

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

**ВІСНИК**

**ASAR**

**НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**Науково-практичний журнал**  
**заснований в 1993 р.**

**1 (46)**

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

Амосова К.М. (Київ), Андрейчин М.А. (Тернопіль), Бігуняк В.В. (Тернопіль), Білозецька С.І. (Тернопіль),  
Бакалюк О.Й. (Тернопіль), Боднар Я.Я. (Тернопіль), Бойчук А.В. (Тернопіль), Бондаренко Ю.І. (Тернопіль),  
Вадзюк С.Н. (Тернопіль), Венгер І.К. (Тернопіль), Волков К.С. (Тернопіль), Гнатюк М.С. (Тернопіль),  
Голяченко О.М. (Тернопіль), Гудима А.А. (Тернопіль), Дзюбановський І.Я. (Тернопіль), Дикан І.М. (Київ),  
Дрижак В.І. (Тернопіль), Звершхановський Ф.А. (Тернопіль), Кіт О.М. (Тернопіль), Климиук С.І. (Тернопіль),  
Кондратюк В.А. (Тернопіль), Кузів П.П. (Тернопіль), Лисенко Г.І. (Київ), Лобода В.Ф. (Тернопіль),  
Мороз Г.С. (Тернопіль), Мисула І.Р. (Тернопіль), Посохова К.А. (Тернопіль),  
Маллінгер Р. (Відень), Стародуб Є.М. (Тернопіль), Файфура В.В. (Тернопіль), Хміль С.В. (Тернопіль),  
Чабан О.С. (Тернопіль), Шідловський В.О. (Тернопіль), Шманько В.В. (Тернопіль), Яшан О.І. (Тернопіль)

**РЕДАКЦІЙНА РАДА**

Вайнштейн С. (Лейпциг), Вовк І.Б. (Київ), Губський Ю.І. (Київ), Дусчанов Б.А. (Ургенч),  
Зіменковський Б.С. (Львів), Книшов Г.В. (Київ), Ковешніков В.Г. (Луганськ), Курський М.Д. (Київ),  
Ковальчук Л.Я. (Тернопіль), Мінцер А.П. (Київ), Нейко Є.М. (Івано-Франківськ),  
Сміян І.С. (Тернопіль), Федонюк Я.І. (Тернопіль), Цимбалюк В.І. (Київ),  
Чекман І.С. (Київ), Швед М.І. (Тернопіль), Ярема І.В. (Москва)

**До відома авторів!**

Рішенням Президії ВАК України журнал "Вісник наукових досліджень"  
перереєстровано і внесено до переліку видань, у яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт з медицини

**Шеф-редактор - Жулкевич І.В.**  
**Комп'ютерна верстка - Гуменюк Р.О.**

ТДМУ "УКРМЕДКНИГА"  
Тернопіль - 2007

## ЗМІСТ-CONTENTS

### ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Чоп'як В.В., Вальчук І.В., Гайдучок І.Г., Садляк О.В., Качмарська М.О., Никитюк Г.П.* Гіперімунно-комплексний синдром в експерименті та клініці.....5

### ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

*Чоповський І.М.* Динаміка адаптивних характеристик серцево-судинної системи у юнаків в процесі оздоровлення та лікування засобами метаболічної терапії (за даними варіабельності ритму серця).....9

*Процюк Т.Л., Гунас І.В.* Прогностичні та констатуючі критерії виникнення бронхіальної астми у дітей молодшого шкільного віку, що проживають у місті.....10

*Нагірний Я.П.* Оцінка гормонального статусу у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи методом дискримінантного аналізу.....13

*Курченко А.І.* Дослідження рівня ІІ-16 крові у хворих на ІgЕ-залежну та ІgЕ-незалежну форми atopічного дерматиту при гострому та хронічному перебігу захворювання.....15

*Локай Б.А., Гнатів В.В., Барболюк І.П., Куйбіда О.І.* Оцінка ступеня тяжкості патологічного процесу у хворих з отруєнням блідою поганкою.....18

*Лобода В.Ф., Вербова Л.І.* Аномалії жовчного міхура в практиці педіатра.....19

*Боднар Я.Я., Герасимюк І.Є., Фурдела М.Я.* Серцеві аритмії у хворих на цукровий діабет І типу.....23

*Костєв Ф.І., Антонів Р.Р.* Уродинамічні симптоми в диференціальній діагностиці діабетичної автономної полінейропатії.....25

*Томашівська Т.В.* Роль бактеріальних та вірусних збудників у розвитку позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку.....28

*П'ятночка І.Т., Корнага С.І.* Рак легень у протитуберкульозному стаціонарі.....30

*Гутор Т.Г.* Пацієнти первинного рівня медичного забезпечення про громадське здоров'я та про чинники, від котрих залежить стан здоров'я людини(за даними соціологічного дослідження).....32

*Лозинський С.Е., Жебель В.М., Гуменюк А.Ф., Хмельська Т.А.* Про пряме порівняння результатів до-

бового моніторингу та самостійного денного моніторингу артеріального тиску.....35

*Світлик Г.В., Гарбар М.О., Світлик О.М.* Додаткові шляхи проведення імпульсу і порушення серцевого ритму.....36

*Швед М.І., Отченашенко В.А.* Корекція структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на цукровий діабет.....37

*Олексик О.Ф.* Лікування юнацького гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду.....39

*Красний М.Р., Сергієнко В.О., Махневич Т.Р., Сергієнко О.О.* Особливості активності ферментів антиоксидантного захисту, процесів перекисного окислення ліпідів у тромбоцитах та ультраструктурних змін гемокапілярів ниркової кори щурів при стрептозотозинному діабеті.....42

*Заремба Є.Х., Рибак О.С., Шатинська І.С.* Застосування ендогенного дихання у комплексному лікуванні хворих на стабільну стенокардію у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.....44

*Гульчук Н.М.* Зменшення частоти розвитку медикаментозного гепатиту у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень з супровідною хронічною патологією печінки.....46

*Пасечко Н.В., Сидоренко О.Л., Швед А.М., Гевко О.В., Свистун І.І., Сарапук Г.С., Сопель О.М., Гулько Н.Я.* Ренопротекторний ефект антагоніста ангіотензинових рецепторів кандесару в лікуванні пацієнтів з нефропатією, що розвинулась на фоні цукрового діабету 2-го типу.....47

*Лебець І.С., Кашкалда Д.А., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В.* Роль ферментів у розвитку остеоартрозу в підлітків.....49

*Заремба Є.Х., Шатинська-Мицик І.С., Рибак О.С.* Особливості клітинного імунітету, ліпідного спектра крові, гемостазу та функціонального стану щитоподібної залози у жінок з ішемічною хворобою серця (ІХС) в період менопаузи.....51

*Коробко Л.Р., Євтушенко О.В., Рижковський В.О.* Дослідження електричної активності міокарда і фракції викиду у хворих з гострим панкреатитом та хворих із супровідною серцево-судинною патологією.....52

*Новожилова І.О.* Результати 20-річного моніторингу вікової структури померлих від туберкульозу органів

- дихання – негативна тенденція останнього десятиріччя.....54
- Ярема Н.І.** Динаміка денситометричних показників у хворих з есенціальною гіпертензією при комбінованій терапії лізіноприлом та індапамідом.....56
- Швед М.І., Мазур О.П., Мазур П.Є.** Зміни ехоструктури серця та функції зовнішнього дихання у хворих із артеріальною гіпертензією в поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень.....58
- Фесенко В.І.** Взаємозв'язок між масою міокарда лівого шлуночка та порушеннями варіабельності серцевого ритму у гірників з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця.....60
- Ільницький І.Г., Костик О.П., Ільницька Л.І., Пурська М.Б., Вівчар І.С., Скалат А.П.** Стан і сучасні підходи до оптимізації фізіопульмонологічної допомоги населенню різних вікових груп в умовах епідемії туберкульозу.....62
- Белегай Р.І.** Результати тесту з шестихвилинною ходьбою у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на ґрунті артеріальної гіпертензії з ознаками метаболічного синдрому.....64
- Чендей Т.В.** Варіабельність ритму серця при ішемічній хворобі серця на тлі гіпертонічної хвороби у жителів гірської зони Закарпаття.....66
- Вірстюк Н.Г., Черкашина О.Є.** Вплив глутаргіну на показники клітинного імунітету у хворих із хронічною серцевою недостатністю.....68
- Шейко С.О., Василенко В.А.** Порушення ритму серця у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу III-IV ФК та проявами анемічного синдрому.....70
- Грищук Л.А., Мартинюк І.А., Малий Ю.М.** Супутня патологія печінки у хворих на туберкульоз легень з кровохарканням і легeneвими кровотечами.....71
- Оринчак М.А., Човганюк О.С., Артеменко Н.Р., Краснопольський С.З.** Ендотеліальна дисфункція та ліпідний профіль крові у хворих з метаболічним синдромом залежно від типу гіперінсулінемії.....74
- Швед М.І., Пасечко Н.В., Мартинюк Л.П., Наумова Л.В., Сидоренко О.Л., Геряк С.М., Крикун С.С.** Ефективність застосування селективних  $\beta$ 1-адреноблокаторів у комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб з супутньою легеневою патологією.....76
- Лебець І.С.1, Летяго Г.В.2** Оцінка типів ставлення до хвороби та акцентуації характеру у підлітків, хворих на остеоартроз.....78
- Сміян С.І., Грималюк Н.В., Задорожна Л.В., Зарудна О.І., Легка Л.Л., Маховська О.С., Слаба У.С.** Динаміка артралгічного синдрому при остеоартрозі на тлі застосування максигезика.....80
- Кінах М.В., Когут Р.В., Огородник Ю.Ю., Орел Ю.Г.** Вплив пентосану полісульфату SP 54 на фібринолітичну активність крові порівняно із стандартним і низькомолекулярним гепарином.....81
- Слугоцька І.В., Вакалюк І.П.** Вплив АТФ-лонг на гнучкість еритроцитів та мікрореологічні властивості крові у хворих на залізодефіцитну анемію із безсимптомною дисфункцією міокарда.....84
- Вакалюк І.П., Іжицька Н.В.** Ефективність застосування триметазидину у хворих на алкогольний цироз печінки із збереженою систологічною функцією лівого шлуночка.....86
- Попік Н.І.** Цукровий діабет II типу та інсулінотерапія.....89
- Левченко В.А., Вакалюк І.П.** Стан адаптаційних резервів у дівчат з НЦД в умовах фізичного навантаження.....93

## ХІРУРГІЯ

**Ковальчук О.Л.** Диференційна діагностика холестатичної форми вірусних гепатитів і жовчнокам'яної хвороби, ускладненої обтураційною жовтяницею.....95

**Дрижак В.І.** Метастазування злоякісних пухлин та його регуляція.....98

## АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

**Таран О.А., Мазорчук Б.Ф.** Сучасні аспекти фармакопрофілактики післяопераційного спайкового процесу у жінок.....101

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Перепелиця М.П., Мисула І.Р.** Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адренергічного ушкодження печінки.....105

**Михальчук В.М., Дівоча В.П., Гоженко А.І.** Трипсиноподібна протеаза – маркер якості очищення вірусу грипу та протигрипозних вакцин.....108

**Д.В. Раскалей, О.М.Грабовий** Морфологічні особливості регенерації пошкодженого нерва, яка відбувається під впливом магнітолазерного опромінення.....111

**Шульгай А.Г., Кіцак Я.М.** Морфофункціональні особливості тонкої і товстої кишок при патології печінки та жовчних шляхів (огляд літератури)..... 114

**Лисенко С. А., Болюх Б.А., Пушкар М.С, Волков К.С.** Електронномікроскопічні зміни в судинах експериментальної пухлини Герена під впливом циклофосфаміду, тималіну, опромінення..... 117

---

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу "Вісник наукових досліджень" посилання на журнал обов'язкове.

Підписано до друку 12.04.2007. Формат 60 x 84/8.  
Друк офсетний. Гарнітура Pragmatica. Наклад 300. Зам. 45.  
Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки  
Тернопільського державного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського.  
Віддруковано у друкарні Тернопільського державного  
медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
Україна. 46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

## ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Чоп'як В.В., Вальчук І.В., Гайдучок І.Г., Садляк О.В., Качмарська М.О., Никитюк Г.П.  
ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНИЙ СИНДРОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА КЛІНІЦІ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНИЙ СИНДРОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА КЛІНІЦІ – У роботі представлені результати досліджень хворих з гіперімунокомплексним синдромом та експериментальним хронічним гіперімунокомплексним синдромом, у яких вивчали стан комплементарної активності сироватки крові та фагоцитарної активності нейтрофілів. Виявлені зміни вказують на порушення першої ланки імунологічного нагляду – зниження комплементарної та фагоцитарної активності за умов даної патології. Проведені експериментальні дослідження засвідчують перспективність використання корвітину як імуномодулятора при імунокомплексній патології.

ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНИЙ СИНДРОМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА КЛІНІЦІ – В роботі представлені результати дослідження больных с гипериммунокомплексным синдромом и экспериментальным хроническим гипериммунокомплексным синдромом, у которых изучали состояние комплементарной активности сыворотки крови и фагоцитарной активности нейтрофилов. Выявленные изменения подтверждают нарушение первого звена иммунного ответа – снижение комплементарной и фагоцитарной активности в условиях данной патологии. Экспериментальные исследования свидетельствуют о перспективе использования корвитина как иммуномодулятора при иммунокомплексной патологии.

HYPERIMMUNOCOMPLEX SYNDROME IN EXPERIMENT AND CLINICS – The work presents the results of investigations of patients with hyperimmunocomplex syndrome and experimental chronic hyperimmunocomplex syndrome. It has been studied complementary activity of blood serum and phagocytic activity of neutrophils. Established changes demonstrate the dysregulation of the first immunity link – decreased complementary and phagocytic activity at mentioned pathology. Experimental investigations demonstrate perspective using of corvitin as an immunomodulating drug in patients with hyperimmunocomplex syndrome.

**Ключові слова:** гіперімунокомплексний синдром, нейтрофіли, корвітин.

**Ключевые слова:** гипериммунокомплексный синдром, нейтрофили, корвитин.

**Key words:** hyperimmunocomplex syndrome, neutrophils, corvitin.

**ВСТУП** Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню ролі циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у патогенезі багатьох захворювань, і надалі залишається актуальним питанням механізмів розвитку імунокомплексного ушкодження тканин і органів [12, 13, 16, 21]. На сьогодні встановлено, що з стійким гіперімунокомплексним синдромом є автоімунні захворювання різних систем та органів, інфекційні хвороби бактеріальної, вірусної і паразитарної етіології, пухлини тощо [11, 13, 16, 17, 20, 21]. Захворювання, в патогенезі яких імунні комплекси (ІК) відіграють провідну роль, відносять до імунокомплексних, з якими часто доводиться працювати клінічним імунологам, ревматологам, ангіологам, терапевтам, кардіологам, нефрологам, онкологам.

У розвитку імунокомплексних захворювань велике значення має антигенне навантаження, фізико-хімічні параметри сформованих ІК, тривалість їх циркуляції, яка в основному залежить від стану системи комплементу та швидкості елімінації ІК. Патогенетичну роль ЦІК пов'язують із здатністю активувати систему комплементу та зв'язуватися з Fc-рецепторами, розташованими на мембранах різних клітин, що і визначає їх роль в розвитку запалення [11, 16, 17, 18]. Присутність Fc-рецепторів на поверхні ендотеліальних клітин є однією з причин відкладання ІК в стінці судин. Однак механізми, які призводять до депонування ЦІК, залишаються ще до кінця нез'ясованими [19].

Фіксація ІК на стінках судин ініціює серію каскадних реакцій, в які залучені адгезивні молекули, Fcγ-рецептори та комплемент, який, як виявилось, є кульмінативним в про-

цесах активації і міграції нейтрофілів при імунокомплексному процесі [18, 19]. Активовані нейтрофіли стають більш "агресивними" у відношенні до судинної стінки як мішені, яка містить імунокомплексні депозити. Унаслідок відкладання ІК у стінках судин виникають місцеві осередки хронічного запалення, які нерідко переходять у генералізований запальний процес [15, 17]. Пошкодження ендотелію судин за умов хронічної персистенції ЦІК опосередковане багатьма взаємозпов'язаними факторами, одним із яких є вільнорадикальні механізми [11, 13]. Індукторами таких процесів можуть бути як активні форми кисню, так і активні форми азоту, які не тільки індукують надходження фагоцитів у вогнище запалення, а й модулюють їх рецепторні властивості та впливають на процеси імунокомплексоутворення [15, 16, 21].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було визначення активності системи комплементу та стану функцій нейтрофілів, а саме їх захоплювальної здатності, окисно-відновних процесів та їх потенціалу в хворих з гіперімунокомплексним синдромом, та пошук методів корекції порушень викликаних гіперімунокомплексною патологією в експерименті на тваринах.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для дослідження використовували нейтрофіли і сироватку крові 90 хворих (чоловіків – 25, жінок – 65, середній вік хворих становив  $40,2 \pm 17,2$  року), із підтвердженням гіперімунокомплексним синдромом, які знаходились на тривалому моніторному спостереженні у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології.

