А.В.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОХОНДРОЗЕ

Резюме. В работе представлен обзор результатов эффективности применения клеточной терапии при экспериментальном остеохондрозе. Рассмотрены возможности лечения экспериментального остеохондроза с использованием мезенхимальных стволовых клеток, а также различных способов их введения в поврежденные ткани. Кроме того, обговариваются примеры эффективной терапии экспериментального остеохондроза с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы в виде инъекции и в форме гидрогелевых микросхем. Затронуты вопросы, снижения активности мезенхимальных стволовых клеток и их количества в организме пациента с возрастом и в связи с заболеванием. Использование клеточной терапии является перспективным методом в лечении остеохондроза, но требует решения ряда важнейших проблем, связанных с техникой проведения трансплантации клеток для внедрения его в клинику.

Ключевые слова: клеточная терапия, остеохондроз, мезенхимальные стволовые клетки, обогащенная тромбоцитами плазма.

Holodkova O.L., Badyin I.Yu., Tsyurupa O.V.

PERSPECTIVES OF CELL TECHNOLOGIES IN EXPERIMENTAL DEGENERATIVE DISC DISEASE

Summary. This work presents a review of the results of the effectiveness of cell therapy in experimental osteochondrosis of native and foreign scientists in the last decade. The review of the developed strategies of the experimental treatment of degenerative disc disease with the use of mesenchymal stem cells, as well as different ways of their introduction into the damaged tissue, is represented. Although, there is a data about the applying of different methods of injection of mesenchymal stem cells, the question about the most effective one remains unexplored. A popular up-to-date kind of cell therapy platelet-rich plasma (PRP) is also mentioned. The

examples of effective therapy of experimental osteoarthritis using PRP injection form and the form of hydrogel microchips are shown. Related to the decreased activity of mesenchymal stem cells and their number in the patient's body with age of sickness issues are mentioned. The use of cell therapy in the treatment of degenerative disc disease is a promising method, but it requires the solution of a number of important issues related to the transplantation of mesenchymal stem cells before being introduced into clinic.

Key words: *cell therapy, osteochondrosis, mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma.*

Стаття надійшла до редакції 20.04.2015 р.

Холодкова Олена Леонідівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри анатомії людини Одеського національного медичного університету; +38 048 232-92-97

Бадьїн Ігор Юрійович - докторант НД Інституту курортології та медичної реабілітації

Цюрупа Олександр Володимирович - аспірант кафедри анатомії людини Одеського національного медичного університету; +38 063 627-01-17; Aleksakusher@gmail.com

© Шевчук В.І., Забур'янова В.Ю., Вернигородська М.В., Вернигородський С.В.

УДК: 616-036.86-053:[616.24-007.272-036.1:616.248]

Шевчук В.І., Забур'янова В.Ю., Вернигородська М.В., Вернигородський С.В.

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів ВНМУ імені М.І. Пирогова (вул. Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, Україна, 21029); кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИННОЇ ІНВАЛІДНОСТІ ВНАСЛІДОК ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ОСІБ ПРАЦЕЗДАТНОГО ВІКУ

Резюме. Вивчено рівень, структуру, динаміку первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ та БА серед осіб працездатного віку, а також особливості формування контингенту інвалідів з даною патологією в 3 регіонах України за 2007, 2009 і 2011 рр. Аналіз медико-експертної документації 2078 осіб виявив значні коливання рівнів первинної інвалідності в різних областях. Важкість інвалідності при ХОЗЛ і БА приблизно однакова, що суперечить даним наукової літератури. Встановлено велику питому вагу інвалідів молодого віку, особливо при БА, а також низькі показники реабілітації.

Ключові слова: інвалідність, реабілітація, хронічні обструктивні захворювання легень.

Вступ

Хвороби органів дихання, зокрема хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхіальна астма (БА) на даний час є важливою медичною і соціальною проблемою [Іпатов та ін., 2004; Малиш та ін., 2010; Фещенко, 2010; Малиш та ін., 2011]. Існуюча тривалий час неоднорідність поглядів на визначення і методи діагностики ХОЗЛ, відсутність чіткої класифікації не сприяли своєчасному виявленню даної патології, що призвело до практично повної відсутності достовірних даних про фактичне розповсюдження, фактори ризику захворювання і регіональні особливості [Павлищук и др., 2005; Пьянкова, 2007; Жестков и др., 2009].

Однією із важливих проблем в нашій країні є незадовільний статистичний облік захворюваності і розповсюдженості ХОЗЛ, що затрудняє підвищення якості медичної допомоги цим хворим [Фещенко, 2011]. МОЗ України внесло необхідні зміни в статистичну документацію, виділивши ХОЗЛ як окрему нозологію, однак серйозного покращення статистичного обліку захворюваності і розповсюдженості ХОЗЛ за цей період, на жаль, не відбулось. Офіційні статистичні дані [Фещенко, 2010] все ще дуже суттєво розходяться з даними зарубіжних епідеміологічних досліджень, які можна екстраполювати на Україну.

Дані про рівень первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ в Україні відсутні [Аналітико-інформаційний довідник, 2012].

Звертає на себе увагу явна невідповідність розповсюдженості ХОЗЛ і астми їх рейтинговим позиціям в структурі первинної інвалідності [Павлищук и др., 2005]. Захворюваність ХОЗЛ, за даними світової статистики, переважає розповсюдженість астми в декілька разів. При цьому астма випереджує ХОЗЛ в структурі первинної інвалідності. Така невідповідність може свідчити про низьку якість діагностики ХОЗЛ в лікувально-профілактичних закладах, що зв'язане в першу чергу з відсутністю умов для визначення функції зовнішнього дихання. Важкість інвалідизації при первинній медико-соціальної експертизи у пацієнтів з ХОЗЛ достовірно більша,

ніж при астмі. Зафіксовано значні відмінності показників первинної інвалідності у зв'язку з захворюваннями органів дихання на різних територіях. Все це і обумовлює актуальність даного дослідження.

Мета. Вивчити рівень, структуру і динаміку первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ та БА, а також причини і особливості формування контингенту інвалідів працездатного віку з даною патологією.

Матеріали та методи

Проведено вивчення стану первинної інвалідності при ХОЗЛ і БА у Вінницькій, Житомирській та Хмельницькій областях в 2007, 2009 і 2011 рр. Проаналізовано медико-експертну документацію 416 інвалідів (ХОЗЛ - 178 чол., БА - 238 чол.) Вінницької області, 853 інвалідів (ХОЗЛ - 467 чол., БА - 386 чол.) Житомирської області і 809 інвалідів (ХОЗЛ - 399 чол., БА - 410 чол.) Хмельницької області. Загальна кількість первинних інвалідів склала 2078 чол. (ХОЗЛ - 1044 чол., БА - 1034 чол.).

Методи дослідження: соціально-гігієнічний, статистичний, аналітичний.

Результати. Обговорення

Рівень первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ серед осіб у працездатному віці у Вінницькій області невисокий, дорівнює 0,50 на 10000 відповідного населення в 2007 році, знижується до 0,45 (на 10,0%) в 2008 і 2009 рр., потім різко знижується до 0,20 (на 60,0%) в 2010 році та зростає до 0,27 (на 46%) в 2011 році. Тобто за останній рік спостереження порівняно з попереднім роком рівень первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ серед осіб працездатного віку зріс на 25,9%; в середньому складає 0,37 на 10000 відповідного населення.

Рівень первинної інвалідності внаслідок БА в контингенті працездатного населення перевищує рівень первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ лише в 1,4 рази (тоді як загальної - в 2,9 рази) і складає в 2007 році 0,69 на 10000. В 2008 році він знижується (на 30,4%) і дорі-

вноє 0,48; в 2009 році зростає (на 18,8%) і складає 0,56; в 2010 році знову знижується (на 50,7%) і складає 0,34; в 2011 році - знову зростає (на 36,2%) та дорівнює 0,44. За останній рік порівняно з попереднім спостерігається зростання даного показника в 1,3 рази. В середньому він складає 0,50 на 10000 населення працездатного віку. Співвідношення загальної чисельності інвалідів внаслідок ХОЗЛ та БА (30% до 70%) та рівнів інвалідності внаслідок цих нозологій не відповідає даним світової статистики, причини чого необхідно вивчати; в контингенті вперше визнаних інвалідами (ВВІ) ці відмінності менш виражені, що, можливо, пояснюється впровадженням нових підходів до діагностики ХОЗЛ.

Рівні первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ серед працездатного населення Житомирської області коливались в різні роки від 1,09 до 1,85 на 10000, перевищуючи відповідний показник у Вінницькій області в 2,4-6,9 разів, а внаслідок БА - від 0,93 до 1,25, перевищуючи аналогічний показник у Вінницькій області в 1,3-3 рази, та були найвищими в 2011 році.

В середньому за 5 років рівень первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ серед працездатного населення Хмельницької області склав 1,06 на 10000 осіб працездатного віку та виявився дещо нижчим за аналогічний показник у Житомирській області (в 1,2 рази) і значно вищим за аналогічний показник у Вінницькій області (в 2,9 рази). При БА він дорівнював в середньому 1,09 на 10000 і був таким же як і в Житомирській області, проте значно вищим порівняно з Вінницькою областю і середнім показником по Україні (в 2 рази).

Середні рівні первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ і БА у осіб працездатного віку по областях склали відповідно 0,91 та 0,89 на 10000 населення. Показники первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ коливались від 0,37 до 1,30 випадків в різних регіонах, внаслідок БА - від 0,50 до 1,09, що свідчить, в першу чергу, про недоліки медико-соціальної експертизи.

Розподіл контингенту ВВІ внаслідок ХОЗЛ та БА за віком і статтю в 2011 році свідчить про перевагу чоловіків (60,6% проти 39,4%). Ця перевага обумовлена великою питомою вагою чоловічої статі серед інвалідів з ХОЗЛ (84,0% проти 16,0%). В контингенті ж первинних інвалідів внаслідок БА дещо більше жінок (53,7%). Вік більшості ВВІ внаслідок ХОЗЛ та БА (57,6%) складає 45-55 років, проте відзначається досить велика частка осіб до 40 років - 31,8%. При цьому кожний десятий не досяг і 30-річного віку. Наявність старших вікових груп більш характерна для ХОЗЛ, як і в попередні роки: за даної патології питома вага осіб у віці 45-55 років складає 68,0% і 56-60 років - 16,0%; у молодому віці таких інвалідів лише 16,0%. Інша картина спостерігається при БА: там інвалідів молодого віку майже половина - 46,4%, в тому числі 17,1% мають вік лише 18-29 років.

Рівень первинної інвалідності молодих інвалідів внаслідок ХОЗЛ в 2011 році був низький і склав 0,07 на 10000 населення молодого віку; внаслідок БА - в 4,6

рази вищий (0,32 на 10000 населення відповідного віку).

Аналіз структури первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ та БА у осіб працездатного віку з урахуванням групи інвалідності в 2011 році вказує на те, що переважну більшість, як і в минулі роки, складають інваліди 3 групи, проте їх частка дещо зменшилась - 90,9%. Питома вага інвалідів 2 і 1 групи навпаки, збільшилась і складає відповідно 7,6% та 1,5%.

Звертає на себе увагу, на відміну від попереднього року, значно більша важкість інвалідності при ХОЗЛ порівняно з БА, що узгоджується з літературними даними. Так, в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ частка осіб з 3 групою інвалідності менша (відповідно 84,0% і 95,1%), 2 групи більша - в 2,4 рази (відповідно 12,0% і 4,9%) і є 4,0% інвалідів 1 групи (при БА інвалідність 1 групи не встановлювалась).