У досліджуваної групи хворих проводили визначення рівня ЦІК [7], комплементарної активності сироватки крові [1], захоплювальної здатності нейтрофілів, а саме фагоцитарного показника [6] та оцінку функціональної активності за рівнем спонтанного і стимульованого НСТ-тесту [5].

Експериментальні дослідження виконані на статевозрілих білих щурах-самцях масою 200-250 г. У процесі дослідження тварин поділили на групи: перша – інтактні щури, які отримували плацебо і служили контролем; друга – тварини із змодельованим хронічним гіперімунокомплексним синдромом (ХГІС); третя – інтактні щури, які отримували корвітин; четверта – щури з ХГІС, які отримували корвітин.

Модель ХГІС створювали за допомогою класичної моделі С. Cochrane та D. Kofler у модифікації R. Williams та посилюють на праці попередніх досліджень Чоп'як В.В. [9, 10]. Розчин корвітину (виробництва ЗАТ НВЦ "Борщівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна) вводили внутрішньоочеревинно в дозі 40 мг/кг раз на добу впродовж 10 днів.

В експериментальних тварин проводили визначення вмісту "великих", "середніх", "малих" ЦІК [8], комплементарної активності сироватки крові [1]. Виділення нейтрофілів проводили на подвійному градієнті щільності фікол-верографіну [1]. Функціональну активність нейтрофілів визначали за показниками їх захоплювальної здатності – із підрахунком фагоцитарного показника (ФП) та фагоцитарного числа (ФЧ) [6], НСТ-тестом - спонтанним (НСТсп) і стимульованим мизозаном (НСТст) [5], активністю мієлопероксидази [11] та оцінкою показників протеазних ферментативних процесів - лізосомально-катионним тестом (ЛКТ) [5].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили із застосуванням статистичного пакета прикладних

програм Statistica 6.0 for Windows. Для оцінки вірогідності відмінностей вибірок використовували непараметричний метод за критерієм Wilcoxon.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** В результаті проведеного дослідження було встановлено, що найбільшу кількість хворих з гіперімунокомплексемією становить група хворих, у яких виявлено знижену комплементарну активність сироватки крові – 45,5%. Кількість хворих з гіперімунокомплексемією, у яких комплементарна активність була в межах норми, становила 28,9%, а з підвищеною комплементарною активністю сироватки крові – 25,6% (рис.1).

Оцінка захоплювальної здатності полінуклеарів у хворих з гіперімунокомплексним синдромом показала, що рівень гіперімунокомплексемії підтримується в більшості хворих, у яких встановлено знижену поглинаючу здатність нейтрофілів. Кількість хворих з гіперімунокомплексним синдромом, у яких був знижений фагоцитарний показник, становила 70%, група хворих з гіперімунокомплексемією, у яких захоплювальна здатність полінуклеарів знаходилась в межах норми, становила 30%, тоді як активація захоплювальної здатності нейтрофілів на тлі гіперімунокомплексного синдрому не спостерігалась в жодному випадку (рис.2).

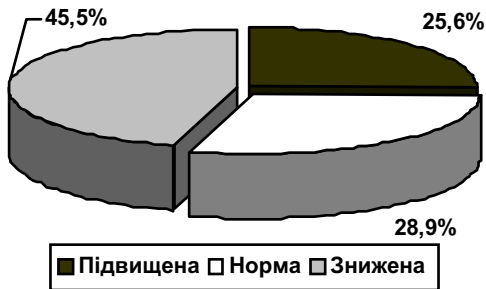


Рис.1. Оцінка комплементарної активності сироватки крові в хворих з гіперімунокомплексним синдромом.



Рис.2. Оцінка захоплювальної здатності нейтрофілів у хворих з гіперімунокомплексним синдромом.

При аналізі окисно-відновних процесів у нейтрофілах було встановлено, що показник спонтанного НСТ-тесту був підвищений у 26,7%, знаходився в межах норми в 44,4% і був знижений - в 28,9% (рис. 3). При оцінці показника стимульованого НСТ-тесту в хворих з гіперімунокомплексемією у 10% спостерігали підвищення окисно-відновних процесів, у 61,1% – показник знаходився в межах норми і в 28,9% спостерігалось зниження цього показника (рис. 3).

Отже, оцінка окисно-відновних властивостей нейтрофілів показала, що у більшості частини хворих з гіперімунокомплексним синдромом спостерігається порушення цих функцій, особливо спонтанної активності, з тенденцією до зниження як показників спонтанного, так і стимульованого НСТ-тесту.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у хворих з гіперімунокомплексемією існують сприятливі фактори для формування гіперімунокомплексного синдрому і підтримання автоімунного синдрому, що потребує корекції цих процесів. Нещодавні дослідження показали, що одним із препаратів, який діє на активність ферментів, що беруть участь у вільнорадикальних процесах, ферментів продукції оксиду азоту, є біофлавоноід – кверцетин [3,4]. Механізми дії кверцетину описані в низці робіт [2, 3, 4].

З цією метою проводили дослідження впливу корвітину на характер імунокомплексоутворення та активність нейтрофілів у експериментальних тварин. При проведенні досліджень було виявлено, що експериментальний гіперімунокомплексний синдром супроводжувався підвищенням рівня великих і середніх ЦІК на 129% ( $P < 0,01$ ) і на 87% ( $P < 0,01$ ) відповідно (табл.1) з одночасним зниженням на 15% ( $P < 0,05$ ) комплементарної активності сироватки крові (рис 4.), порівняно з групою інтактних тварин.

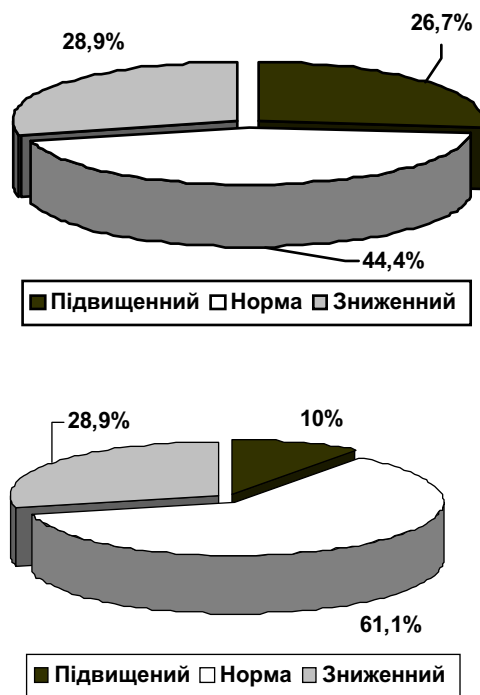


Рис. 3. Оцінка показників спонтанного (а) і стимульованого (б) НСТ-тестів у хворих з гіперімунокомплексним синдромом.

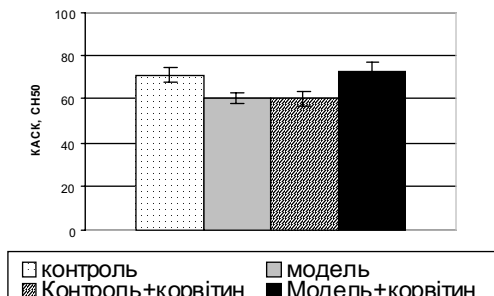


Рис.4. Комплементарна активність сироватки крові інтактних і дослідних тварин та при застосуванні у цих групах корвітину ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Заохлювальна здатність нейтрофілів була також зниженою (табл.2), про що свідчили зниження фагоцитарного показника через 20 і 120 хв інкубації з частинками латексу ((47,4±1,12)%, (51,8±1,44)%, P<0,01) та фагоцитарного числа ((2,37±0,06)% (P<0,05), (2,95±0,10)% (P<0,01)) порівняно з даними групи інтактних тварин. Однак при оцінці показників ферментативної активності нейтрофілів було виявлено, що за умов експериментального ХГІС окисно-відновні процеси в лізосомальному апараті полінуклеарів виявились посиленними, що маніфестувалося збільшенням кількості спонтанних диформазаанпозитивних нейтрофілів на 59 %, порівняно з групою інтактних тварин (P<0,01). Ці механізми ферментативної функції полінуклеарів не мали резервних можливостей, на що вказувала слабка стимуляція НСТ-тесту. Активність мієлопероксидази також зросла майже в 4 рази в (P<0,05) та зросли показники ЛКТ на 25% (P<0,05) порівняно з групою інтактних тварин.

Дослідження, проведені із застосуванням корвітину, показали, що під впливом цього препарату відбувається

вірогідне зниження рівня великих ЦІК на 43% (P<0,05) і на 43% зменшувалась концентрація середніх ЦІК (P<0,01), рівень малих ЦІК знижувався на 31% (P<0,01) порівняно з групою тварин із змодельованою ХГІС (табл. 1). Введення корвітину також супроводжувалося збільшенням комплементарної активності сироватки крові на 19% (P<0,05) (рис.4). Встановлено коригувальну дію корвітину і на функціональну активність нейтрофілів, що підтверджувалося підвищенням фагоцитарного показника через 20 хв інкубації на 28% (P<0,05) і на 34% (P<0,01) – через 120 хв та фагоцитарного числа – на 59% (P<0,01), а через 120 хв – на 41% (P<0,01) порівняно з групою експериментальних тварин (табл. 2). Введення корвітину супроводжувалося зниженням кількості диформазаанпозитивних клітин у спонтанному НСТ-тесті на 19% (P<0,05), зростанням резервної спроможності їх окисно-відновної функції у 1,5 рази (P<0,01), а також зниженням активності мієлопероксидази на 61% (P<0,05) та відновленням рівня катіонно-білкового тесту (табл.3).

**Таблиця 1. Вплив корвітину на показники рівня циркулювальних імунних комплексів у сироватці крові щурів за умов норми та хронічного гіперімунокомплексного синдрому (M±m, n=10)**

Показники	Групи тварин			
	Інтактні тварини	Дослідні тварини	Інтактні тварини, яким вводили корвітин	Дослідні тварини, яким вводили корвітин
ЦІК великі (од.опт.густ)	70,50±3,69	161,52±25,02*	54,0±2,45	92,3±4,06**
ЦІК середні од.опт.густ)	103,0±2,11	193,00±7,12*	93,5±2,11	110,10±3,36**
ЦІК малі (од.опт.густ)	161,50±5,00	200,00±6,06*	111,90±3,88	137,40±7,60**

**Таблиця 2. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові інтактних і дослідних тварин та за умов введення корвітину (M±m, n=10)**

Показники	Групи тварин			
	Інтактні тварини	Дослідні тварини	Інтактні тварини, яким вводили корвітин	Дослідні тварини, яким вводили корвітин
Заг. к-сть лейкоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	12,60±0,60	18,70±0,37*	13,18±0,88	16,21±0,39**
Нейтрофіли % 10 <sup>9</sup> /л	22,41±0,58 2,81±0,13	20,60±0,62* 3,85±0,12*	18,31±0,52 2,40±0,15	21,30±0,56 3,43±0,07**
ФП, %				
20 хв	69,9±1,13	47,4±1,12*	66,4±2,28	60,6±2,78**
120 хв	75,9± 1,55	51,8±1,44*	75,4±1,34	69,8±2,49**
ФЧ, ум.од				
20 хв	3,32±0,25	2,37±0,06*	3,66±0,13	3,77±0,13**
120 хв	3,97±0,16	2,95±0,10*	4,35±0,15	4,17±0,08**

**Таблиця 3. Показники функціональної активності нейтрофілів крові інтактних і дослідних тварин та за умов введення корвітину (M±m, n=10)**

Показники	Групи тварин			
	Інтактні тварини	Дослідні тварини	Інтактні тварини, яким вводили корвітин	Дослідні тварини, яким вводили корвітин
НСТсп, %	11,5±0,81	18,3±0,94*	1,9±0,70	14,9±0,98**
НСТст, %	16,0±0,53	15,7±0,99	18,6±0,93	25,1±1,36**
МПО, дЕ/мг білка	2,4±0,60	8,95±1,71*	2,45±0,56	3,51±0,62**
ЛКТ, %	64,5±3,93	80,7±4,66*	66,0±3,18	64,0±3,21**

Примітки: \* – вірогідність різниці досліджуваних показників інтактних та дослідних тварин з ХГІС;

\*\* – вірогідність різниці досліджуваних показників тварин з ХГІС та дослідних тварин, які отримували корвітин.

Таким чином, проведене дослідження показало, що у обстежених хворих гіперімунокомплексний синдром супроводжується послабленням захоплювальної активності полінуклеарів (70%) та порушенням комплементарної активності (71,1%). Гіпокомплементація є свідченням активного споживання компонентів комплексу, насамперед ЦІК, що, з одного боку, посилює прозапальну активність цих комп-

лексів, а з іншого – сприяє їх фагоцитозу. Гіперкомплементація може бути свідченням послаблення кліренсу ЦІК. Порушення функцій фагоцитарної активності при гіпер- та гіпокомплементації є найбільш несприятливим фактором при формуванні гіперімунокомплексного синдрому. Такі зміни свідчать про зниження першої ланки імунологічного нагляду, що є сприятливим тлом формування в подальшому іму-

нодефіцитного та автоімунного синдромів. В 55,6% виявлено порушення окисно-відновних процесів в нейтрофілах, що майже однаково проявлялось як зниженням, так і підвищенням їх активності. Ці дані можуть свідчити про виснаження або послаблення ферментативно-руйнівних процесів в полі-нуклеарах, що сприяє дефіциту протиінфекційного нагляду, або ж можуть бути наслідком викиду окисно-відновних ферментів у судинне русло, які здатні викликати та підтримувати стан гіперімунокомплексемії і формувати автоімунний синдром. З іншого боку, надмірна активація нейтрофілів може призвести до некомпенсованої генерації активних форм кисню з подальшим руйнуванням клітинних компонентів і може призводити до формування тяжких системних патологій, тому корекція нейтрофілозалежних процесів може бути перспективною в лікуванні гіперімунокомплексемії.

Дослідження, проведені на експериментальних тваринах із ХГІС, свідчать, що хронічний гіперімунокомплексний синдром в білих щурів супроводжувався зростанням ЦІК. Встановлено, що комплексоутворення за цих умов відбувається зі споживанням комплекменту та зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів. Застосування корвітину супроводжувалось вірогідним зниженням усіх видів ЦІК, особливо великих та середніх, нормалізацією активності системи комплекменту у дослідних групах тварин, які отримували корвітин.

Аналіз функцій нейтрофілів у експерименті показав, що розвиток ХГІС веде до стимуляції функцій нейтрофілів, які характеризувалися посиленням їх киснево-залежних та протеазозалежних ферментативних властивостей та стимуляцією окисно-відновних процесів, що, в свою чергу, супроводжується генерацією агресивними відносно клітин великої кількості супероксид-аніон радикала, пероксиду водню, гідроксильного радикала, синглетного кисню та інших реактивних форм кисню. Ці зміни функцій нейтрофілів характерні для запальних процесів і при цьому не здатні забезпечити достатньою мірою протиімунокомплексного нагляду в судинному руслі. Крім того, ферменти, виділені нейтрофілами, самі можуть стати автоантигенами, до яких утворюються антимієлопероксидазні та антипротеїназні-3 антитіла, і викликати додаткову дегрануляцію нейтрофілів із респіраторним "вибухом" [17]. Введення корвітину значною мірою стабілізувало ці процеси в клітинах. Отримані результати дають можливість рекомендувати корвітин при лікуванні хворих з гіперімунокомплексним синдромом.

**ВИСНОВКИ** 1. У обстежених хворих з стійким гіперімунокомплексним синдромом спостерігається послаблення захоплювальної здатності нейтрофілів (у 70%), порушення їх кілінгової (у 55,6% - спонтанного НСТ-тесту, у 38,9% - стимульованого НСТ-тесту) та комплементарної активності (у 71,1%), що є сприятливим фактором у його розвитку та формуванні.

2. Експериментальний гіперімунокомплексний синдром супроводжувався зниженням комплементарної активності та захоплювальної здатності нейтрофілів із одночасним посиленням їх ферментативних процесів.

3. Введення корвітину значною мірою стабілізує прояви гіперімунокомплексного синдрому, що дає можливість рекомендувати корвітин в клінічну практику для лікування хворих з гіперімунокомплексним синдромом.

#### Література

1. Иммунологические методы / Под ред. Фримеля Г.-М.: Медицина, 1987. – 472 с.
2. Караванская И.Л., Коваль Е.А. Влияние корвитина (парентеральной формы кверцетина) на функциональное состояние основных популяций лейкоцитов у больных с острым Q-инфарктом миокарда // Кардиология.-2001.-№2.-С.48-53
3. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина // Укр.мед.альманах.-1999.-Т.2, №4.-С.176-183.
4. Максютіна Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. та ін. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. реком. -Київ.-2000.- 13 с.
5. Нагоев Б.С., Шубич М.Ф. Значение теста восстановления нитросиногтетразолия для изучения функциональной активности нейтрофилов // Лаб. дело.-1981.-№6.-С.195-198.
6. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность. – М.: Медицинская книга, 2003.- 443 с.
7. Логинский В.Е., Фецил Т.Г., Захарчук Л.С. Количественное определение ЦИК у гематологических и онкологических больных // Лаб. дело.-1983.-№3.-С.16-19.
8. Осипов С.Г., Еремеев В.В., Руднев В.И. Методы определения иммунных комплексов // Лаб. дело.-1983.-№11.-С.3-7.
9. Чоп'як В.В. Системні васкуліти: імунозалежні механізми розвитку та принципи імунотерапії: Дис. ... докт. мед. наук.-Львів.-1998.- 32 с.
10. Cochrane C.G., Koffler D. Immune complexes in experimental animals and man // Advans immunol.-1973.-Vol.254.-P.603-613.
11. Fernandez N., Jancar S., Crespo S.M. Blood and endothelium in immune complex-mediated tissue injury // Trends Pharmacol. Sci. – 2004. – Vol. 25, № 10. – P. 512-517.
12. Jones S.L., Shaqrief Y., Chilcoat C.D. Signaling mechanism for equine neutrophil activation by immune complexes // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2001. – Vol. 82, № 1-2. – P. 87-100.
13. Jancar S., Crespo S.M. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm // Trends. Immunol. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 48-55.
14. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase-halide-hydrogen peroxide antibacterial system // J. Bacteriol. – 1968. – Vol. 95, № 11. – P. 2131-2138.
15. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe // J. Leuk. Biol. – 2005. –Vol. 77. – P. 1-28.
16. Nangaku M., Couser W.G. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury // Clin. Exp. Nephrol. – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 183-191.
17. Nishimura M., Ishikawa Y., Satake M. Activation of polymorphonuclear neutrophils by immune complex: possible involvement in development of transfusion-related acute lung injury // Trends Med. – 2004. – Vol. 14, № 5. –P. 359-367.
18. Ravetch V.J. A full complement receptors in immune complex diseases // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 1759-1761.
19. Stokol T., O'Donnell P., Xiao L., Knight S., Botto M. et al. C1q governs deposition of circulating immune complex and leukocyte Fcγ receptors mediate subsequent neutrophil recruitment // JEM. – 2004. – Vol. 200, № 7. –P. 835-836.
20. Stoute J.A., Odindo A.O., Owuor B. et al. Loss of red blood cell-complement regulatory proteins and increased levels of circulating immune complexes are associated with severe malaria anemia // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187 № 3. – P. 522-525.
21. Suzuki Y., Gomez-Guerrero C., Shirato I. et al. Pre-existing glomerular immune complexes induce polymorphonuclear cell recruitment though an Fcγ-receptor-dependent respiratory burst: potential role in the perpetuation of immune nephritis // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – № 6. – P. 3243-3253.



## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Чоповський І.М.

**ДИНАМІКА АДАПТИВНИХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЮНАКІВ В ПРОЦЕСІ ОЗДОРОВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАСОБАМИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ (ЗА ДАНИМИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ)**

Івано-Франківський державний медичний університет, Прикарпатський юридичний інститут

ДИНАМІКА АДАПТИВНИХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЮНАКІВ В ПРОЦЕСІ ОЗДОРОВЛЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАСОБАМИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ (ЗА ДАНИМИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ) – Проведено вивчення динаміки варіабельності ритму серця у 187 юнаків упродовж 3-річного періоду навчання. Серед виділених осіб з проявами нейроциркуляторної дистонії та здорових осіб проведено оздоровлення та лікування із застосуванням карбонату та АТФ-лонгу. Відмічені можливості метаболічної терапії у підвищенні адаптивних характеристик серцево-судинної системи.

ДИНАМІКА АДАПТИВНИХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЇ СИСТЕМИ У ЮНОШЕЙ В ПРОЦЕСІ ОЗДОРОВЛЕННЯ І ЛЕЧЕННЯ СРЕДСТВАМИ МЕТАБОЛІЧЕСКОЇ ТЕРАПІЇ (ПО ДАНИМ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМА СЕРДЦА) – Изучали динамику вариабельности ритма сердца у 187 юношей на протяжении 3 лет обучения. Среди выделенных лиц с проявлениями нейроциркуляторной дистонии и здоровых проведено оздоровление и лечение с применением карбоната и АТФ-лонга. Отмечены возможности метаболической терапии в повышении адаптивных характеристик сердечно-сосудистой системы.

DYNAMICS OF ADAPTIVE FEATURES OF CARDIAC SYSTEM AT YOUTHS IN THE PROCESS OF MAKING HEALTHY AND TREATMENT BY MEANS OF METABOLIC THERAPY (FROM DATA OF VARIATION RHYTHM OF HEART) – The study of dynamics of variation rhythm of heart is conducted in 187 youths during 3-year period of studies. Among the selected persons with the signs of vegetative disorder and healthy persons making healthy and treatment is conducted with application of carbonatum and ATF-long. Possibilities of metabolic therapy in the increase of adaptive features of the cardiac system have been marked.

**Ключові слова:** нейроциркуляторна дистонія, адаптація, варіабельність ритму серця, карбонат, АТФ-лонг.

**Ключевые слова:** нейроциркуляторная дистония, адаптация, вариабельность ритма сердца, карбонат, АТФ-лонг.

**Key words:** vegetative disorders, adaptation, heart rhythm variability, carbonatum, ATF-long.

**ВСТУП** Одним з важливих маркерів адаптивних можливостей серцево-судинної системи є стан регуляції ритму серця, що зумовлено впливом на серце вегетативної та симпатичної нервової системи. Активізація останньої, забезпечуючи адекватне регуляторне навантаження різних органів і систем, за умов дезадаптації, відіграє вирішальну роль у розвитку нейроциркуляторної дистонії. Відомо, що за умов фізичного навантаження зростає активність симпатичного відділу і знижується внесок парасимпатичного відділу нервової системи.

З іншого боку важлива роль належить метаболічному забезпеченню адаптивних процесів, зокрема зростає можливість широкого вжитку метаболічних середників як для підвищення адаптивних властивостей організму, так і з метою корекції вже існуючих проявів вегетативної дисфункції.

Метою роботи було вивчення показників варіабельності ритму серця у юнаків в процесі навчання під впливом карбонату і АТФ-лонгу.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Обстежено 187 юнаків-курсантів Прикарпатського юридичного інституту Національної академії внутрішніх справ віком (18,2±0,1) року. Всі обстежені були розподілені на 76 практично здорових і 61 осіб з клініко-функціональними ознаками нейроциркуляторної дистонії, відповідно до рекомендацій В.М.Коваленко і О.Г.Несукай.

Для характеристики варіабельності ритму серця проводили спектральний аналіз кардіоінтервалограм. Розрахо-

ували загальну потужність спектра за показником TP, потужність спектра на частоті менше 0,05 Гц (VLF), потужність спектра на частоті 0,05 - 0,15 Гц (LF), потужність спектра на частоті 0,15–0,4 Гц (HF) і співвідношення LF/HF.

У 18 здорових і 20 осіб з вегето-судинними розладами застосували оздоровлення та лікування із використанням карбонату; відповідно, по 20 хворих отримували АТФ-лонг, а 28 здорових і 21 хворий склали групи контролю. Карбонат застосовували по 1 таблетці двічі на день у здорових і тричі на день у випадках наявності ознак НЦД. АТФ-лонг, у відповідних групах, призначали по 10 мг тричі на день всередину у здорових, і в дозі 20 мг 3 рази на день у осіб з проявами НЦД. Курси лікування складали 1-1,5 місяців.

Всі результати підлягали комп'ютерній статистичній обробці.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналізуючи показники варіабельності серцевого ритму у підлітків, хворих на НЦД, встановлено, що загальна потужність (TP) була в межах (3980,1±130,0) мс<sup>2</sup> до лікування і зроста після лікування карбонатом до (4200,0±120,3) мс<sup>2</sup> (p<0,05) за умов одночасного збільшення потужності дуже низьких частот VLF з (1011,3±69,2) мс<sup>2</sup> до (1397,5±56,1) мс<sup>2</sup> (p<0,01). Характеризуючи низькочастотна компонента відмічено, що застосування карбонату показник LF мав тенденцію до збільшення (p>0,05). Співвідношення LF/HF після лікування карбонатом зріс з (1,02±0,04) од. до (1,17±0,02) (p<0,05). Таким чином, застосування карбонату мало позитивний вплив на показники варіабельності ритму серця у осіб з вегетативними розладами.

Аналогічного спрямування було лікування із застосування АТФ-лонгу. В процесі лікування хворих на нейроциркуляторну дистонію показник TP зріс з (3900,5±46,8) мс<sup>2</sup> до (3965,0±50,0) мс<sup>2</sup> (p<0,05), величина VLF склала до і після лікування відповідно (1413,0±54,3) мс<sup>2</sup> і (1512,0±44,0) мс<sup>2</sup> (p<0,01). За таких умов низькочастотна компонента спектра LF, складаючи до лікування (1119,0±82,0) мс<sup>2</sup>, після лікування АТФ-лонгом зроста до (1200,2±82,4) мс<sup>2</sup> (p<0,01).

Проведення курсу лікування АТФ-лонгом сприяло збільшенню потужність у спектрі високих частот: показник HF зріс з (938,0±34,1) мс<sup>2</sup> до (1100,5±43,1) мс<sup>2</sup> (p<0,05), а співвідношення LF/HF, складаючи до лікування (1,60±0,10) од., після лікування було на рівня (1,12±0,08) од. (p<0,01).

Менш значимою, як і слід було очікувати, була динаміка показників варіабельності ритму серця в процесі медикаментозного оздоровлення юнаків без ознак вегетативних дисфункцій. Однак у цих осіб застосування карбонату і АТФ-лонгу дозволило попередити становлення розладів вегетативної регуляції.

Спектральні показники ритму серця у цих групах хворих мала таку динаміку.

В процесі застосування карбонату загальна потужність (TP) у положенні лежачи мала тенденцію до зростання з (3890,2±54,2) мс<sup>2</sup> до (3945,0±60,1) мс<sup>2</sup> (p>0,05). Аналогічного спрямування, але достовірною була динаміка потужність в діапазоні дуже низьких частот (показник VLF збільшився з (1342,1±34,0) мс<sup>2</sup> до (1412,0±46,2) мс<sup>2</sup> (p<0,05). Тенденція до зменшення величини показника LF

з (1434,0±86,0) мс<sup>2</sup> до (1326,0±92,4) мс<sup>2</sup> (p>0,05) вказувала на деяке зменшення впливу симпатичної ланки вегетативної регуляції. Співвідношення LF/HF склало в процесі застосування кардонту, відповідно (1,25±0,06) од. і (1,16±0,08) од. (p>0,05).

За умов застосування АТФ-лонгу у юнаків без проявів вегетативних розладів констатовано помірне збільшення загальної потужності спектра зростання симпатичної ланки регуляції. Виявлено в діапазоні дуже низьких частот зростання показника VLF з (1427,6±57,3) мс<sup>2</sup> до (1576,2±48,9) мс<sup>2</sup> (p<0,05).

Таким чином, у юнаків в процесі навчання відмічається неоднозначна динаміка показників варіабельності ритму серця, яка залежить від адаптивних можливостей, а також від типу розвитку нейроциркуляторної дистонії. В цілому по групі хворих констатовано позитивний лікувальний вплив як карбонату, так і АТФ-лонгу.

Особливо слід відмітити позитивну сторону застосування засобів метаболічної терапії з метою медикаментозної профілактики виникнення вегетативних розладів, особливо в період зростаючих навантажень на організм. У такому випадку під впливом препаратів карбонат і АТФ-лонг досягнуто позитивного зміцнення вегетативної регуляції в сторону її парасимпатичної ланки в стримання надмірного симпатичного впливу, а, отже, і стійкості адаптивних процесів.

Відомо, що потужність в діапазоні дуже низьких частот є найбільшою у осіб з переважно кардіальним типом вегетативного дисбалансу, а співвідношення LF/HF характеризує переважання впливу на організм симпатичної або парасимпатичної частини нервової системи. Зокрема, при кардіальному типі має місце переважання впливу симпатичної ланки регуляції. Останній чинник є найбільш значимим при схильності до підвищення рівня артеріального тиску.

Важливою передумовою повноцінної підготовки майбутнього спеціаліста є забезпечення максимально можливої реалізації адаптивних можливостей серцево-судинної системи, що набуває особливого значення при проведенні навчання та фізичних тренувань. Зрушення адаптації сприяють розладам нейроендокринної регуляції і енергетичного забезпечення внутрішніх органів, змінам метаболізму, вуглеводного та білкового обміну, активації процесів перекисного окислення ліпідів, порушенням антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку клінічних проявів нейроциркуляторної дистонії. Застосування кардонату (1 т. двічі на день) у здорових осіб упродовж першого місяця навчання підвищує їх адаптацію до зростаючих навантажень, стримує зниження фізичної працездатності юнаків, попереджає

виникнення вегето-судинних розладів. Застосування кардонату упродовж 3 міс. супроводжується достовірним підвищенням фізичної працездатності. Позитивні ефекти кардонату, обумовлені широким спектром дії складових препарату, а АТФ-лонгу здатністю підвищувати енергетичні потреби тканин організму в умовах стресу і фізичних навантажень.

В оздоровчому і лікувальному процесі, а також для підвищення адаптивних можливостей серцево-судинної, дихальної, нервової та інших системи застосування засобів метаболічної терапії є доцільним як з лікувальною метою, так і як засоби медикаментозної профілактики виникнення вегетативних розладів та проявів нейроциркуляторної дистонії.

**ВИСНОВКИ** 1. Застосування засобів метаболічної терапії карбонату і АТФ-лонгу в процесі навчання дозволяє забезпечити адекватну реалізацію адаптивних механізмів, стримати дисбаланс симпатичної і парасимпатичної ланок і попередити виникнення вегетативних розладів.

2. В разі наявності ознак нейроциркуляторної дистонії застосування карбонату і АТФ-лонгу дає можливість зменшити прояви дистонії, забезпечивши створення оптимальних умов для стримання надмірної активації симпатичного внеску в регуляцію варіабельності ритму серця з одночасною нормалізацією парасимпатичних впливів.

Подальші дослідження стану вегетативної регуляції в процесі навчання сприятимуть розробці комплексної системи профілактичної і лікувальної медикаментозної тактики для підвищення адаптивних властивостей організму юнаків.

#### Література

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства - клиника, диагностика, лечение. - М.: Медицина, 1998. - 740с.
2. Коваленко В. М. В. М., Несукай О. Г. Некоронарогенные болезни сердца. - Киев: "Морион", 2001. - 479с.
3. Коркушко О.В., Долот І.В. Вікові зміни структурно-функціонального стану серця // Фізіол. журнал. - 2001. - Т.47, №1. - С.26-33.
4. Липкан В.П., Мхитарян Л.С., Кутняк В.П. АТФ-ЛОНГ - представитель нового класса кардиотропных препаратов // Ліки України. - 1999. - №9. - С.4-6.
5. Лушак А.Р. Диагностика психофізичної підготовки курсантів закладів освіти МВС України. - Івано-Франківськ: ТОВ "Поліскан", 2001. - 78 с.
6. Мачерет Е. Л., Мурашко Н. К., Писарук А.А. Методы диагностики вегетативной дисфункции // Український медичний часопис. - 2000. - №2. - С.89-94.
7. Свищенко Е.П., Лысенко Г.И. Клиническая характеристика кардоната у больных гипертонической болезнью // Український медичний часопис. - 2003. - №3 (35). - С.31-34.

Процюк Т.Л., Гунас І.В.

## ПРОГНОСТИЧНІ ТА КОНСТАТУЮЧІ КРИТЕРІЇ ВИНИКНЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У МІСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

Науково-дослідний центр Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

ПРОГНОСТИЧНІ ТА КОНСТАТУЮЧІ КРИТЕРІЇ ВИНИКНЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У МІСТІ – Проведено дослідження антропометричних показників, соматотипу та дерматогліфіки у дітей віком від 7 до 12 років, які проживають на території Подільського регіону, хворих на бронхіальну астму. Отримані дані порівняні з аналогічними показниками здорових дітей відповідного віку, статі та місця проживання. Встановлено, що соматотип та дерматогліфіка є специфічними гено- та фенотипічними маркерами схильності до розвитку бронхіальної астми. Дослідження цих конституційних ознак дозволяє прогнозувати схильність до розвитку астми у конкретної дитини з метою проведення цілеспрямованої профілактики.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И КОНСТАТИРУЮЩИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ГОРОДСКИХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕВО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА – Проведен анализ антропометрических показателей, соматотипа и дерматоглифики у детей 7-12 лет, проживающих на территории Подольского региона, больных бронхиальной астмой. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями здоровых детей, идентичных по возрасту, полу и месту проживания. В результате исследования было установлено, что соматотип и дерматоглифика являются специфическими гено- и фенотипическими маркерами склонности к развитию бронхиальной астмы. Эти конституциональные признаки позволяют прогнозировать склонность к развитию астмы у конкретного ребенка с целью проведения целенаправленной профилактики.

PROGNOSTIC AND ASCERTAINING CRITERIA OF BRONCHIAL ASTHMA DEVELOPMENT AT URBAN JUNIOR SCHOOL CHILDREN – The analysis of anthropometric parameters, somatotype and dermatoglyphics at children with bronchial asthma aged from 7 to 12 years who live on the territory of Podilsk region. The received data were compared to similar parameters of healthy children of the same age, sex and a place of residing. As a result of research it has been established, that somatotype and dermatoglyphics are specific genetic and phenotype markers of predilection to development of bronchial asthma. These constitutional signs allow to prognosticate predilection to development of asthma at particular child with the aim of carrying out purposeful prophylaxis.