Розподіл контингенту вперше визнаних інвалідами внаслідок ХОЗЛ та БА у осіб працездатного віку за віком і статтю в 2011 р. в Житомирській області може свідчити про часткову оптимізацію підходів до медико-соціальної експертизи хворих з бронхо-легеневими захворюваннями порівняно з 2009 р. Так, питома вага інвалідів у віці до 30 років в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ та БА зменшилась до 12,2% (в 2,4 рази), а серед інвалідів з ХОЗЛ - до 6,1% (в 5,9 рази). Проте досить значною в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ виявилась вікова група 30-39 років - 25,7% (у Вінницькій області - лише 12,0%). Частка інвалідів молодого віку в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ і БА склала 59,3%, тоді як у Вінницькій області вона була меншою в 1,7 рази (34,8%).

Змінилась і структура первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ і БА у осіб працездатного віку з урахуванням груп інвалідності у Житомирській області в 2011 р. порівняно з 2009 р.

На позитивну динаміку вказує збільшення питомої ваги інвалідів 3 групи - до 89,1% (на 12,1%) та зменшення питомої ваги інвалідів 1-2 груп - до 10,9%. При цьому частка інвалідів 2 групи зменшилась в 2,2 рази, 1 групи - майже не змінилась. Звертає на себе увагу, як і в попередні роки, більша важкість інвалідності внаслідок БА порівняно з ХОЗЛ, на відміну від Вінницької області. Це суперечить даним літературних джерел та потребує додаткового вивчення.

Розподіл контингенту вперше визнаних інвалідами внаслідок ХОЗЛ та БА серед осіб працездатного віку за віком і статтю в 2011 р. в Хмельницькій області свідчить про нестабільність позитивних змін, виявлених в 2009 р. Так, частка інвалідів молодого віку знову збільшилась і складає 54,1% (в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ - 64,0%). І хоча частка хворих наймолодшої вікової групи (до 30 років) серед інвалідів з ХОЗЛ та БА зменшилась (9,0%), спостерігається збільшення її в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ (12,0%). Великою також є питома вага осіб у віці 30-39 років серед інвалідів з ХОЗЛ (32,0%), що може вказувати на де-

фекти діагностики бронхо-легеневих захворювань. Виявлено перевагу чоловічої статі, більш виражену в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ, що відповідає літературним даним. При бронхіальній астмі превалює жіноча стаття.

Важкість первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ та БА у осіб працездатного віку Хмельницької області в 2011 р. збільшилась не тільки порівняно з 2009 р., але й з 2007 р. В контингентах первинних інвалідів ХОЗЛ і БА частка інвалідів 2 групи була однаковою, проте серед осіб з ХОЗЛ з'явилося 6,0% інвалідів 1 групи, що призвело до більшої важкості інвалідності при ХОЗЛ порівняно з БА.

Із врахуванням середніх даних 3 областей за роки спостереження щорічно вперше визнається інвалідом працездатного віку внаслідок ХОЗЛ 110 чол., з них інвалідом 1 групи - 0,9%, 2 групи - 14,0%, 3 групи - 85,1%. При БА вперше визнається інвалідом 105 чол., з них інвалідом 1 групи - 0,5%, інвалідом 2 групи - 15,3%, інвалідом 3 групи - 84,2%.

Виявлено перевагу чоловічої статі - від 55,5% до 83,7% в різних областях (в середньому 67,7%) в структурі первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ і деяку перевагу жіночої статі (в середньому 53,5%) в структурі первинної інвалідності внаслідок БА.

Частка осіб молодого віку в структурі первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ значно коливається на різних територіях - від 15,2% до 63,9%, складаючи в середньому 45,4%; в структурі первинної інвалідності внаслідок БА - від 56,3% до 73,6%, в середньому дорівнює 62,6%, що вказує на потенційну можливість і необхідність реабілітації інвалідів з даною патологією.

Аналіз соціальних причин інвалідності вказує на те, що найбільшу питому вагу займає інвалідність внаслідок загального захворювання, яка в середньому по областях за роки спостереження складає при ХОЗЛ 85,5% (коливаючись від 72,3% до 96,5%), і при БА 75,6% (коливаючись від 72,3% до 81,0%). При БА досить великою виявилась частка інвалідів з дитинства: в середньому 17,5% (від 11,9% до 20,7%); при ХОЗЛ вона дорівнювала 3,9% (від 1,4% до 7,0%). Решта - це інваліди ЧАЕС та інваліди армії, МВС, СБУ тощо. Практично не відіграють ролі у виникненні інвалідності професійні захворювання.

Вивчено питання комплексної реабілітації інвалідів працездатного віку з ХОЗЛ та БА.

Аналізуючи результати переогляду інвалідів працездатного віку внаслідок ХОЗЛ та БА у Вінницькій області у 2011 році, ми звернули увагу на низькі показники повної реабілітації: не визнано інвалідами лише 3,4% (22 чол.) з усіх переоглянутих (648 чол.). Дещо більшим цей показник був у осіб з БА (3,7%), тоді як в контингенті інвалідів з ХОЗЛ він склав 2,7%.

Під час переогляду інваліди внаслідок ХОЗЛ 2 групи визнавались інвалідами 2 групи в 89,3% випадків та інвалідами 3 групи - в 10,7% (повної реабілітації не

було). Інваліди 3 групи в 3,1% випадків інвалідами не визнані, в 89,4% - визнані інвалідами 2 групи і 1,9% - інвалідами 1 групи. Тобто повна реабілітація серед інвалідів 3 групи з ХОЗЛ склала 3,1%; обважнення інвалідності спостерігалось у 7,5% інвалідів.

Переогляд інвалідів внаслідок БА 2 групи підтвердив 2 групу інвалідності 76,3% осіб; 23,7% були частково реабілітовані (що в 2,2 рази більше, ніж при ХОЗЛ). З числа інвалідів 3 групи повністю реабілітовано 4,0%; 3 група залишилась у 94,8%, і лише у 1,2% відзначалось збільшення важкості інвалідності (була встановлена 2 група інвалідності).

Якщо порівнювати показники часткової реабілітації інвалідів внаслідок ХОЗЛ та БА у Вінницькій області в 2011 році з 2009 роком, слід відмітити позитивну динаміку (особливо при БА). В контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ показник часткової реабілітації збільшився на 30,8%, в контингенті інвалідів внаслідок БА - на 65,8%.