**Ключові слова:** школярі, бронхіальна астма, дерматогліфіка, соматотип.

**Ключевые слова:** городские школьники, бронхиальная астма, дерматоглифика, соматотип.

**Key words:** city schoolboys, bronchial asthma, dermatoglyphics, somatotyp.

**ВСТУП** Бронхіальна астма – захворювання, яке починається у дитячому або підлітковому віці та часто продовжується у зрілому віці і стає причиною інвалідності, а іноді й смерті. Протягом останніх трьох десятиліть медична статистика констатує неухильне зростання алергічних захворювань. До них належить і бронхіальна астма. На алергічні захворювання хворіє близько 20-40% популяції [Чучалін А.Г., 1998; Фещенко Ю.І., 1999], в тому числі майже третина населення України [Москаленко В.Ф., Яшина Л.О., 2002]. Серед хворих на бронхіальну астму – 15% дітей.

Астма – це хвороба, яка дорого коштує як державі, так і хворому. Це стосується не лише витрат на медикаменти, але й вартості госпіталізації, виклику швидкої допомоги, звернення до лікаря амбулаторії. Важко оцінити моральний збиток від бронхіальної астми, який значно порушує якість життя хворого. Висока частота даної патології, неефективність заходів ранньої діагностики та прогнозування цього захворювання доводить необхідність пошуку нових методів прогнозування та профілактики захворювання. За співвідношенням ролі середовищних і спадкових факторів в патогенезі бронхіальної астми відносять до групи захворювань, етіологічним фактором для якої є навколишнє середовище, а на частоту виникнення і важкість перебігу суттєвий вплив має спадковість, що підтверджує її мультифакторіальну природу та необхідність вивчення при цій хворобі конституціональних особливостей організму [Москаленко В.Ф., Яшина Л.О., 2002; Пухлик Б.М., 2006].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Однак, незважаючи на значну кількість публікацій у цьому напрямку, питання зв'язку особливостей конституції людини із розвитком астми залишаються практично не вивченими як в Україні, так і в усьому світі. Конституція – сукупність біохронологічних та реактивних особливостей організму, розглядається як сукупність генетичних маркерів. Структура конституції така, що окрема її ознака здатна відображати загальні для даного типу конституції стани реактивності та ростових процесів [Никитюк і соавт., 1998]. Об'єднання проблем конституції та генетичних маркерів, що спостерігаються на сучасному етапі, та погляди на конституцію як на систему маркерів пов'язані значною мірою виявленням генетичних факторів схильності до розвитку мультифакторіальних захворювань [Никитюк і соавт., 1998]. Доведено, що гени взаємодіють з факторами навколишнього середовища (так званий багатфакторний полігенний механізм), що, в свою чергу, обумовлює не тільки атопічну конституцію, але й розвиток різних патологічних станів [Ballesta, 1998]. Отримання максимально повної інформації про зв'язок різних конституційних ознак як прогностичних (100 % генетично детермінованих – антигени крові, ознаки дерматогліфіки тощо, в основі затосування яких лежить висока спадкова обумовленість, незмінність з віком, значна індивідуальна і територіальна мінливість), так і констатуючих (на які, крім спадковості, впливають фактори середовища – антропомет-

ричні показники, соматотип, компонентний склад маси тіла, тощо) з виникненням мультифакторіальних захворювань є одним із підходів для реалізації феногенетичного аналізу [Никитюк і соавт., 1998]. Тому, практичний інтерес може представляти розгляд етіології та патогенезу бронхіальної астми у рамках теорії «хвороб схильності», в основі яких лежить сумарний ефект як спадкової схильності, так і факторів зовнішнього середовища.

Мета дослідження: виявити конкретні механізми реалізації генетичної інформації, визначити об'єктивні ознаки схильності – специфічні гено- і фенотипічні маркери схильності до бронхіальної астми у дітей шкільного віку Подільського регіону України.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведено обстеження 210 дітей: хлопчиків – 118 та 92 дівчаток віком від 7 до 12 років, що мешкали на території Подільського регіону. Здорові міські хлопчики – 52 дитини та дівчатка – 39, хворі на бронхіальну астму хлопчики – 66 дітей та дівчаток – 53 відповідно. Всередині групи для проведення порівнянь між здоровими та хворими дітьми, діти були поділені за статтю та місцем проживання. За віком діти були поділені згідно із класифікацією Бунака [Никитюк, Чтецов 1990], яка найчастіше застосовується при антропологічних дослідженнях. Для вивчення соматотипу хворих на бронхіальну астму дітей використовували методіку, запропоновану J.Carter і V.Heath [1969], яка дозволяє фізіологічно оцінювати особливості будови тіла індивідуума.

Соматотип визначається оцінкою трьох компонентів будови тіла, які характеризують індивідуальні варіанти будови тіла людини. Перший компонент – ендоморфний (F), який характеризує ступінь розвитку жирової маси; другий – мезоморфний (M), який визначає відносний розвіток м'язів і кісткових елементів досліджуваного; третій компонент – ектоморфний (L), який характеризує відносно подовження тіла людини і є зв'язаним між ендоморфною та мезоморфною характеристикою будови тіла. Компоненти соматотипу вираховували на основі даних антропометричного обстеження, яке включало вимірювання довжини і маси тіла, обхватних розмірів плеча та гомілки, товщини шкірно-жирових складок на плечі, під лопаткою, на боці і гомілці, діаметрів епіфізів плеча та стегна. Всі виміри виконували на правій половині тіла.

Аналіз дерматогліфіки проводили у відповідності з меморандумом по дерматогліфічній номенклатурі [Pensog, 1967], за такими параметрами: тип візерунка, частота візерунка, загальний гребеневий рахунок, гребеневий рахунок на кожному пальці лівої та правої кисті, закінчення головних долонних ліній, визначали долонні трирадіуси a,b,c,d та відстань між ними, осьові трирадіуси t та значення кутів atd, atb, atc.

При проведенні аналізу отриманих даних встановлено суттєві відмінності антропометричних показників.

Так, вага здорових міських хлопчиків склала 40,83±11,26 кг, дівчаток – 34,27±7,23 кг, тоді як у хворих на бронхіальну астму міських дітей цей показник становив: хлопчиків – 34,51±10,48 кг, дівчаток – 29,73±6,75 кг. Маса тіла хворих на бронхіальну астму міських хлопчиків (p<0,01) і дівчаток (p<0,001) достовірно менша за масу тіла здорових однолітків (p<0,05).

Величина обхвату гомілки у здорових міських хлопчиків склала 19,85±1,70 см, дівчаток – 19,07±1,46 см. У хворих на бронхіальну астму цей показник був достовірно вищим у міських хлопчиків – 21,28±2,78 см. У міських дівчаток не встановлено достовірної різниці цього показника між здоровими та хворими на астму дітьми. Величина обхвату у верхній третині передпліччя здорових міських дітей складала: серед хлопчиків – 20,46 ± 2,21 см., дівчаток – 19,28 ± 2,27 см. Хворі на бронхіальну астму міські діти мали достовірно нижчі показники. Ве-

личина обхвату передпліччя у міських хлопчиків та дівчаток склала  $19,44 \pm 2,14$  см, і  $17,85 \pm 1,34$  см, ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Встановлено достовірне збільшення товщини шкірно-жирової складки на задній та передній поверхнях плеча, на грудях та животі і на боці у хворих на бронхіальну астму хлопчиків або дівчаток, порівняно із здоровими однолітками. Статистично значиме збільшення товщини шкірно-жирової складки встановлено на стегні і під лопаткою у хворих на бронхіальну астму хлопчиків, порівняно із здоровими дітьми. Не виявлено статистично значимої різниці величини товщини шкірно-жирової складки на гомілці у хворих на бронхіальну астму хлопчиків або дівчаток, порівняно із здоровими дітьми

Встановлено достовірне зменшення діаметрів епіфізів плеча, гомілки та стегна у міських хлопчиків, порівняно із здоровими дітьми. Так, діаметр епіфіза плеча у хворих міських хлопчиків склав  $5,34 \pm 0,84$  см, у здорових –  $5,56 \pm 0,84$  см, ( $p < 0,05$ ). Діаметр епіфіза стегна хворих на бронхіальну астму міських хлопчиків становив  $6,48 \pm 1,24$  см, тоді як у здорових –  $6,70 \pm 1,29$  см, ( $p < 0,05$ ), та діаметр епіфіза гомілки –  $5,05 \pm 0,71$  см, проти  $5,13 \pm 0,74$  см, відповідно ( $p < 0,05$ ). Не встановлено достовірної різниці цих показників серед міських дівчаток порівняно із здоровими дітьми. На основі антропометричних показників були враховані ектоморфний, мезоморфний та ендоморфний компоненти соматотипу. Встановлено достовірне збільшення ендоморфного компонента соматотипу у хворих на бронхіальну астму міських хлопчиків або дівчаток порівняно з групами здорових дітей. Показники ендоморфного компонента у хворих на бронхіальну астму хлопчиків становили  $1,33 \pm 0,52$  порівняно із здоровими однолітками, у яких цей показник становив  $0,73 \pm 0,19$  ( $p < 0,001$ ), серед хворих на бронхіальну астму дівчаток –  $1,13 \pm 0,79$  і  $0,80 \pm 0,29$  ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Аналіз розподілу типу пальцевих візерунків на 10 пальцях правої і лівої кисті показав, що на кінцевих фалангах пальців обстежених дітей різної статі досліджуваних груп найчастіше зустрічаються прості візерунки (A, L<sup>u</sup>) на лівій кисті, а більш складні (W, ЦК) – на правій. Рідко зустрічався у здорових хлопчиків та дівчаток візерунок у вигляді радіальної петлі, тоді як у хворих дітей обох статей радіальна петля зовсім не зустрічалася.

При аналізі показників гребеневого рахунку пальців правої і лівої кисті у хворих на бронхіальну астму дітей, які проживають на території Подільського регіону, встановлено, що найбільш часті відмінності гребеневого рахунку зустрічаються у хворих міських дівчаток, на I і IV пальцях правої кисті та на IV і V пальцях лівої кисті; у хворих міських хлопчиків – на I пальці правої кисті порівняно із здоровими дітьми. Необхідно відмітити, що у хлопчиків і дівчаток найбільш виражені відмінності між групами хворих і здорових дітей спостерігались при аналізі якісних показників пальцевої дерматогліфіки (причому у хворих хлопчиків найбільше привертає увагу часте збільшення відсотка, з яким зустрічаються петлі (69,7%) та зменшується частота, з якою зустрічаються завитки (32,1%), дуги (42,8%)). Крім того, у міських хлопчиків і дівчаток різного віку, хворих на бронхіальну астму, встановлено достовірне збільшення частоти, з якою зустрічаються центральні кишені (59,3%) та латеральні кишенькові петлі (62,5%), порівняно із здоровими дітьми відповідних груп ( $p < 0,001$ ). У дівчаток як на правій, так і на лівій кисті встановлено достовірне зменшення лише частоти, з якою зустрічаються завитки (28,3%), порівняно із здоровими дівчатками ( $p < 0,01$ ). Встановлено статистично значиме збільшення величини кута atd на правій і лівій долонях у хлопчиків та у дівчаток, хворих на астму, порівняно із здоровими дітьми різної статі. Дані наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1. Показники долонної дерматогліфіки правої і лівої кисті удітей молодшого шкільного віку різної статі з бронхіальною астмою (M±σ)**

Показник	Стать	Здорові діти	Хворі на БА діти	p <sub>1-3</sub>
R – ATD (град.)	X	39,8±2,62	43,13±5,13	<0,001
	Д	40,05±1,93	43,45±5,50	<0,001
L – ATD (град.)	X	40,09±1,44	43,80±5,38	<0,001
	Д	40,17±2,55	43,28±5,83	<0,01
R – STD (град.)	X	14,55±2,25	15,69±2,82	<0,05
	Д	14,33±2,21	15,81±3,89	<0,01
L – STD (град.)	X	15,26±1,76	16,48±2,89	<0,05
	Д	14,97±2,25	16,17±3,36	=0,068
R – ATB (град.)	X	15,50±1,70	17,42±2,20	<0,001
	Д	15,92±1,79	17,13±2,70	<0,01
L – ATB (град.)	X	16,19±1,52	17,34±2,38	<0,01
	Д	15,79±1,60	16,67±3,20	<0,01
R – BTC (град.)	X	9,44±2,05	9,93±2,37	>0,05
	Д	10,07±1,81	10,88±2,95	>0,05
L – BTC (град.)	X	8,94±1,91	9,90±2,39	<0,05
	Д	9,74±1,72	10,49±2,83	>0,05
R – DAT (град.)	X	52,48±4,14	59,04±6,39	<0,001
	Д	54,38±3,43	61,11±7,46	<0,001
L – DAT (град.)	X	54,90±2,41	58,34±6,47	<0,001
	Д	54,15±2,99	60,81±7,33	<0,001
R – AB (абс.од.)	X	33,88±3,19	41,33±5,21	<0,001
	Д	34,92±5,13	40,70±8,21	<0,001
L – AB (абс.од.)	X	38,23±3,19	42,13±5,16	<0,001
	Д	37,46±5,41	40,79±7,18	<0,001
R – BC (абс.од.)	X	20,94±3,16	26,19±5,71	<0,001
	Д	22,48±3,45	27,54±6,58	<0,001
L – BC (абс.од.)	X	21,55±2,98	25,90±4,97	<0,001
	Д	22,94±3,71	28,0±7,35	<0,001

Примітка: R – права кисть; L – ліва кисть; ATD – величина кута atd; ATB – величина кута atb; ATC – величина кута atc; AB – відстань між пальцевими трирадіусами a і b; BC – відстань між пальцевими трирадіусами b і c; CD – відстань між пальцевими трирадіусами c і d.

Крім того, встановлено збільшення величини кута  $\sigma_{td}$  на правій долоні у хворих на астму хлопчиків і дівчаток. На лівій долоні встановлено збільшення величини кута  $\sigma_{td}$  у хворих міських хлопчиків та тенденція до збільшення показника у хворих міських ( $p=0,068$ ) дівчаток, порівняно із здоровими дітьми. Встановлено збільшення величини кута  $\sigma_{at}$  на правій і лівій долонях та міжпальцевого гребеневого рахунку  $a-b$  на правій і лівій долонях як між групами здорових і хворих на астму як міських хлопчиків, так і дівчаток.

Встановлено статистично значиме збільшення величини кута  $\sigma_{tb}$  на правій і лівій долонях у міських хлопчиків або дівчаток, хворих на бронхіальну астму, порівняно із здоровими дітьми. На лівій долоні встановлено достовірне збільшення величини кута  $\sigma_{ts}$  у хворих міських хлопчиків, порівняно із здоровими дітьми. Встановлено достовірне збільшення міжпальцевого гребеневого рахунку  $b-c$  на лівій та на правій долонях у міських хлопчиків та дівчаток, хворих на бронхіальну астму, порівняно із здоровими дітьми.

**ВИСНОВКИ** Проведене дослідження виявило суттєві конституційні відмінності здорових дітей та хворих на бронхіальну астму. Прогностичні (дерматогліфіка) та констатуючі (антропометричні показники, соматотип) конституційні ознаки є специфічними гено – та фенотиповими маркерами схильності до розвитку бронхіальної астми у дітей. Виз-

начені прогностичні та констатуючі критерії можуть бути використані з метою виявлення схильності до розвитку бронхіальної астми у кожної конкретної дитини для проведення її цілеспрямованої специфічної профілактики.

#### Література

1. Актуальные проблемы пульмонологии / Под ред. А.Г. Чучалина – М.: “Универсум Паблишинг”, 2000. 420 с.
2. Бунак В.В. Антропометрия. – М.: Наркомпрос РСФСР, 1941. – 384 с.
3. Москаленко В.Ф., Яшина Л.О. Стан і перспективи алергологічної служби в Україні // Астма і алергія. – 2002. – № 1 – С. 5-8.
4. Никитюк Б.А., Мороз В.М., Никитюк Д.Б. Теория и практика интегративной антропологии. Очерки. – Киев – Винница: Здоров'я, 1998. – 303с.
5. Никитюк Б.А., Чтецов В.П. Морфология человека. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 320 с.
6. Пухлик Б.М. Актуальні проблеми алергології в Україні. // Клінічна імунологія, Алергологія, Інфектологія. – 2006. – № 1(01). – С. 10-12.
7. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Игнатъева В.И. Диагностика и лечение больных аллергическим ринитом, сочетающимся с бронхальной астмой // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1999. – № 3 (додаток). – С. 217-227.
8. Хит Б.Х., Картер Д.Л. Современные методы соматотипирования. – Ч.2. Вopr. антропол., 1969. – Вып. 33. – С. 60-79.
9. Ballesta F. Genetics and allergy // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 1998. – Vol. 26, № 3. – P. 83-86.
10. Matiegka J. The testing of physical efficiency // Am. J. Phys. Anthropol. – 1921. – V. 4. – P. 223-230.

Нагірний Я.П.

## ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ З ТРАВМАТИЧНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ МЕТОДОМ ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ З ТРАВМАТИЧНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ МЕТОДОМ ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ – Вивчено гормональний статус в динаміці у 30 хворих з травматичними переломами нижньої щелепи методом дискримінантного аналізу. Результати дослідження свідчать про різний питомий внесок в дисбаланс функціонування системи окремих параметрів гормонального спектра на етапах формування кісткової мозолі. Виявлені зміни необхідно враховувати при плануванні медикаментозної терапії у таких хворих.