Результати переогляду інвалідів працездатного віку внаслідок ХОЗЛ та БА у Житомирській області в 2011 р. вказують на те, що показник повної реабілітації в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ та БА, як і у Вінницькій області, був невеликим і склав 4,4% (в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ - 7,0%, в контингенті інвалідів внаслідок БА - 3,2%).

Більший відсоток повністю реабілітованих осіб серед хворих з ХОЗЛ порівняно з БА може свідчити про недоліки діагностики бронхо-легеневих захворювань. Звертає на себе увагу факт відсутності часткової реабілітації серед інвалідів внаслідок ХОЗЛ та низький показник часткової реабілітації серед інвалідів внаслідок БА (7,6%), який виявився в 3,1 рази меншим порівняно з Вінницькою областю. Вищевказане свідчить про недостатню увагу до питань медико-соціальної реабілітації інвалідів внаслідок ХОЗЛ та БА працівників медико-соціальної експертизи.

Середні по областях показники повної реабілітації низькі: складають 6,8% в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ і 2,4% в контингенті інвалідів внаслідок БА, що є недостатнім. Середні показники часткової реабілітації серед інвалідів внаслідок ХОЗЛ та БА склали відповідно 4,5% та 11,6%.

Вищевказане свідчить про необхідність оптимізації діяльності МСЕК щодо розробки та проведення заходів медико-соціальної реабілітації інвалідів з патологією органів дихання. В середньому по областях рекомендації з медичної реабілітації розроблені в 92,7% випадків при ХОЗЛ і 94,2% випадків при БА. Заходи з професійної реабілітації розроблено для 68,5% інвалідів працездатного віку з ХОЗЛ і 60,0% інвалідів з БА. Рекомендації з соціальної реабілітації стосувались лише 18,4% інвалідів внаслідок ХОЗЛ і 12,1% інвалідів внаслідок БА. ІПР виконується не завжди і не в повному обсязі: в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ вона була виконана в 42,8% випадків, в контингенті інвалідів внаслідок БА - в 48,0%.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Середні рівні первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ і БА у осіб працездатного віку складають відповідно 0,91 та 0,89 на 10000 населення працездатного віку. Показники первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ коливаються від 0,37 до 1,30 випадків в різних регіонах; внаслідок БА - від 0,50 до 1,09. Такі значні розбіжності свідчать про незадовільний стан системи допомоги пульмонологічним хворим в регіонах з високими рівнями інвалідності та про відсутність єдиних підходів до оцінки ступеню обмеження життєдіяльності і соціальної недостатності цих осіб.

2. Значне зниження рівнів первинної інвалідності внаслідок БА, виявлене в динаміці в контингенті працездатного населення Вінницької області, може бути пов'язане з більш ефективним астма-контролем над перебігом БА, своєчасною діагностикою і підвищенням ефективності лікування хворих.

3. В структурі первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ серед осіб працездатного віку по групах інваліди I групи складають 0,9%, II групи - 14,0%, III групи - 85,1%; внаслідок БА - відповідно 0,5%, 15,3% та 84,2%, тобто важкість інвалідності приблизно однакова, що суперечить даним наукової літератури.

4. Структура відрізняється за гендерною ознакою. В структурі первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ виявлено перевагу чоловіків (67,7% проти 32,3%), внаслідок БА - жінок (53,5% проти 46,5%). Водночас зафіксовано значні відмінності структури інвалідності за статтю

на різних територіях, особливо при ХОЗЛ, де частка чоловіків коливається від 55,5% до 83,7%.

5. Встановлено досить велику питому вагу інвалідів молодого віку (в середньому 45,4% при ХОЗЛ і 62,6% при БА) та значні коливання її в межах різних областей: від 15,2% до 57,1% в структурі первинної інвалідності внаслідок ХОЗЛ і від 56,3% до 73,6% в структурі первинної інвалідності внаслідок БА.

6. Одна із основних причин інвалідності внаслідок ХОЗЛ та БА у осіб працездатного віку - це загальне захворювання, що складає в середньому 85,5% всіх випадків при ХОЗЛ і 75,6% при БА; інвалідність дитинства займає 2 місце: відповідно 3,9% та 17,5%. Незначний відсоток складають інваліди ЧАЕС та інваліди армії, МВС, СБУ тощо. Практично не впливають на інвалідність професійні захворювання.

7. Виявлено вкрай низькі показники реабілітації інвалідів працездатного віку із ХОЗЛ та БА. Середній показник повної реабілітації дорівнював 6,8%, коливаючись від 0,9% до 7,0% на різних територіях в контингенті інвалідів внаслідок ХОЗЛ і 2,4% (від 0,3% до 3,7%) - в контингенті інвалідів внаслідок БА. Середній показник часткової реабілітації серед інвалідів внаслідок ХОЗЛ та БА склав відповідно 4,5% та 11,6%.

Аналіз стану інвалідності внаслідок ХОЗЛ та БА з осіб працездатного віку вказує на відсутність сучасних науково-обґрунтованих підходів до діагностики цих хвороб, до реабілітації і медико-соціальної експертизи осіб з бронхолегеневою патологією.

Список літератури

- Бронхіальна астма: економічні збитки, шляхи їх зниження на прикладі промислового регіону та спрямування управлінських рішень / Малиш П.М., Соляник Ф.Т., Семенець Ю.П. [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. - 2010. - № 4. - С. 25-29.
- Епідеміологічні та медико-експертні аспекти інвалідності внаслідок бронхіальної астми в Україні / Іпатов А.В., Сергієні О.В., Паніна С.С. [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. - 2004. - № 3. - С. 23-26.
- Жестков А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у жителей крупного промышленного центра: эпидемиология и факторы риска / А.В. Жестков, В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Пульмонология. - 2009. - № 6. - С. 53-57.
- Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2011 р.: Аналітико-інформаційний довідник. Дніпропетровськ 2012 р. - 150 с.
- Порівняльні дані про розповсюдження хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008-2009 рр. / Під ред. Ю.І. Феценка. - Київ, 2010. - 47 с.
- Пьянкова И.В. Медико-социальная экспертиза при болезнях органов дыхания / И.В. Пьянкова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2007. - № 3. - С. 23-25.
- Рейтинг и структура первичной инвалидности при болезнях органов дыхания в Краснодарском крае / [Павлищук С.А., Боготова Е.В., Терещенко Т.В., Захарченко Ю.И.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - 2005. - № 1. - С. 32-35.
- Скільки коштує бронхіальна астма? / Малиш П.М., Соляник Ф.Т., Победьонна Г.П. [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. - 2011. - № 3. - С. 23-26.
- Фещенко Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких / Ю.И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. - 2010. - № 1. - С. 6.
- Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких - актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмон. журнал. - 2011. - № 2. - С. 6.

Шевчук В.И., Забурьянова В.Ю., Вернигородская М.В., Вернигородский С.В. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Резюме. Изучены уровень, структура, динамика первичной инвалидности вследствие ХОЗЛ и БА среди лиц трудоспособного возраста, а также особенности формирования контингента инвалидов с указанной патологией в 3 регионах Украины за 2007, 2009 и 2011 гг. Анализ медико-экспертной документации 2078 лиц выявил значительные колебания уровней первичной инвалидности в различных областях. Тяжесть инвалидности при ХОЗЛ и БА приблизительно одинакова, что противо-

речит данным научной литературы. Выявлен большой удельный вес инвалидов молодого возраста, особенно при БА, а также низкие показатели реабилитации.

Ключевые слова: инвалидность, реабилитация, хронические обструктивные заболевания легких.

Shevchuk V.I., Zabur'yanova V.Yu., Vernygorodska M.V., Vernygorodskyi S.V.

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY DISABILITY DUE TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ASTHMA IN PEOPLE OF WORKING AGE

Summary. Studied the level structure and dynamics of primary disability due to COPD and asthma among persons of working age, and especially the formation of the bulk of invalids with this pathology in 3 regions of Ukraine for 2007, 2009 and 2011 expert analysis of medical records 2078 people showed significant variations in the levels of primary disability in different areas. The severity of disability in COPD and asthma is approximately the same, contrary to scientific literature. Established a large proportion of disabled young people, particularly in asthma and low indices of rehabilitation.

Key words: disablement, rehabilitation, chronic obstructive diseases of the lungs.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2015 р.

Шевчук Віктор Іванович - д.мед.н., професор, директор НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ імені М.І. Пирогова; ins_reab_inv@mail.ru

Забур'янова Валентина Юріївна - к.мед.н., провідний науковий співробітник НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ імені М.І. Пирогова; ins_reab_inv@mail.ru

Вернигородська Марія Василівна - к.мед.н., зав. відділом КФД, НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ імені М.І. Пирогова; ins_reab_inv@mail.ru

Вернигородський Сергій Вікторович - к.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ імені М.І. Пирогова; vernset@rambler.ru

© Саволук С.І.

УДК: 616.36-089:616.36-008.5-089

Саволук С.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПРИНЦИПИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОГО ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО СУПРОВОДУ ОПЕРАЦІЙ З ПРИВОДУ НЕПУХЛИННОЇ ОБТУРАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ ТА ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ

Резюме. Робота висвітлює питання динаміки змін метаболічних маркерів в 510 хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею в післяопераційному періоді в залежності від застосування традиційної та оптимізованої програми періопераційного лікування. В ході проведеного спостереження доведена висока ефективність запропонованої періопераційної лікувальної програми у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею.

Ключові слова: непухлинна обтураційна жовтяниця, програма періопераційного лікування, хірургічна тактика, метаболічні предиктори.

Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної інтенсивної терапії та впровадження малоінвазивних оперативних технологій, суттєвого покращення результатів лікування хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею (НПОЖ), особливо її ускладнених та критичних форм, не спостерігається, зокрема в групах високого операційного ризику (хворі похилого та старечого віку, з поєднаною супутньою соматичною патологією, печінковою дисфункцією) [Захараш, 2011; Мальчиков, 2011]. В першу чергу, це стосується відсутності чітких алгоритмів консервативного супроводу хворих з НПОЖ на етапах періопераційної курації та рекомендацій щодо принципів вибору хірургічної тактики, застосування методів оперативної біліарної декомпресії [Грубник, 2012; Яльченко, 2012], а тому розробка програми комплексного періопераційного лікування хворих з НПОЖ та впровадження її в хірургічну практику є актуальною проблемою [Гальперин, 2011; Хацко, 2013].

Мета роботи - оцінка ефективності методів оптимізованого періопераційного супроводу радикальних та етапних оперативних втручань у хворих з НПОЖ.

Матеріали та методи

У роботі аналізуються результати лабораторного моніторингу хірургічного лікування 510 хворих з НПОЖ, оперованих на клінічних базах кафедри хірургії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Середній вік пацієнтів становив 61,7±0,61 років: жінок 61,6% (314) (62,4±0,79), чоловіків - 38,4% (196) (60,6±0,96).

Серед причин НПОЖ 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 холедохолітазу з рубцевими стриктурами протоків спостерігалось в 2% (10) (Bismuth I - 2 (0,4%), II - 6 (1,2%), III - 2 (0,4%)), зі стенозуючим папілітом - в 1% (5), стенозуванням БДА (ХДА) - в 0,6% (3).

57,6% (294) хворих госпіталізовані після 6 доби виникнення НПОЖ, з них до 14 діб 33,7% (172), 23,9% (122) після 14 діб - до 21 доби 20,4% (104), після 21 доби - 3,5% (18). В 73,4% (374) рівень загального білірубину перевищував 100мкмоль/л, з них 42,2% (215) - 101-200, 24,5% (125) - 201-300, 6,7% (34) - більше за 301мкмоль/л.

Для деталізації легкого ступеня ГПН нами модифіковано критерії В.П. Зиневича (1986), згідно з якими група з білірубінемією менше 100мкмоль/л розподілена на: 1 група - компенсована стадія ГПН - рівень білірубину менше 50мкмоль/л, яка за Астапенко В.Г. (1985), Е.В. Родонежской (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 хворих, 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).