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ МЕТОДОМ ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛИЗА – Изучено гормональный статус в динамике у 30 больных с переломами нижней челюсти методом дискримінантного анализа. Результаты исследования свидетельствуют о различном удельном вкладе в дисбаланс функционирования системы отдельных параметров гормонального спектра на этапах формирования костной мозоли. Выявленные изменения необходимо учитывать при планировании медикаментозной терапии у таких больных.

ESTIMATION OF HORMONAL STATUS AT PATIENTS WITH TRAUMATIC FRACTURES OF LOWER JAW BY METHOD OF DISCRIMINATION ANALYSIS – Hormonal status has been studied in dynamics at 30 patients with traumatic fractures of lower jaw by the method of discrimination analysis. Research results testify to a different specific contribution into disbalance of functioning of the system of separate parameters of hormonal spectrum on the stages of callus formation. The revealed changes must be taken into account at planning of medicinal therapy at such patients.

**Ключові слова:** травматичні переломи нижньої щелепи, гормональний статус, оцінка, дискримінантний аналіз.

**Ключевые слова:** травматические переломы нижней челюсти, гормональный статус, оценка, дискримінантний аналіз.

**Key words:** traumatic breaks of lower jaw, hormonal status, estimation, discrimination analysis.

**ВСТУП** Стан ендокринної системи значною мірою детермінує характер перебігу репаративних процесів у кістковій тканині [5].

З літературних джерел відомо про різноспрямований вплив гормонів на процеси відновлення пошкодженої кісткової тканини. Глюкокортикоїди сповільнюють утворення кісткової тканини [4]. Дія соматотропного гормону проявляється стимуляцією процесів репаративного остеогенезу [3], парат-гормон, за сучасними уявленнями, має дозозалежний ефект: при невисоких концентраціях стимулює анаболітичні процеси, разом з тим, великі дози призводять до інтенсифікації катаболічних процесів у кістковій тканині [7].

У літературі знайдено поодинокі роботи, присвячені вивченню гормонального статусу у хворих при травматичних пошкодженнях нижньої щелепи [1, 6].

Враховуючи, що дія гормонів на кісткову тканину – тонко збалансований процес, і зміни концентрації одного з них тягнуть за собою ланцюгову реакцію, що приводить до змін в стані цілої системи, аналіз гормонального спектра таких хворих доцільно проводити методом дискримінантного аналізу, який дає можливість проводити цілісну оцінку явища, що вивчається. Досліджень такого плану в літературі нами не знайдено, тому метою роботи було вивчення динаміки змін ендокринної системи у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи за рівнем кортизолу, паратгормону, соматотропного гормону методом дискримінантного аналізу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для спостереження відібрано 30 осіб чоловічої статі з травматичними переломами нижньої щелепи (ТПНЩ) віком від 18 до 53 років, у яких загоєння кісткових ран перебігало без ускладнень. Односторонні переломи виявлено у 18 хворих, двосторонні – у 12. При госпіталізації хворі обстежувались за стандартною схемою: збирання анамнезу, оцінка загального та місцевого статусу, рентгенологічне та лабораторне обстеження. Лікування проводилось шляхом іммобілізації кісткових фраг-

ментів назубними шинами, медикаментозна терапія включала антибіотик (переважно лінкоміцин), анальгетики, десенсибілізуючі засоби, вітамінотерапію. Кров для дослідження брали при госпіталізації (1 група), на 7-й (2 група) і 14-й (3 група) дні перебування хворих у стаціонарі. Вміст гормонів визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи "ХЕМА" FK 212 версії 12.2001.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб аналогічного віку.

Методом вирішення поставленого завдання було обрано дискримінантний аналіз, який дає можливість провести комбіновану узагальнюючу оцінку наявності або відсутності суттєвої різниці в явищах, що вивчаються – сукупностях (гормональний статус) за величиною декількох ознак (рівні паратгормону, кортизолу, соматотропного гормону). Розмежування сукупностей проводиться шляхом складання рівняння роздільної функції (Y), при цьому кожна із спостережуваних ознак отримує кількісну оцінку, яка залежить від її величини [2].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Отримане рівняння роздільної функції при зіставленні результатів контрольної і першої групи хворих з ТПНЦ виглядає так:

$$Y = 0,4549 \cdot x_1 + 0,00053 \cdot x_2 - 0,272 \cdot x_3$$

Примітка: тут і в наступних рівняннях рівень гормонів (нмоль/л) в сироватці крові:  $x_1$  – кортизолу,  $x_2$  – паратгормону,  $x_3$  – соматотропного гормону.

Оцінка його свідчить про різну величину питомого внеску вмісту окремих гормонів в дисбаланс функціонування системи, яке виникає у відповідь на травматичне пошкодження (негативний знак числового виразу у рівнянні роздільної функції до уваги не береться). Найбільш вагомим є порушення рівня кортизолу порівняно з рівнем паратгормону і соматотропного гормонів.

Графічне зображення результатів дослідження представлено на рисунку 1.

Параметри показників більшості хворих досліджуваної першої групи і осіб контрольної групи ідентичні, про що свідчить збіг кривих розподілу. Особливістю є незначний зсув кривої розподілу хворих з ТПНЦ вліво в сторону менших величин, що свідчить про наявність групи хворих, у яких показники гормонального спектра знаходяться на нижній межі норми. Виявлені зміни достовірні, що підтверджують результати дисперсного аналізу (табл. 1), оскільки  $F > F_{табл.}$  при рівні ймовірності 0,99.

Рівняння роздільної функції показників гормонального спектра контрольної і порівнюваної другої досліджуваної групи такі:

$$Y = 0,00268 \cdot x_1 - 1,3002 \cdot x_2 + 0,25959 \cdot x_3$$

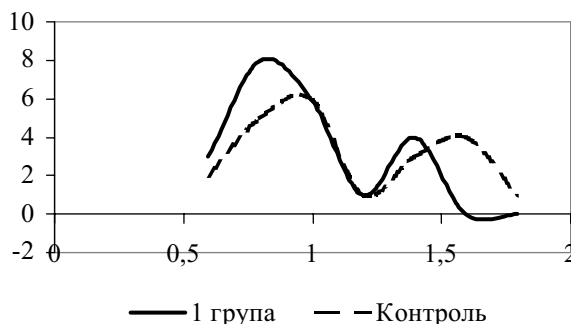


Рис. 1. Графічне зображення результатів дискримінантного аналізу: по осі абсцис – інтервали, ординат – частоти.

**Таблиця 1. Результати дисперсного аналізу**

Варіація	Сума квадратичних відхилень	k	Дисперсія	Фрозр.	Fтабл. P=0,99	Оцінка
Міжгрупова	0,291012	3	0,097004			
Внутрішньогрупова	0,16265	40	0,00407	23,8556	4,31	Різниця суттєва

Порівняно з першою досліджуваною групою в характері функціонування гормональної системи пройшли зміни, які свідчать про зменшення питомого внеску в порушення гормонального спектра стресового гормону кортизолу.

Графічне відтворення кривих розподілу порівнюваних груп представлено на рисунку 2.

З наведених даних видно, що характер розподілу майже не змінився, що свідчить про відсутність змін у функціонуванні системи.

Достовірність результатів підтверджено методом факторного аналізу (табл. 2),  $F_{розр.} > F_{табл.}$  при рівні ймовірності 0,99.

Рівняння роздільної функції отримано в результаті зіставлення контрольної і 3 групи обстежуваних хворих таке:

$$Y = 0,004564 \cdot x_1 - 0,3705 \cdot x_2 + 0,25788 \cdot x_3$$

Аналіз його свідчить про зниження питомого внеску в порушення гормонального статусу вмісту стресового гормону кортизолу. Вміст паратгормону, навпаки, різко підвищився, концентрація соматотропного гормону майже не змінилась.

Графічне зображення отриманих результатів представлено на рисунку 3.

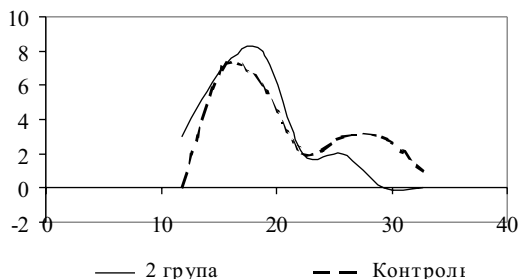


Рис. 2. Графічне зображення результатів дискримінантного аналізу: по осі абсцис – інтервали, ординат – частоти.

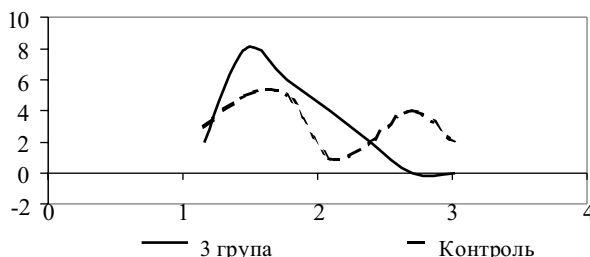


Рис. 3. Графічне зображення результатів дискримінантного аналізу: по осі абсцис – інтервали, ординат – частоти.

Таблиця 2. Результати дисперсного аналізу

Варіація	Сума квадратичних відхилень	k	Дисперсія	Фрозр.	ґтабл. P=0,99	Оцінка
Міжгрупова	169,7981	3	56,59936			
Внутрішньогрупова	3,928892	40	0,098222	576,2375	4,31	Різниця суттєва

Графічне зображення отриманих результатів свідчить про стабілізацію в роботі гормональної системи, яке підтверджується збігом кривих розподілу на осі абсцис. Однак серед обстежених контрольної групи велика кількість хворих,

які мають параметри показників на нижній межі норми і незначна кількість хворих з показниками на верхній межі.

Достовірність результатів підтверджена методом дисперсного аналізу (табл. 3), Фрозр.>ґтабл.

Таблиця 3. Результат дисперсного аналізу

Варіація	Сума квадратичних відхилень	k	Дисперсія	Фрозр.	ґтабл. P=0,99	Оцінка
Міжгрупова	0,917506	3	0,305835			
Внутрішньогрупова	0,28881	40	0,00722	42,3584	4,31	Різниця достовірна

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих з травматичними переломами нижньої щелепи виявлено дисбаланс в роботі гормональної системи, який в перші 10 днів перебування в стаціонарі обумовлений значною мірою зміною концентрації кортизолу, в подальшому – зміною рівня паратгормону.

2. Рівень соматотропного гормону залишається стабільним за весь період дослідження.

3. Виявлені закономірності змін гормонального спектра необхідно враховувати при плануванні медикаментозної терапії у такої категорії хворих.

Перспективою подальших досліджень у даному напрямку є вивчення ефективності гормональної корекції процесів репаративного остеогенезу у такої категорії хворих.

**Література**

1. Артошкевич А.С., Шерстюк Т.В. Гормональный профиль крови у больных с переломами нижней челюсти // Здоровоохранение Белоруси. – 1996. – № 1. – С. 25-27.

2. Глинский В.В., Ионин В.Г. Статистический анализ: Учебное пособие. – 2-е изд. – Москва: Филін, 1998. – 264 с.

3. Машенко І.С., Горб І.В. Роль гормональних змін у розвитку остеопорозу альвеолярної кістки у хворих на генералізований пародонтит // Вісник стоматології. – 2001. – № 2. – С. 19-20.

4. Мазуров В.І., Зоткін Е.Г., Шемеровская Т.Г., і др. Особенности развития стероидного остеопороза у больных ревматоидным артритом о возможности его профилактики активными метаболитами витамина Д // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 28-31.

5. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова В.Л., Орленко В.Л. Эндокринный остеопороз // Проблемы остеологии. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 65-78.

6. Саидбеков О.С. Динамика уровней кальцитонина и паратиреоидного гормона в крови у больных острым и хроническим адаптивным остеомиелитом нижней челюсти // Стоматология. – 1991. – № 3. – С. 30-31.

7. Eriksen E.F., Colward D.S., Mosekilde L. Drug Therapy. Formation-Stimulating Regimens / Ed. B.L. Riggs, L.G. Melton III // Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management. – Lippincott-Rave. – New-York, 1995. – 524 p.

Курченко А.І.

**ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ІL-16 КРОВІ У ХВОРИХ НА ІGE-ЗАЛЕЖНУ ТА ІGE-НЕЗАЛЕЖНУ ФОРМИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ІL-16 КРОВІ У ХВОРИХ НА Іge-ЗАЛЕЖНУ ТА Іge-НЕЗАЛЕЖНУ ФОРМИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ – Атопічний дерматит (АД) є хронічним рецидивуючим захворюванням шкіри, яке характеризується свербіжем і екзематозним ураженням шкіри, часто асоціюється з еозінофілією і підвищеною продукцією ІgE. Наше дослідження повністю підтвердило значне збільшення концентрації ІL-16 в крові в гострому періоді захворювання. Підвищення рівня ІL-16 спостерігалось у хворих Іge-залежною формою АД з високим вмістом у крові загального ІgE. Рівень концентрації ІL-16 в сироватці крові може слугувати для Іge-залежної форми АД додатковим показником стадійності загального процесу.

ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ІL-16 КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА Іge-ЗАВИСИМУЮ І Іge-НЕЗАВИСИМУЮ ФОРМУ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ – Атопический дерматит (АД) является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, которое характеризуется зудом и экзематозным поражением кожи, часто

ассоциируется с еозинофилией и повышенной продукцией ІgE. Наше исследование полностью подтвердило значительное увеличение концентрации ІL-16 в крови в остром периоде заболевания. Повышение уровня ІL-16 наблюдалось у больных Іge-зависимой формой АД с высоким содержанием в крови общего ІgE. Уровень концентрации ІL-16 в сыворотке крови может служить для Іge-зависимой формы АД дополнительным показателем стадийности воспалительного процесса.

RESEARCH OF ІL-16 LEVEL IN PATIENTS WITH Іge-DEPENDENT AND Іge-INDEPENDENT FORMS OF ACUTE AND CHRONIC ATOPIC DERMATITIS – Atopic dermatitis is a chronic relapsing skin disorder characterized by pruritic and eczematous skin lesions, often associated with increased ІgE production and eosinophilia. In this study we demonstrated that serum levels of ІL-16 in patients with both Іge-dependent and Іge-independent forms of АД and were elevated with respect to normals and that, in Іge-dependent form. Circulating ІL-16 is significantly related to the presence of high ІgE level and described as a serological marker of disease activity.

**Ключові слова:** atopічний дерматит, імуноглобулін Е, інтерлейкін 16.  
**Ключевые слова:** atopический дерматит, иммуноглобулин Е, интерлейкин 16.

**Key words:** atopic dermatitis, immunoglobulin E, interleukin 16.

**ВСТУП** Атопічний дерматит (АД) є хронічним рецидивуючим захворюванням шкіри, яке характеризується свербінням та екзематозним ураженням шкіри, часто асоційоване з еозинофілією та підвищеною продукцією IgE [7]. Сучасна номенклатура пропонує використовувати замість поняття atopічний дерматит термін синдром atopічної екеми дерматиту (AEDS), який ділить це захворювання на IgE-залежну та IgE-незалежну форми [5]. Незважаючи на те, що патогенез atopічного дерматиту до кінця невивчений, але не викликає сумніву, що імунологічні зміни відіграють центральну роль в його формуванні. Відомо, що перебіг АД пов'язаний з періодами загострення та ремісії. Доведено, що при загостренні захворювання в ураженій шкірі хворих АД превалюють CD4+ Т-лімфоцити 2 типу, які здатні синтезувати IL-4 та IL-13 [2]. Хронічна стадія захворювання характеризується макрофагальною та еозинофільною інфільтрацією, асоційованою з продукцією CD4+ Т-лімфоцитами 1-го типу IL-12 та IFN- $\gamma$  [8]. Добре відомо, що міграція специфічних Т-лімфоцитів, макрофагів та еозинофілів з периферичної крові в шкіру хворих АД здійснюється в основному під дією специфічних хемокінових рецепторів. Хемокіни представляють собою білки, які відіграють безумовно центральну роль в клітинній міграції [1]. Однак функціями регуляції клітинної міграції можуть володіти й деякі цитокіни. Раніше повідомлялось, що IL-16 володіє унікальними здатностями вербувати CD4+ Т-лімфоцити, моноцити та еозинофіли з крові в осередки шкірного запалення [3].

Крім своїх хемотаксичних властивостей, IL-16 здатен індукувати появу рецептора до IL-2 і активувати Т-лімфоцити. Роль IL-16 в патогенезі астми, аутоімунних захворювань та ВІЛ-інфекції була описана в закордонних оглядах [6]. Однак роль IL-16 в патогенезі різних форм АД залишається невідомою.

Метою нашої роботи є дослідження рівнів сироваткового IL-16 у хворих IgE-залежною та IgE-незалежною формою АД при хронічному та гострому перебігу захворювання для можливості використання результатів в подальшій диференціальній діагностиці різних форм АД.