Перебіг НПОЖ у 268 (52,6%) хворих ускладнився гострим холангітом. Згідно з критеріями Токуо Guidelines (2006), легкий його ступінь констатовано в 48,1% (129), середній - в 34,3% (92), тяжкий - 17,6% (47). В 16% (43) гострий холангіт передував НПОЖ, в 14% (37) холангіт та НПОЖ виникли одночасно, в 70% (188) - після НПОЖ. Гострий холангіт на тлі хронічного калькульозного холецистититу (314) розвинувся в 44,6% (140), з гострим холециститом (148) в 70,3% (104), як ускладнення резидуального холедохолітазу (48) в 50% (24).

Матеріалом для лабораторних досліджень були венозна та капілярна кров. Зміни визначались на момент госпіталізації, після передопераційної підготовки, на 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18 післяопераційну доби в межах 9 синдромів: ССЗВ, імунореактивності, антиоксидантного дисбалансу, цитопатичної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції, функціонального стану печінки, ендотоксемії, ліпідного та вуглеводного обмінів (62 показника, 10 індексів).

Цитокіновий профіль оцінювався за неорганічним фосфором, С-реактивним протеїном (СРП), інтерлейкінами - прозапальними (фактор некрозу пухлин (ФНП?), ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) та протизапальними (ІЛ-4, ІЛ-10).

Клітинний імунітет вивчали за лімфоцитами, загальною популяцією Т- (CD3) і В-лімфоцитів (CD19), субпопуляційним складом Т-клітинної ланки (Т-хелпери (CD4), Т-супресори (CD8), імунорегуляторним індексом (ІРІ=CD4/CD8)), природними кілерами (НК-клітини) (CD16), активованими лімфоцитами з рецептором до ІЛ-2 (CD25), ступенем опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95). Гуморальний імунітет - за імунoglobулінами (Іg) G, М та А, неспецифічний захист - за циркулюючими імунними комплексами (ЦІК) та фагоцитарною активністю нейтрофілів (фагоцитарне число (ФЧ), індекс (ФІ), завершеність фагоцитозу - СЗФ).

Антиоксидантний дисбаланс оцінювався за продуктами перекисного окислення 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 (АДА), продуктів метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальних за їх розщеплення ферментів (ксантиноксидаза (КО), ксантиндегідрогеназа (КДГ)), ендотеліальної дисфункції - метаболіти оксиду азоту (нітрати, нітрити), гомоцистеїн.

Функціональний стан печінки оцінювався за біохімічними показниками (загальний білок, альбумін (ЗКА), трансамінази (АлАТ, АсАТ, АсАТ/АлАТ), сечовина, креатинін, загальний білірубін та його фракції), органоспецифічними ферментами (орнітинкарбамоілтрансфераза (ОКТ), сорбітолдегідрогеназа (СДГ), холінестераза (ХЕ), аргіназа, ?-глутамілтрансфераза (ГГТФ)).

Ендотоксемію визначали за молекулами середньої маси (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)), інтегральними індексами (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 - холестерином, ліпопротеїнами високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ).

Результати дослідження аналізувалися методами дисперсійного, багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу та прогнозування.

Результати. Обговорення

Рандомізація контрольної та основної групи за тяжкістю ГПН дала можливість визначити закономірності

метаболических змін для оцінки ефективності консервативної терапії та принципів її оптимізації.

На передопераційному етапі аналіз показників ССЗВ виявив, що зі зростанням білірубінемії та ступеня тяжкості ГПН спостерігалось збільшення гострофазових білків (СРП ($r=0,299$), фібриногену ($r=0,995$)), прозапальних (ФНП ($r=0,877$), ІЛ-1 ($r=0,999$), ІЛ-8 ($r=0,913$), ІЛ-6 ($r=0,994$) та ІЛ-2 ($r=0,464$), крім IV ступеня ГПН) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 ($r=0,905$), ІЛ-10 ($r=0,997$)) поряд із зменшенням неорганічного фосфору ($r= -0,955$) та ІЛ-2 в хворих з IV ступенем ГПН. Після аналізу різноспрямованості цитокінів з позиції імунного дистрес-синдрому створено спосіб діагностики стану імунореактивності (патент № 40500), що класифікував зміни цитокінів, визначаючи його фазу: при підвищенні ($p<0,05$) всіх трьох показників (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10) діагностують імунodefект; при підвищенні ІЛ-1, ІЛ-6 та зниженні ІЛ-10 - імунотоксикоз; при підвищенні ІЛ-6, ІЛ-10 та зниження ІЛ-1 - імунопараліч.

Таким чином, діагностована стадія імунodefекту, ступінь якої знаходиться в прямій залежності від зростання білірубину та ступеня поглиблення ГПН, що, відбуваючись при зростанні ризику бактеріального інфікування (ІЛ-1 - маркер мікробної транслокації) і в умовах неузгодженості цитокінів, створювало сприятливий фон для органних (ФНП - маркер органних дисфункцій) та септичних ускладнень (неорганічний фосфор-маркер гнійно-септичних ускладнень).

Зміни імунореактивності охоплювали всі ланки імунітету (клітинний, гуморальний, неспецифічний), в тому числі системи регіонарного захисту (фагоцитарна дисфункція, ІgA, НК-клітини), з формуванням супресивного типу імунограми, ступінь яких обумовлений зростанням білірубінемії та поглибленням ГПН і безпосередньо пов'язаний з змінами цитокінів, що доводить існування преморбідного фону для післяопераційних гнійно-септичних ускладнень.

Прогресуюче зростання білірубінемії та поглиблення ГПН призводило до зростання лейкоцитів ($r=0,303$) та ЦІК ($r=0,498$) (індикатор гіпоксії печінки), CD95 ($r= -0,997$), обумовлене залежним впливом зростання ІЛ-6, В-лімфоцитів (CD19) ($r=0,592$), продукції ІgM та G, НК-клітин (CD16) ($r=0,777$) та CD25 ($r=0,26$), динаміка якого безпосередньо залежить від ІЛ-2. Виняток становили хворі з IV ступенем ГПН, де різко зменшується CD25, CD16, є дисфункція CD19 з пригніченням синтезу Іg - падіння кількості M ($r=0,619$), G ($r=0,557$). Це відбувалось на тлі зменшення лімфоцитів ($r= -0,917$), Т-лімфоцитів (CD3) ($r=-0,985$), Т-хелперів (CD4) ($r= -0,978$), що на фоні незмінених Т-супресорів (CD8) ($r=0,907$) зменшувало ІРІ (CD4/CD8) внаслідок імуносупресивного впливу високих концентрацій ІЛ-6, зменшення ІgA ($r= -0,964$) та фагоцитарної дисфункції, коли його активність зростала (ФЧ ($r=0,737$), ФІ ($r=0,23$)), а ефективність знижувалась (СЗФ ($r=0,894$)).

Аналіз зміни антиоксидантного дисбалансу у зв'язку

з поглибленням ГПН виявив зростання холестерину (маркера ГПН) ($r=0,995$), ДК ($r=0,93$), МДА ($r=0,998$) та індексу ризику ліпопероксидації (МДА/холестерин). Ці зміни відбувались поряд зі зменшенням одних антиоксидантних ферментів (КА ($r= -0,982$), СОД ($r= -0,944$)) та зростанням інших (ЦП ($r=0,997$), трансферин ($r=0,982$)), що відображає закономірні тенденції мобілізації антиоксидантного ресурсу з депо в міру прогресування ГПН.

Встановлення максимальної кореляції маркерів ендотеліальної дисфункції (гомоцистеїн ($0,9996$), нітрати та нітрити ($0,987$)) визначили ключову ініціацію всіх метаболических зсувів при НПОЖ - гіпоксичне пошкодження ендотелію, ступінь якого визначає каскад органних уражень - розвиток ГПН. Оцінка маркерів цитопатичної гіпоксії виявила механізми гіпоксичного ураження печінки. Поступове зменшення метаболических субстратів печінки (аргінін ($r= -0,963$)) супроводжувалось спочатку зростанням продуктів руйнації білків (карбонільні групи ($r=0,992$)) та АТФ (ксантин, гіпоксантин ($r=0,998$)), а потім ферментів, відповідальних за їх утилізацію (КО, КДГ ($r=0,998$)). Закономірним наслідком гіпоксичного виснаження гепатоцитів та його органел (мітохондрій) було зростання АДА ($r=0,994$) (маркер мітохондріальної дисфункції), що й маніфестує субклінічну ГПН і є субстратом тяжких та термінальних її стадій.

У зв'язку з цим в основній групі періопераційна курація хворих з НПОЖ здійснювалася відповідно до оптимізованих принципів:

1. На передопераційному етапі призначалися антибіотики, що не екскретуються жовчю, а після операції - ті, що створювали високі концентрації в жовчі. Цілеспрямована доставка антибіотиків здійснювалася захищеними ліпосомами (патент № 84479) - створення медикаментозних депо високих антибактерійних концентрацій в гепатобіліарній зоні та ліквідацію сприяючих для розвитку гострого холангіту умов через здійснення системної антибактеріальної терапії шляхом цілеспрямованого захищеного ліпосомного транспорту та регіонарного лікувального впливу на основі черездренажної інтрабіліарної етапної холеозоноперфузії.

2. Післяопераційний ендобіліарний лікувальний вплив включає холесорбцію, холеозоноперфузію та регіонарну антибактеріальну терапію в поєднанні з ІОЕФ та проєкційним ВТЕФ: 1) для зовнішньої декомпресії використовували зонд з активним електродом для ІОЕФ (патент № 55712), 2) для комбінованої декомпресії розроблено власний зонд (патент № 60783), 3) після ЕПСТ ендобіліарний вплив здійснювали через НБД (патент № 32564). Особливе значення у хворих з НПОЖ приділялося профілактиці гнійно-септичних ускладнень шляхом поєднання системного (ліпосомний медикаментозний транспорт, патент № 84479) та регіонарного лікувального впливів та створення локальних медикаментозних депо: щадна дозована біліарна декомпресія (патент № 60783), інтрабіліарна санація, сорбція та перфузія (озоновані розчини антибіотиків, антисептиків, сор-

бентів) та інтрабіліарний електрофорез через модифіковані 2-просвітні дренажі із активним мікроелектродом (патент № 55712).

3. Корекція стадії імунodefекту цитокинового профілю та супресивного типу імунограми (спосіб диференційованої імункорекції в залежності від критичної та некритичної форми НПОЖ, патент № 40158) (поліоксидоній, ронколейкін, протизапальна терапія).

4. Відновлення функціональної активності печінки системними коректорами та проєкційним фізіотерапевтичним впливом на тлі внутрішньовенної та інтрапортальної подовженої перфузії: 1) локальної магнітотерапії (тіоцетам, L-лізину есцинат (патент №32563), мексікор (патент №40204), мексідол (патент № 21604), тівортін (патент № 42165), урсохол та теком (патент № 33144), антраль (патент № 87890)), 2) ВТЕФ (мексідол (патент № 21603), метамакс (патент № 42164), 3) ІОЕФ, 4) їх поєднання (патент № 56215 - поєднання проєкційної магнітотерапії на печінку та локального внутрішньотканинного електрофорезу на ділянку круглої зв'язки печінки після її медикаментозної блокади на тлі здійснення системної медикаментозної терапії та озонотерапії), цитофлавін (патент № 85118), ліпофлавон (патент № 85126); 5) ДМХ-терапія (проєкційний регіонарний вплив на печінку мікрохвильової терапії в дециметровому діапазоні) - гепабене та аторвастатин (патент № 64503), зиксорин (флумецинол) (для стимуляції активності системи мікросомального окислення) (патент № 65182), мексідол та "MagBit" (патент № 87890)

5. Корекція ендотеліальної дисфункції - вітаміни В9, В12, метамакс (патент № 42164), мексікор (патент № 40204), вплив на гіпофосфатемію (похідні АТФ) з неінвазивним відновленням порушень портопечінкової гемодинаміки (алпростадил, патент № 31837) та пролонгацією ефектів комбінованого вегетативного блоку.