Під нашим спостереженням перебувало 130 дорослих пацієнтів з клінічними проявами АД у віці від 18 до 55 років. Хворі були розбиті на 4 групи залежно від форми АД та клінічної стадії процесу. До перших двох груп увійшли пацієнти з гострою (33 хворих) та хронічною (34 хворих) стадією IgE-залежної форми АД, діагноз яких відповідав критеріям, запропонованим Hanifin & Rajka. Всі пацієнти вказували на прояви atopічних захворювань у родичів в анамнезі і відмічали високі рівні концентрації загального IgE в сироватці крові.

Третю та четверту групу відповідно склали пацієнти з гострою (32 хворих) та хронічною (31 хворих) стадією IgE-незалежної форми АД, діагноз яких також відповідав критеріям, запропонованим Hanifin & Rajka, але не мали ані atopічного анамнезу, ані підвищеного рівня загального сироваткового IgE. Тяжкість захворювання на АД оцінювали за бальною шкалою SCORAD, розробленою Європейською оперативною групою по atopічному дерматиту (1991)[4].

Рівень загального IgE визначався за допомогою імуноферментного методу. Тестування базується на використанні твердого ферментзв'язаного імуносорбента (ELISA). Лунки планшет були вкриті специфічними антитілами проти загального IgE. Після інкубації з кон'югатом ферменту та пероксидазою хрому, утворюється комплекс, в якому IgE зв'язується із стінками лунок. Кількість зв'язаної пероксидази пропорційна концентрації IgE в сироватці. Після додаван-

ня субстрату та хромогену інтенсивність забарвлення пропорційна рівню IgE.

Для визначення рівня загального IgE в сироватці крові був використаний імуноферментний тест «UBI MAGIWEL» (США). Для аналізу вносили в мікролунки по 10 мкл стандартних розчинів, проб сироваток або контрольних розчинів. Додавали по 100 мкл так званого «0» стандарту. Інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі, після чого видаляли інкубаційну суміш та 5 разів промивали лунки водою. Потім вносили 100 мкл ферментного кон'югату в кожну лунку та знов інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі. Промивали лунки 5 разів водою. Після цього вносили послідовно по 100 мкл розчину А (буферний розчин) та В (тетраметилбензидин) в кожну лунку. Інкубували 10 хвилин при кімнатній температурі, для зупинення реакції додавали по 50 мкл 1N сірчаної кислоти та визначали оптичну щільність розчинів при довжині хвилі 450 нанометрів на апараті «STAT-FAX-303 PLUS».

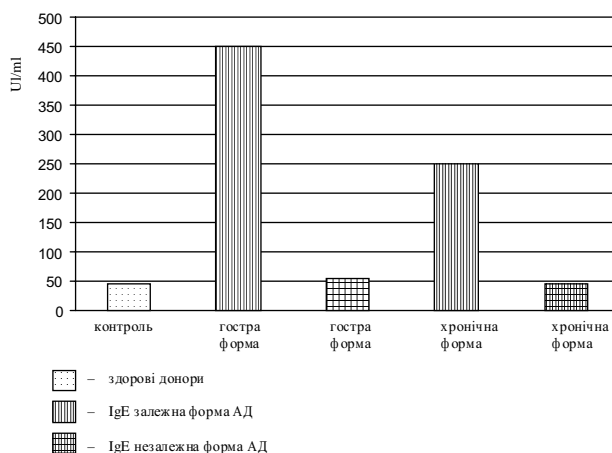
Рівень сироваткового цитокіну IL-16 теж визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Для визначення концентрації цитокіну використовували комерційний набір, тест-систему та методику розроблену фірмою «DIACLONE», Франція. Одержані кількісні результати статистично оброблялися стандартною комп'ютерною програмою Microsoft Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Підвищення рівня загального IgE у сироватці спостерігалось у всіх без винятку пацієнтів з IgE-залежною формою АД. Гостра стадія захворювання характеризувалась у таких пацієнтів підвищенням рівня загального IgE до максимальних показників ( $451,1 \pm 2,1$  UI/ml) при  $P < 0,05$  порівняно з показниками в контрольній групі ( $48,3 \pm 1,5$  UI/ml) (малюнок 1).

Як показано на малюнку 1, хронічна стадія у хворих на IgE-залежну форму АД також характеризувалась значним підвищенням середнього рівня сироваткового загального IgE ( $252,1 \pm 4,5$  UI/ml) ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками в контрольній групі, однак рівень показників у таких хворих був дещо нищий за показники в групі хворих в стадії загострення шкірного процесу.

Оскільки рівень загального IgE у сироватці, на думку багатьох авторів, є одним з найважливіших критеріїв діагностики та диференціальної діагностики різних клінічних форм АД, нами було проведено вимір вмісту даного імуноглобуліну у хворих на IgE-незалежну форму в гострій та хронічній стадії захворювання. Слід зауважити, що достовірного підвищення середнього рівня загального IgE при

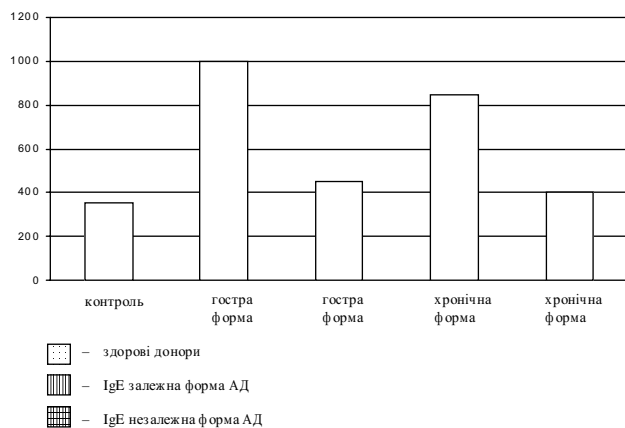


Мал. 1. Рівень загального IgE у пацієнтів IgE-залежною та IgE-незалежною формами АД в гострій та хронічній стадії захворювання.



загостренні ( $53,5 \pm 2,5$  UI/ml) ( $p < 0,05$  порівняно з контролем) та хронічній стадії ( $49,1 \pm 1,2$  UI/ml) ( $p < 0,05$  порівняно з контролем) у хворих з IgE- незалежною формою АД у нашому дослідженні не спостерігалось.

Найбільш виражені відмінності між IgE-залежною та IgE-незалежною формами АД виявилися при вивченні рівня IL-16 в сироватці крові (мал. 2).



Мал. 2. Рівень IL-16 в сироватці крові хворих на IgE-залежну та IgE-незалежну форми АД в гострій та хронічній стадії захворювання.

Як видно з малюнка 2, максимальний рівень IL-16 ( $991,6 \pm 6,7$  pg/ml), порівняно з контролем ( $352,5 \pm 6,7$  pg/ml) ( $p < 0,05$ ), припадав на період загострення IgE-залежного варіанту АД. Рівень цитокіну був стабільно високим ( $861,5 \pm 1,7$  pg/ml) й у хворих з хронічним варіантом перебігу цієї форми АД порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що концентрація сироваткового IL-16 у хворих на IgE-незалежну форму була також вищою за норму. Проте в даному клінічному варіанті АД не спостерігалось достовірної різниці між показниками IL-16 в гострій стадії ( $452,8 \pm 3,3$  pg/ml) та при хронічному перебігу захворювання ( $398,7 \pm 5,3$  pg/ml).

Атопічний дерматит – хронічне запальне захворювання шкіри, на яке впливає безліч імунологічних порушень, які пов'язані з інфільтрацією шкіри лімфоцитами, макрофагами, еозинофілами та здатністю цих клітин посилювати запальний процес шкіри за рахунок синтезу та вивільнення різних цитокінів. Раніше було повідомлено, що розвиток АД пов'язаний з етапністю розвитку запалення в шкірі від гострого запалення до хронізації процесу. Гостре запалення характеризується перевагою синтезу Th2 цитокінів, зокрема IL-4 та IL-13, а хронічне запалення шкіри пов'язане з синтезом IFN- $\gamma$  та перевагою Th1 типу імунної відповіді [2].

Фазність запального процесу в шкірі залежить також від величини інфільтрації ураженої шкіри CD4+ T-лімфоцитами, CD14+ моноцитами-макрофагами та еозинофілами. Як було повідомлено раніше, величини інфільтрації шкіри цими клітинами досягає максимуму в гострий період захворювання [10]. Разом з відомими хемокінами і молекулами клітинної адгезії, IL-16 був описаний як основний цитокінін здатний сприяти рекрутуванню з кров'яного руслу та активації CD4+T-лімфоцитів у вогнищі запалення при бронхіальній астмі і деяких аутоімунних захворюваннях [9]. Він

здатний продукуватися імунокомпетентними клітинами, такими як CD4+, CD8+ T-лімфоцитами, еозинофілами і дендритними клітинами як конституціонально, так і під дією різних стимулів, таких як гістамін, антигени, мітогени, цитокіни та компоненти комплементу [3].

Епітеліальна експресія IL-16 вважається головною характерною ознакою загострення алергічного варіанту бронхіальної астми, а його поява в бронхоальвеолярному лаважі свідчить про початок інфільтрації бронхів CD4+T-лімфоцитами і еозинофілами [6]. Це спостереження може припускати провідну роль IL-16 в специфічному рекрутуванні CD4+T-лімфоцитів в уражену шкіру у хворих на АД та становленні запальної реакції у ділянці ураження.

Наше дослідження повністю підтвердило значне збільшення концентрації цього цитокіну в крові в гострому періоді захворювання. Особливо це спостерігалось у хворих IgE-залежною формою АД з високим вмістом у крові загального IgE. Відносно низькі показники концентрації IL-16 у хворих на IgE-незалежну форму можна пояснити ймовірною участю інших відомих факторів клітинної міграції в рекрутуванні імунокомпетентних клітин в шкіру та потребує подальшого вивчення. Однак безперечним є той факт, що рівень концентрації IL-16 в сироватці крові може бути для IgE-залежної форми АД додатковим показником стабільності запального процесу.

### ВИСНОВКИ

1. Значне підвищення рівня загального IgE у сироватці спостерігалось у всіх пацієнтів з IgE- залежною формою АД. Гостра стадія захворювання характеризувалася у таких пацієнтів підвищенням рівня IL-16 до максимальних показників та збігалася з максимальним рівнем загального IgE.

2. Концентрація сироваткового IL-16 у хворих на IgE-незалежну форму була також вищою за норму. Проте в даному клінічному варіанті АД не спостерігалось достовірної різниці між показниками IL-16 в гострій стадії і хронічному перебігу захворювання.

### Література

1. Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic // *Nature*. – 1998. – 392. – P. 565-568.
2. Brewe M., Bruijnzeel-Koomen C.A., Schopf E. et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis // *Immunol. Today*. – 1998. – 19. – P. 359-361.
3. Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M. Interleukin-16 // *J. Leukoc. Biol.* – 2000. – 67. – P. 757-766.
4. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index // *Dermatology*. – 1993. – 186. – P. 23-31.
5. Johansson S.G.O., O'B Hourihane J., Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. – 2001. – 56. – P. 813-824.
6. Laberge S., Pinsonneault S., Varga E.M. et al. Increased expression of IL-16 immunoreactivity in bronchial mucosa after segmental allergen challenge in patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – 106. – P. 293-301.
7. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – 105. – P. 860-876.
8. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – 44. – P. S1-S12.
9. Taha R.A., Laberge S., Hamid Q., Olivenstein R. Increased expression of the chemoattractant cytokines eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, and interleukin-16 in induced sputum in asthmatic patients // *Chest*. – 2001. – 120. – P. 595-601.
10. Vestergaard C., Bang K., Gesser B., Yoneyama H., Matsushima K., Larsen C.G. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CD4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – 115. – P. 640-646.

**Локай Б.А., Гнатів В.В., Барболюк І.П., Куйбіда О.І.**  
**ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ З ОТРУЄННЯМ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,  
 Тернопільська обласна комунальна клінічна лікарня**

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ З ОТРУЄННЯМ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ – Наведено результати біохімічного аналізу крові хворих з отруєнням блідою поганкою. Отримані дані можуть бути використовувати для оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу в клініці для розробки терапевтичних підходів з метою підвищення ефективності лікування.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С ОТРАВЛЕНИЕМ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ – Приведены результаты биохимического анализа крови больных с отравлением бледной поганкой. Полученные данные могут использоваться для оценки степени тяжести патологического процесса в клинике для разработки терапевтических подходов с целью повышения эффективности лечения.

EVALUATION OF THE DEGREE OF PATHOLOGICAL PROCESS SEVERITY IN PATIENTS WITH AMANITA PHALLOIDES INTOXICATION – The article contains the results of biochemical analysis of the blood of patients with amanita phalloides intoxication. Received data can be used for evaluation of the degree of pathological process severity in clinics for development of therapeutic approaches with the purpose of the rising the effect of treatment.

**Ключові слова:** бліда поганка, отруєння, біохімія, прогноз.

**Ключевые слова:** бледная поганка, отравление, биохимия, прогноз.

**Key words:** amanita phalloides, intoxication, biochemistry, prognosis.

**ВСТУП** Гострі отруєння шапинковими токсичними грибами є серйозною медичною та екологічною проблемою. В останні роки реєструється значний ріст отруєнь токсичними грибами. В 2003 році зареєстровано більше тисячі випадків, у тому числі 285 дітей, в 2004 році – 1003 (157 дітей), померло відповідно 118 і 93 хворих. Залежно від клінічних проявів отруєнь, зумовлених системно-органною тропністю грибних токсинів, отруйні гриби поділено на 3 групи: 1) гастроентеротропні; 2) нейротропні; 3) гепатонейротропні. Захворювання в усіх випадках розпочинається гастроентероколітом, а попередній діагноз ґрунтується на тривалості латентного періоду, який у 1-2-й групах не перевищує 3 год з часу вживання грибів, у 3-й групі – від п'яти год до доби і більше. Слід зауважити, що короткий латентний період (1-4 год) може бути зумовлений наявністю у грибній страві, крім блідої поганки, грибів з гастроентеротропним і нейротропним механізмом дії. Найбільш тяжкий клінічний перебіг отруєння з розвитком токсичного ураження печінки, нирок і вираженого екзотоксикозу спричиняє бліда поганка з летальністю до 20-90 % [2, 6, 8, 9].

У токсикогенній фазі отруєння велике діагностичне і прогностичне значення мають біохімічні показники крові хворих, які можуть бути використані при оцінці ступеня тяжкості патологічного процесу і сприяти своєчасному застосуванню засобів детоксикаційної, патогенетичної та симптоматичної терапії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 107 хворих з отруєнням блідою поганкою (62 жінки і 45 чоловіків, середній вік –  $40 \pm 1,4$  року). Визначення у крові показників білірубину, АлАТ, протромбіну, фібриногену, сечовини, креатиніну та  $\alpha$ -амілази проводили уніфікованими методами [4].

Цифрові результати досліджень оброблені статистично з використанням програм "Microsoft Excel" та "Statistica for Windows, Release 5.0".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Хоча клінічно виражені ознаки ураження отрутою блідої поганки (БП) печінки і нирок спостерігаються на 2-3 добу захворювання, але при лабораторних дослідженнях завжди виявляються ті чи інші порушення їх структури і функцій уже в перший день хвороби. Відомо, що уже через 2 год після підшкірного введення щурам  $S^{35}$ -фаллоїдину (одного

з 15 токсинів отрути БП) у печінці щурів акумулюється 57,2 % [10]. За даними [3], через 18 год від початку хвороби розвивається гостра печінкова недостатність з геморагічним синдромом. У крові зростає рівень білірубину, аміаку, активність АлАТ, зменшується кількість протромбіну [1].

Біохімічні зміни у крові хворих значною мірою залежать від тяжкості перебігу захворювання. За клінічними ознаками і біохімічними показниками крові (активністю АлАТ і рівнем білірубину) всі випадки отруєння були поділені на чотири групи: легка форма, середньотяжка, тяжка і дуже тяжка. Лімітуючим фактором у випадках захворювання зі сприятливим наслідком була активність АлАТ, а у випадках, які закінчилися смертю, – рівень білірубину [5, 7].

Відмічено чітку залежність середнього показника загального білірубину від тяжкості захворювання: при легкому перебігу збільшення в 1,8 раза, середньотяжкому – в 4,1, тяжкому – в 6,2 і дуже тяжкому – у 23,1 раза. Порівняно з легкою формою, активність АлАТ зросла відповідно у 1,3, 2,9 і 2,2 раза. Співвідношення загальний білірубін/АлАТ при легкому, середньотяжкому і тяжкому перебігу захворювання не відрізнялося від показників контролю, при дуже тяжкому перевищувало останній у 3 рази (табл. 1).

Протромбін сироватки крові був суттєво нижчим меж норми. Середні показники протромбіну також значно відрізнялися собою залежно від тяжкості перебігу, і різниця між величинами була суттєвою: між легкою формою і тяжкою –  $p < 0,02$ , легкою, середньотяжкою і тяжкою порівняно з дуже тяжкою –  $p < 0,001$ . Вміст сечовини в сироватці крові хворих з тяжким перебігом отруєння перевищував показники хворих з легкою формою у 1,5, з дуже тяжкою – у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). Активність  $\alpha$ -амілази сироватки крові, порівняно з легкою формою отруєння, яка не перевищувала показники контролю в міру зростання тяжкості захворювання, збільшувалася.