6. Інтра- та екстракорпоральна детоксикація: I ступінь ГПН - гастроентеросорбція та колоносація, II - поєднання з ультрафіолетовим опроміненням крові, III - з фільтраційним плазмаферезом, IV - з гемо- та плазмосорбцією, доповнені озонотерапією (в/в, інтрапортально) (патент № 56215) та регіонарною холесорбцією (патент № 32564, № 55712, № 60783).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вихідна тяжкість хворих з НПОЖ обумовлюється ГПН, ступінь якої визначається впливом патологічної гіпоксії внаслідок біліарної гіпертензії та зумовленого

нею оксидативно-нітрозативного пошкодження гепатоцитів, масштаби якого реєструють за змінами органоспецифічних ферментів (аргіназа, ОКТ), маркерів ендотеліальної дисфункції (гомоцистеїн, нітрати та нітриди), цитопатичної гіпоксії (ксантин та гіпоксантин, КО та КДГ, АДА, карбонільні групи, аргінін) та антиоксидантного дисбалансу (МДА, ЦП, холестерин, трансферин та КА) і визначають патогенетично обґрунтовані пріоритети превентивної їх корекції в принципах періопераційної інтенсивної терапії.

2. Зростання білірубінемії та поглиблення тяжкості ГПН у хворих з НПОЖ супроводжується залежними змінами цитокинового профілю з реалізацією стадії імунологічного дефекту дистрес-синдрому (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10) на тлі збільшення ризику біліарної транслокації (ІЛ-1) та післяопераційних ускладнень (септичних (неорганічний фосфор), органних та поліорганних дисфункцій (ФНП).

3. Посилення преморбідності для післяопераційних ускладнень у хворих з НПОЖ в міру зростання загальної білірубінемії та ступеня тяжкості ГПН відбувається за рахунок супресивного типу імунограми, що реалізується в прогресуючій лімфоцитопенії на тлі активування залежного апоптозу (CD95), зменшенні популяції Т-лімфоцитів (CD3) за рахунок Т-хелперів (CD4) та негативному впливі на клітинний (NK-клітини (CD16)) та гуморальний (зниження ІgА) імунітет та дисфункцію макрофагів (СЗФ), які забезпечують регіонарний мікробний захист. 4. Опрацювання оптимізованих підходів щодо диференційованого вибору хірургічної тактики, діагностичних алгоритмів та протоколів періопераційного консервативного супроводу сприяло зменшенню післяопераційних ускладнень на 10,26% з 16,87% до 6,61%, постдекомпресійної ГПН на 9,19% з 10,84% до 1,65% та летальності на 6,4% з 7,23% до 0,83% та перерозподілу структури виконаних оперативних втручань на користь малоінвазивної корекції, що зменшило кількість ускладнень після лапаротомних втручань на 10,8% з 13,24% до 2,44% та гнійно-септичних ускладнень на 6,18% з 7,83% до 1,65%, зменшуючи кількість релапаротомій на 5,8% з 6,63% до 0,83%.

Наступні наукові розробки будуть спрямовані на індивідуалізацію вибору хірургічної тактики у хворих з НПОЖ в залежності від ризику післяопераційних ускладнень на тлі негативного преморбідного статусу (високий операційно-анестезіологічний ризик, субкомпенсована та декомпенсована супутня соматична патологія та варіанти її поєднання, похилий вік, супутня хірургічна патологія).

Список літератури

Використання антеградних ендобіліарних втручань під ультразвуковим і рентген телевізійним контролем в гепатобіліарній хірургії / Захараш М.П., Захараш Ю.М., Стельмах А.І. [та ін.] // Сучасні медичні технології. - 2011. - № 3-4. - С. 437.

Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние мнимой стабильности, последствия второго удара, принципы лечения / Гальперин Э.И. // Анналы хирургической гепатологии. - 2011. - № 16 (3). - С. 16 - 26.

Мальчиков А.Я. Методы декомпрессии Острый холангит и билиарный сепсис /

билиарной системы в лечении больных с синдромом механической желтухи / Мальчиков А.Я., Коровкин В.А., Фатыхова Г.И. // Практическая медицина. - 2011. - № 49. - С. 84 - 87.

Хацко В.В., Шаталов А.Д., Войтюк В.Н. и соавт. // Український Журнал Хірургії. - 2013. - № 2 (21). - С. 152 - 157.

Состояние проблемы наружного дренирования желчных протоков в эпоху

эндоскопической хирургии / Грубник В.В., Ткаченко А.И., Кошель Ю.Н. [и др.] // Медичні перспективи. - 2012. - Т. 17, № 1, часть 2. - С. 36 - 40.

Яльченко Н.А. Обоснование показаний

к одно- и двухмоментным операциям при холедохолитиазе без и с обтурационной желтухой / Яльченко Н.А., Маловик С.С. // Медичні перспективи. - 2012. - Т. 17, № 1, часть 2. - С. 24 - 28.

Саволюк С.И.

ПРИНЦИПЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ НЕОПУХОЛЕВОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Резюме. Работа посвящена проблеме изменений метаболических маркеров в послеоперационном периоде в зависимости от применения традиционной и оптимизированной программы периоперационного лечения в 510 больных с неопухолевой обтурационной желтухой. В ходе выполненных наблюдений доказана высокая эффективность предложенной периоперационной лечебной программы у больных с неопухолевой обтурационной желтухой.

Ключевые слова: неопухолевая обтурационная желтуха, программа периоперационного лечения, хирургическая тактика, метаболические предикторы.

Savoljuk S.I.

PRINCIPLES OF EFFECTIVE PERIOPERATIVE SUPPORT SURGERY FOR NONCANCER OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND ITS COMPLICATIONS

Summary. Was dedicated to the problems of changes markers of homeostasis with 510 patients of the noncancer obstructive jaundice estimation in the postoperative period after using perioperative traditional and optimization program of treatment. In way of made investigation proved high effectiveness optimization perioperative program of treatment in patients of the noncancer obstructive jaundice.

Key words: noncancer obstructive jaundice, program of perioperative treatment, tactics of surgical treatment, metabolic predictors.

Стаття надійшла до редакції 29.05.2015 р.

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