**ВИСНОВКИ** 1. Токсини блідої поганки порушують функції печінки, нирок і меншою мірою підшлункової залози. Виразність функціональної недостатності перебуває в прямій залежності від тяжкості перебігу отруєння. 2. Прогноз захворювання залежить від співвідношення: рівень загального білірубину/активність АлАТ. При його значенні до 60 прогнозують сприятливий перебіг захворювання, а при 60 і більше – дуже тяжкий.

**Література**

1. Алгоритм интенсивной терапии при отравлении грибами / О.Ю. Красовский, Ю.П. Головная, В.Е. Чернов и др. // Клин. медицина. – 1990. – 68, № 12. – С. 82-84.
2. Бойчук Б.Р. Отруєння грибами. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1997. – 200 с.
3. Горячева Т.А., Слива В.Т., Линник В.А., Мусченко Л.В., Ковырев В.Н. Корректирующая и интенсивная терапия отравлений бледной поганкой у детей // Тез. докл. V респ. съезда анестезиологов-реаниматологов (Ворошиловград 13-15 сент. 1988 г.). – Ворошиловград, 1988. – С. 196-197.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Лузиков Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – 432 с.
6. Острая почечная недостаточность / П.С. Серняк, А.Ф. Возианов, Н.В. Коваленко, Л.В. Логвиненко. – К.: Здоров'я, 1988. – 144 с.
7. Уніфікована клініко-статистична класифікація хвороб органів травлення // Методичні рекомендації / Ю.О. Філіпов, Я.С. Березницький, Н.М. Береза та ін. – Дніпропетровськ, 1998. – 40 с.
8. Amanita phalloides, a potentially lethal mushroom: its clinical presentation and therapeutic options / E.H. Serne, A.W. Toorians, J.A. Gietema et al. // Neth. J. Med. – 1996. – V. 49, N 1. – P. 19-23.

Таблиця 1. Біохімічні показники крові в гострому періоді отруєння бідою поганкою (M ± m)

Показник	Контроль (n=6), межі норми	Перебіг захворювання			
		легкий (n=35)	середньо-тяжкий (n=36)	тяжкий (n=13)	дуже тяжкий (n=23)
Білірубін загальний	11,34 ± 1,28 мкмоль/л	19,76 ± 1,30 <sup>+</sup>	45,88 ± 4,51 <sup>xx</sup>	69,22 ± 6,41 <sup>xx</sup>	257,29 ± 89,00 <sup>x</sup>
АлАТ	0,54 ± 0,08 ммоль/(год·л)	1,05 ± 0,10 <sup>+</sup>	2,38 ± 0,13 <sup>xx</sup>	4,31 ± 0,24 <sup>xx</sup>	4,13 ± 0,36 <sup>x</sup>
Відношення біліру-бін/АлАТ	20,6	18,8 <sup>+</sup>	19,3 <sup>+</sup>	16,1 <sup>+</sup>	62,3 <sup>x</sup>
Протромбін	95 – 105 %	88,6 ± 1,5 <sup>+</sup>	84,1 ± 2,0 <sup>+</sup>	79,4 ± 2,8 <sup>xx</sup>	43,8 ± 4,6 <sup>x</sup>
Фібриноген	2 – 3,5 г/л	4,0 ± 0,2 <sup>+</sup>	4,6 ± 0,3 <sup>+</sup>	4,8 ± 0,3 <sup>+</sup>	2,9 ± 0,3 <sup>x</sup>
Білок	65 – 85 г/л	73,8 ± 1,5 <sup>+</sup>	71,2 ± 1,1 <sup>+</sup>	71,3 ± 2,3 <sup>+</sup>	58,1 ± 1,8 <sup>x</sup>
Сечовина	2,50 – 8,32 ммоль/л	6,9 ± 0,4 <sup>+</sup>	7,7 ± 0,4 <sup>+</sup>	10,2 ± 0,8 <sup>xx</sup>	14,5 ± 1,6 <sup>x</sup>
Креатинін	44 – 115 мкмоль/л	103,4 ± 14,2 <sup>+</sup>	124,6 ± 12,7 <sup>+</sup>	140,5 ± 19,3 <sup>+</sup>	258,6 ± 35,2 <sup>x</sup>
Амілаза	16 – 30 г/(год·л)	16,8 ± 2,1 <sup>+</sup>	46,6 ± 9,5 <sup>x</sup>	47,0 ± 11,6 <sup>x</sup>	51,6 ± 9,8 <sup>x</sup>

Примітка. <sup>x</sup> – зміни достовірні щодо показників при легкій формі; <sup>+</sup> – щодо дуже тяжкої форми отруєння.

9. Poisoning by *Amanita phalloides* ("deathcap") mushrooms in the Australian Capital Territory / G.M. Trim, H. Lepp, M.J. Hall et al. // Med. J. Aust. – 1999. – V. 171, N 5. – P. 247-249.

10. Studien über den Mechanismus der Giftwirkung des Phalloidiens mit radioaktiv markierten Giftstoffen / D. Rehbinder, G. Löffler, O. Wieland, T. Wieland // Z. Physiol. Chem. – 1963. – Bd 331. – S. 132-142.

Лобода В.Ф., Вербова Л.І.

### АНОМАЛІЇ ЖОВЧНОГО МІХУРА В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**АНОМАЛІЇ ЖОВЧНОГО МІХУРА В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА** – Стаття присвячена рідкісним аномаліям розвитку жовчного міхура у дітей, зокрема подвоєнню у чотирирічній та агенезії жовчного міхура у семирічних дівчат. Показано статистику вказаних аномалій, їх перебіг, клінічну картину, діагностику. Звертається увага на успішне консервативне лікування.

**ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА** – стаття посвящена редким порокам развития желчного пузыря у детей. Это удвоение желчного пузыря у четырехлетней и агенезия желчного пузыря у семилетних девочек. Показано статистику указанных аномалий, их течение, клиническую картину, диагностику. Обращается внимание на успешное консервативное лечение.

**ANOMALIES OF GALLBLADDER DEVELOPMENT IN PEDIATRIST'S PRACTICE** – The article is dedicated to rare anomalies of gallbladder development in children, particularly, doubling of gallbladder in four-year-old girl and ahenesia in seven-year-old girl. The statistics of the pointed anomalies, their course, clinical picture and diagnostics are shown. The attention is payed to successful conservative treatment.

**Ключові слова:** аномалія розвитку, подвоєння жовчного міхура, агенезія жовчного міхура.

**Ключевые слова:** пороки развития, удвоение желчного пузыря, агенезия желчного пузыря.

**Key words:** anomaly of development, doubling of gallbladder, ahenesia.

**ВСТУП** Сьогодні людство страждає від глобального поширення мутагенів, які так чи інакше впливають на організм людини. Більшість аномалій жовчного міхура носить вроджений характер і є результатом порушення ембріогенезу на 4-8-му тижні внутрішньоутробного розвитку під впливом тератогенних чинників.

Серед вроджених вад розвитку жовчного міхура – його подвоєння та агенезія, зустрічаються дуже рідко, так, наприклад, додатковий жовчний міхур з частотою 1:4000 дітей.

Виявлено, що вказані аномалії найчастіше виявляються у дівчат. Вони поступають в гастроентерологічне відділення з проявами дискінезій та холангітів і найчастіше лише при ультразвуковому дослідженні виявляється аномалія

розвитку. В таких випадках важлива вчасна діагностика та правильний вибір лікування.

Мета даного дослідження – вивчити причини і частоту виникнення аномалій жовчного міхура, зокрема подвоєння та агенезія жовчного міхура у дітей.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В Тернопільській обласній державній клінічній лікарні (ТОДКЛ) виявлено два випадки аномалій жовчного міхура за останні 25 років. На основі цього і використаної літератури ми проаналізували причини та частоту виникнення патології жовчного міхура. При діагностиці аномалій жовчного міхура були проведені ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія і взяті до уваги клінічні дані.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Останнім часом антропогенний вплив на навколишнє середовище набуває характеру екологічної катастрофи. Сьогодні людство страждає від наслідків глобального поширення мутагенів – пестицидів, нітратів, іонізуючого випромінювання, побутової та промислової хімії, лікарських засобів. Шкідливі фактори як внутрішнього (материнського), так і зовнішнього походження, генетичні чинники, та їх одночасний вплив на організм плода можуть викликати аномалії розвитку.

Вроджені вади розвитку – це стійкі морфологічні зміни органа чи організму в цілому, що виникають внутрішньоутробно і знаходяться за межами варіабельності їх будови, внаслідок порушення розвитку ембріона і плода. Аномалії розвитку можуть бути пов'язані з впливом екзогенних факторів (тератогенів), а також з хромосомними, моногенними і мультифакторіальними захворюваннями новонароджених.

Проблема вроджених вад і порушень розвитку плода, а також спадкових захворювань надзвичайно актуальна та багатогранна. На сучасному етапі розвитку актуальність вивчення цього питання зумовлена, перш за, все високою частотою цієї патології, яка займає 2-3 місце в структурі перинатальної дитячої смертності [2].

На сьогодні зустрічаються такі аномалії, як вади розвитку серцево-судинної, центральної нервової систем, шлунково-кишкового тракту і живота, уrogenітальні вади розвитку та аномалії кінцівок і скелета.

Слід сказати, що аномалії шлунково-кишкового тракту і живота складає 25% серед усіх вад розвитку і займають друге місце. Ця патологія зустрічається з частотою від одного на 250 до одного на 5000 новонароджених [2].

Серед аномалій шлунково-кишкового тракту найчастіше спостерігаються атрезія і стеноз тонкої кишки, атрезія стравоходу, діафрагмальні грижі та інші, однак аномалії жовчного міхура зустрічаються значно рідше [2].

Варто зазначити, що ще в 1970 році традиційна фраза відомих хірургів - «випадкові знахідки під час операції чи аутопсії» характеризувала діагностику аномалій жовчного міхура, проте в наш час це не відповідає дійсності. Рентгендіагностика, ультразвукова діагностика, комп'ютерна томографія та багато інших методів діагностики відіграють важливу роль у виявленні вроджених аномалій жовчного міхура.

Аномалії жовчного міхура можна розділити на такі групи [1,5]:

- аномалії числа жовчного міхура (агенезія, додатковий жовчний міхур);
- аномалії положення (внутрішньопечінковий, рухомий жовчний міхур);
- аномалії міхурової протоки (відсутність міхурової протоки, подвійна міхурова протока, гіпоплазія міхурової протоки);
- аномалії форми (внутрішньоміхурові перегородки, деформація жовчного міхура, дивертикули);
- аномалії міхурової артерії.

Знаючи про наявність таких аномалій виникає питання - яким чином і що є причиною розвитку цих вад?

Відомо, що закладка гепатобілярної системи починається з печінки, а саме з порожнистого вип'ячування первинної кишки - так званого печінкового дивертикулу. Борозна, що виростає з поперечної перегородки, ділить печінковий дивертикул на дві частини: центральну і каудальну. Центральна частина дає початок печінці і загальним печінковим протокам, каудальна - поперечнику жовчного міхура і міхурової протоки.

Pars cystica першочергово росте як солідний виріст. Починаючи з 5-го тижня ембріонального розвитку, солідна стадія переходить в процес вакуолізації - формування просвіту. Закінчення солідної стадії починається із загальної жовчної протоки. До 7-го тижня появляється просвіт в міхуровій протоці, жовчний міхур стає порожнинним до 12-го тижня [1]. Таким чином, доведено, що більшість аномалій жовчного міхура носить вроджений характер і є результатом порушення ембріогенезу на 4-8-му тижні внутрішньоутробного розвитку під впливом вищезазначених тератогенних чинників на організм вагітної жінки [5]. В клінічній практиці часто зустрічаються різноманітні деформації жовчного міхура (рис.1), внутрішньоміхурові перегородки (рис.2),

Однак додатковий (подвійний) жовчний міхур зустрічається з частотою 1:4000 дітей [1].

Серед власне додаткових жовчних міхурів розрізняють часткові та дуктулярні [1]. Частковий жовчний міхур характеризується спільною шийкою для двох розділених камер. Дренування може здійснюватися через одну або дві міхурові протоки. Описано також злиття окремих міхурових проток перед входом в загальну жовчну протоку. Для цих форм подвоєння необов'язкова наявність двох міхурових артерій (рис.3).

Так звані дуктулярні міхурі представляють істинне подвоєння жовчного міхура. Одночасно існують два повністю сформованих органи, які зазвичай живляться двома міхуровими артеріями. Міхурові протоки самостійно відкриваються в загальну жовчну протоку чи в печінкові протоки.

В літературі є єдиний описаний випадок потрійного міхура і міхурової протоки. Міхурові протоки впадали в загальну жовчну протоку окремо, але близько одна біля одної (Skjelboe B., 1958). Аномалія проявляє себе клінічно лише у випадку запалення міхура, холелітази (рис.4).

Клінічна картина при додатковому жовчному міхурі у дітей молодшого віку може не проявлятися, однак у дітей старшого віку нерідко відмічаються скарги на відчуття тяж-



Рис.1. Деформація жовчного міхура у 6-річної дитини.



Рис.2. Множинні внутрішньоміхурові перегородки 7-річної дитини.



Рис.3. Часткові різновиди додаткових жовчних міхурів.



Рис.4. Дуктулярні різновиди додаткових жовчних міхурів.

кості в животі після приймання їжі, він виникає внаслідок дискінетичних явищ через різницю тисків в жовчних міхурах або в камерах розділеного міхура. Можливий розвиток запальних змін, холелітіазу, утворення «водянки» жовчного міхура (рис.5).

Лікування при додатковому жовчному міхурі не завжди хірургічне. При наявності двох повноцінних міхурів з незначним запальним процесом, проводиться консервативне лікування.

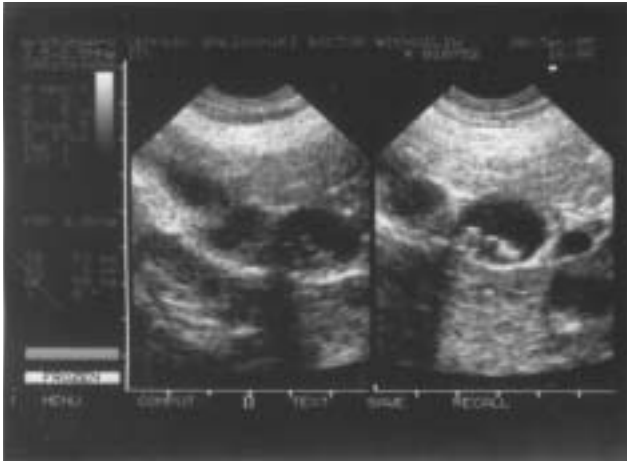


Рис. 5. Внутрішньоміхурові перегородки, осад, холелітіаз у дитини 10 років.

Подвоєння жовчного міхура є рідкісною вродженою аномалією розвитку числа жовчного міхура. Варто зауважити, що в літературі ми не знайшли описаних аномалій, при яких спостерігається два ізольованих жовчних міхурі. Наводимо клінічні спостереження.

Дівчинка 4 роки 4 місяці поступила в гастроентерологічне відділення 21.11.2005 року зі скаргами на постійний біль в животі, нудоту. З анамнезу захворювання відомо, що дитину більше двох років турбує біль в животі (в правому підребер'ї, навколо пупка), нудота.

Виявлено об'єктивні відхилення в стані здоров'я дитини: млява, емоційно лабільна, шкіра блідо-рожева, суха, «тіні» під очима, жовтушність та сірість носо-губного трикутника. Язик вологий з білою осугою. Тони серця незначно ослаблені, функціональний систолічний шум над верхівкою. Живіт м'який, болючий в правому підребер'ї, печінка виступає з-під реберної дуги на 3 см, болюча.

Дитина народилася від другої доношеної вагітності, яка перебігала на фоні загрози переривання. Жінка перебувала у відділі патології вагітних на збереженні, перша вагітність закінчилася викиднем. Росла і розвивалася згідно із ростовими нормами. ГРВІ хворіла рідко. Генетичний анамнез обтяжений наявністю хронічного холециститу в батька.

24.10.2004 року вперше проведене УЗД органів черевної порожнини і виявлено два деформованих жовчних міхурі. Дитина не лікувалася, перебувала під спостереженням.

11.11.2005 року та 23.11.2005 року ці дані підтвердились при повторному ультразвуковому дослідженні.

На УЗД (23.11.2005) візуалізується два ізольованих жовчних міхурі: перший S-подібної форми, перегин в ділянці тіла та шийки, другий – з множинними перегинами. Стінки міхурів до 2 мм, ущільнені (рис.6).

При проведенні комп'ютерної томографії (5.12.2005) – подвоєння жовчного міхура.

На основі суб'єктивних, об'єктивних та інструментальних даних було встановлено діагноз: **аномалія розвитку жовчного міхура – повне подвоєння. Дискінезія**



Рис.6. УЗД дівчинки 4 роки 4 місяці. Подвійний жовчний міхур.

#### **жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом на фоні вродженої деформації.**

Лікування, відносно повного подвоєння жовчного міхура, спрямоване на покращення відтоку жовчі, ліквідацію запалення, попередження каменеутворення. Прогноз сприятливий.

До аномалій числа жовчного міхура, окрім подвоєння, належить агенезія жовчного міхура, що в клінічній практиці зустрічається дуже рідко.

Агенезія – це відсутність жовчного міхура. Цей вид аномалії здебільшого зустрічається у дівчат і, як правило, супроводжується компенсаторним розширенням загальної жовчної протоки. Захворювання найчастіше перебігає безсимптомно, однак у дітей старшого віку відмічається схильність до дискінетичних розладів жовчного міхура, холангіту і холелітіазу в зв'язку з розвитком склеротичних процесів в сфінктері Одді.

При рентгенологічному дослідженні відсутня тінь жовчного міхура (симптом «німого» міхура) і відмічається розширення загальної вивідної протоки.

В клінічній практиці Тернопільської області випадки подвоєння та агенезії жовчного міхура зустрічаються вперше. Як приклад, наводимо спостереження.

Дівчинка 7-ми років поступила в гастроентерологічне відділення ОДКЛ зі скаргами на дискомфорт у животі та запаморочення, на періодичний біль навколо пупка, що турбував її протягом останніх 3-х років.

При об'єктивному обстеженні було виявлено блідо-рожеві шкірні покриви, легкі «тіні» під очима, живіт був м'який, при глибокій пальпації чутливий в ділянці шлунка

і правого підребер'я. Печінка виступала з-під краю реберної дуги на 2 см, болюча. Симптом Ортнаера був сумнівний.

Дитина від першої вагітності при терміні гестації 8 місяців. Генетичний анамнез обтяжений жовчнокам'яною хворобою у батька та його сестри, а також онкологічною проблемою шлунково-кишкового тракту у бабусі та дідуся по татовій лінії.

При першому ультразвуковому дослідженні (2003 р.) за місцем проживання було виявлено «спазмований жовчний міхур» та встановлено діагноз «хронічний холецистит», проте при УЗД (11.11.2004 р.) жовчний міхур не візуалізується.



Рис. 7. УЗД (09.06.2005 р.) дівчинки 7-и років. Агенезія жовчного міхура.



Рис. 8. УЗД (26.10.2005 р.) дівчинки 7-и років. Агенезія жовчного міхура.

При ультразвуковому дослідженні (09.06.2005 р.) права частка печінки збільшена – 111 мм; ехоструктура однорідна, дрібнозерниста. Жовчний міхур не візуалізується, наявна гіперехогенна структура 38x5 мм (рудиментарний жовчний міхур, рис. 7).

При УЗД (26.10.2005 р.) печінка має чіткі та рівні контури, права її частка 111 мм – збільшена, ехогенність паренхіми середня, ехоструктура однорідна, дрібнозерниста. В проекції жовчного міхура гіперехогенний утвір (рудимент жовчного міхура, рис. 8).

На основі даних обстежень було встановлено діагноз: **агенезія жовчного міхура. Дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом.**



Призначене лікування спрямоване на покращення відтоку жовчі, ліквідацію запалення, покращення травлення.

На сьогодні обидві дівчинки перебувають під спостереженням дільничних педіатрів. Загальний стан їх відносно задовільний. Рекомендовано дотримуватись режиму харчування, проводити курс лікування 1 раз на 3-4 місяці та санаторно-курортне лікування.

**ВИСНОВОК** Таким чином, для діагностики аномалій розвитку жовчного міхура педіатри повинні своєчасно застосовувати сучасні інструментальні методи діагностики. Правильно встановлений діагноз забезпечує адекватне лікування та реабілітацію хворих дітей.

#### Література

1. Акопян В. Г. Хирургическая гепатология детского возраста. - М.: Медицина, 1982. – 383 с.
2. Акушерство /За ред. В. І. Грищенко. - Х.: Основа, 2000. – 606 с.
3. Баиров Г. А., Пугачев А. Г., Шапкина А. П. Хирургия печени и желчных протоков у детей. - Ленинград: Медицина, - 1970. – 277 с.
4. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста. – Харьков: Консум. – 2000. – 527 с.
5. Запорожан В.Н Акушерство и гинекология. - Книга 1. - К.: Здоров'я, 2001. – 476 с.
6. Хирургия пороков развития у детей /Под ред. Г.А. Баирова. - Ленинград: Медицина, -1968. – 687 с.

Боднар Я.Я., Герасимюк І.Є., Фурдела М.Я.  
**СЕРЦЕВІ АРИТМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**СЕРЦЕВІ АРИТМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ** – У статті представлено аналіз структури та особливостей порушень серцевого ритму і провідності у хворих на цукровий діабет І типу. Аналіз 126 медичних карт стаціонарних хворих, які страждали від цукрового діабету І типу, показав, що у 76 % хворих спостерігаються різноманітні порушення серцевого ритму і провідності. Найчастіше зустрічалися синусова тахікардія та блокади гілок пучка Гіса. Виявлено, що частота порушень серцевого ритму і провідності у хворих на цукровий діабет І типу залежить від ступеня компенсації, перебігу цукрового діабету, віку хворих, наявності симпатикотонії і не залежить від тривалості захворювання.

**СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ І ТИПА** – Представлен анализ структуры и особенностей нарушений сердечного ритма и проводимости у больных сахарным диабетом І типа. Анализ 126 медицинских карт стационарного больного, которые страдали сахарным диабетом І типа, показал, что у 76 % больных наблюдаются различные нарушения сердечного ритма и проводимости. Наиболее часто встречались синусовая тахикардия и блокады ветвей пучка Гиса. Частота нарушений сердечного ритма и проводимости у больных сахарным диабетом І типа зависит от степени компенсации метаболических нарушений, течения сахарного диабета, возраста больных, наличия симпатикотонии и не зависит от длительности заболевания.

**CARDIAC ARHYTHMIAS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I** – The analysis of structure and features of violations of cardiac rhythm and conductivity has been represented in patients with diabetes mellitus type I. The analysis of 126 medical cards of in-hospital patients, which suffered from diabetes mellitus type I, showed that in 76 % patients have been observed different violations of cardiac rhythm and conductivity. Sinus tachycardia and blockades of bundle branches of His took place the most often. Frequency of violations of cardiac rhythm and conductivity among the patients with diabetes mellitus type I depends on the degree of indemnification of metabolic disorders, course of diabetes mellitus, age of patients, presence of sympathicotonia, and does not depend on duration of disease.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична міокардиодистрофія, серцеві аритмії.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая миокардиодистрофия, сердечные аритмии.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic myocardiodystrophy, cardiac arrhythmias.

**ВСТУП** Цукровий діабет (ЦД) називають сьогодні неінфекційною епідемією XXI століття. Поширеність, хронічний пожиттєвий перебіг, рання інвалідизація, високий рівень смертності ставлять цю патологію в один ряд з такими катастрофічними недугами, як СНІД та онкологічні захворювання [4].

Серед основних причин, які викликають високу летальність у хворих на ЦД, чільне місце посідає кардіоваскулярна патологія. Тому дослідженню проблеми ураження серця та судин при ЦД на сьогодні приділяється багато уваги. Також відомо, що ЦД нерідко супроводжується ектопічним ритмом та розладами провідності [5]. Одночасно саме серцеві аритмії є найбільш складним і тяжким розділом кардіології, що зумовлено розмаїттям форм аритмій, труднощами діагностики, відсутністю ефективного лікування,

несподіваними пароксизмами, які іноді призводять до раптової смерті. Все це робить актуальним вивчення аритмій і блокад при ЦД, пошук їх морфологічного субстрату, з'ясування ролі провідної системи серця у їх генезі та розробку ефективних профілактичних і лікувальних заходів.

Метою нашого дослідження було прослідкувати структуру та особливості порушень серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД І типу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведений аналіз медичних карт стаціонарних хворих 126 пацієнтів, які знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні з приводу ЦД І типу протягом 2004 року. У рандомізовану вибірку потрапили медичні карти пацієнтів віком від 16 до 60 років обох статей. Серед госпіталізованих було 76 чоловік та 50 жінок. У стаціонар поступили з вперше виявленим ЦД 8 (6,4 %) хворих, з тривалістю захворювання до 5 років – 20 (15,9 %) хворих, від 5 до 10 років – 25 (19,8 %) хворих, від 10 до 20 років – 38 (30,1 %) хворих і 35 (27,8 %) хворих страждали на ЦД понад 20 років. Лише у 10 % обстежених ЦД мав перебіг середньої тяжкості, у решти пацієнтів було констатовано тяжкий перебіг. На момент госпіталізації стан компенсації виявлено у 61 (48,4 %) хворого, субкомпенсації у 41 (32,5 %) хворого і декомпенсації у 24 (19,1 %) хворих. У 21 (16,6 %) пацієнта ЦД мав лабільний перебіг, тобто в анамнезі відмічались гіпо-, гіперглікемічні та кетоацидотичні стани. Серед госпіталізованих переважали хворі з тривалим перебігом ЦД, тяжкою його формою та в стані компенсації метаболічних порушень.

Загалом на підставі клініко-інструментальних досліджень та консультацій спеціалістів у даних пацієнтів було виявлено ряд ускладнень: ангіопатія сітківки – у 118 (93,6 %), діабетична нефропатія – у 60 (48 %), діабетична поліневропатія – у 116 (92 %), ангіопатія нижніх кінцівок – у 105 (84 %), діабетична кардіопатія – у 79 (62,6 %) хворих.

Окрім загальноклінічного обстеження, проводилось визначення концентрації гліколізованого гемоглобіну, що характеризує компенсацію за останні 2 місяці [3]. Проводився також розрахунок вегетативного індексу Кердо, який характеризує вегетативні впливи на функціонування серцево-судинної системи. Усі обстежені отримували постійну інсулінотерапію та періодично лікувались стаціонарно.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Всім хворим проводили електрокардіографію (ЕКГ) в 12 загальноприйнятих відведеннях. За даними ЕКГ, різноманітні порушення серцевого ритму і провідності виявлено у 96 хворих, що становить 76 %. Наведені в таблиці 1 дані відображають частоту кожного виду аритмії, зокрема у хворих мало місце поєднання декількох типів порушень серцевого ритму, що поглиблювало клініку аритмій.

Таблиця 1. Структура порушень серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД І типу

Показник	Частота показника	
	Абсолютна	Відносна, %
Синусова тахікардія	42	33,3
Синусова брадикардія	3	2,3
Синусова аритмія	12	9,5
Тахіаритмії	4	3,1
Екстрасистолії	9	6,9
Синдром CLC	14	11,1
Синдром ранньої реполяризації шлуночків	12	9,5
Блокади ніжок пучка Гіса	42	33,3

Звичайно, вивлені нами електрокардіографічні зміни мають неспецифічний характер, але доволі високий відсоток порушень ритму та провідності серця у хворих на ЦД I типу нашоє на думку, що ці розлади є проявом діабетичного ураження серця. Існує прямий кореляційний зв'язок між порушеннями серцевого ритму та наявністю у хворого діабетичної міокардіодистрофії ( $r=+0,19$ ,  $p<0,05$ ).

Найчастішими розладами ритму і провідності, які зустрічалися у обстежуваних хворих, були синусова тахікардія та блокади ніжок пучка Гіса. Однією із причин синусової тахікардії, на нашу думку та за даними літератури, може бути гіперсимпатикотонія, яка розвивається у хворих на ЦД, і особливо проявляється на початкових стадіях захворювання [1]. Це підтверджується при виявленні кореляційних зв'язків між вегетативним індексом Кердо та порушеннями серцевого ритму. Спостерігається пряма кореляційна залежність між симпатикотонією та наявністю серцевих аритмій ( $r=+0,19$ ,  $p<0,05$ ). Разом із тим, синусова тахікардія у межах 100-120 ударів за хвилину, що спостерігається у 16 (38 %) хворих, є характерною саме для ураження міокарда [5].

Блокади ніжок пучка Гіса характерні для дифузних уражень міокарда найчастіше атеросклеротичного та метаболічного генезу. На думку І.В. Гончар, причиною порушень внутрішньощлуночкової провідності при ЦД є накопичення глікогену у кардіоміоцитах [2].

Проведення кореляційного аналізу показало, що чіткої залежності між наявністю порушень ритму та провідності і тривалістю ЦД немає ( $r=-0,05$ ,  $p>0,05$ ), що наочно продемонстровано на рисунку 1.

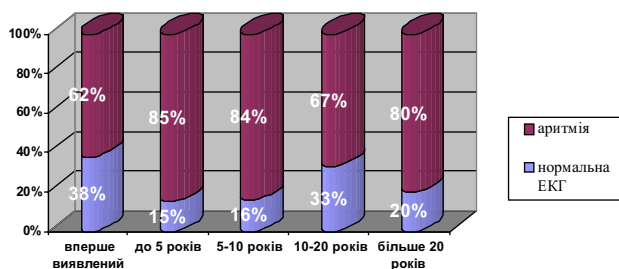


Рис. 1. Залежність частоти серцевих аритмій від тривалості ЦД.

Разом з тим, спостерігається пряма кореляційна залежність наявності серцевих аритмій від ступеня компенсації метаболічних порушень ( $r=+0,17$ ,  $p<0,05$ ). З рисунку 2 видно, що відсоток наявності порушень ритму і провідності серця найбільший у хворих, яких госпіталізували в стаціонар у стані декомпенсації, а найменший при компенсації ЦД.

Слід зазначити, що лабільний перебіг ЦД також негативно впливає на функцію автоматизму та провідності міокарда. Так, у 85 % хворих, у яких ЦД мав лабільний перебіг, спостерігались порушення ритму і провідності серця.

Це, вірогідно, зумовлено значними коливаннями рівня глюкози в крові, а також наявністю порушень водно-сольового обміну та зміщенням кислотно-лужної рівноваги в бік ацидозу.

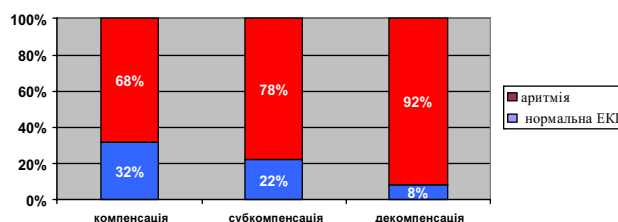


Рис. 2. Залежність частоти серцевих аритмій від компенсації ЦД.

Загальновідомим є твердження про те, що ЦД є природною моделлю атеросклерозу [1,3]. Це знайшло своє підтвердження і в наших дослідженнях. Проведення аналізу частоти виникнення серцевих аритмій залежно від віку хворих показало, що у віковій групі до 30 років порушення ритму і провідності серця спостерігається у 57 %, у віці від 30 до 40 років – 62 %, у віковій групі від 40 до 50 років – 84 % і у віці понад 50 років частота розладів ритму і провідності складала 96 %. Вірогідно, із збільшенням віку хворого до діабетичного ураження серця приєднується атеросклеротичний кардіосклероз, який поглиблює дистрофічні та склеротичні зміни в міокарді викликані ЦД, що й зумовлює більшу частоту виникнення серцевих аритмій.

**ВИСНОВКИ 1.** Частота порушень серцевого ритму і провідності у хворих на ЦД I типу залежить від ступеня компенсації, перебігу ЦД, віку хворих, наявності симпатикотонії і не залежить від тривалості захворювання.

2. Найчастішими порушеннями серцевого ритму і провідності при ЦД є синусова тахікардія та внутрішньощлуночкові блокади, що обумовлено розладами вегетативної регуляції серцевого ритму та метаболічними змінами в кардіоміоцитах.

3. На сьогодні залишаються не розкритими електрофізіологічні та патоморфологічні основи розвитку порушень ритму і провідності серця при ЦД I типу, що зумовлює доцільність проведення подальших досліджень у цій галузі.

#### Література

1. Аракелянц А.А., Горохова С.Г. Поражение сердца при сахарном диабете // Российский кардиологический журнал. – 2004. – №1(45). – С.80-86.
2. Гончар І.В. Порушення вуглеводного метаболізму в міокарді при цукровому діабеті (огляд літератури та результати власних досліджень) // Ендокринологія. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 238-250.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. – К.: Здоров'я 1998. – 320 с.
4. Тронько Н.Д. Государственная комплексная программа "Сахарный диабет" // Doctor. – 2003. – Т.1, № 5. – С.9-11.
5. Чазов Е.И., Боголюбов В.М. Нарушения ритма сердца. – М.: Медицина, 1972. – 247 с.



## УРОДИНАМІЧНІ СИМПТОМИ В ДИФЕРЕНЦІАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ДІАБЕТИЧНОЇ АВТОНОМНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Одеський державний медичний університет

УРОДИНАМІЧНІ СИМПТОМИ В ДИФЕРЕНЦІАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ДІАБЕТИЧНОЇ АВТОНОМНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ – З метою вивчення функціональних змін детрузора та електричної активності сфінктера уретри у жінок з цукровим діабетом 2 типу проведено комбіноване уродинамічне дослідження 21 пацієнтки, яке включало урофлоуметрію, багатоканальну ретроградну рідинну цистометрію, нашірну електроміографію м'язів тазового дна.

В 79,2 % обстежуваних виявлене обструктивне сечовипускання, однією з головних причин якого є підвищення тону м'язів промежнини під час сечовиділення. Цистометричні дані показали, що при цукровому діабеті детрузор має схильність до зниження своєї функціональної здатності в основному за рахунок втрати тону та зниження порогу чутливості. Показник компліансу можна вважати діагностичним критерієм розвитку автономної нейропатії сечового міхура при цукровому діабеті – діабетичної цистопатії.

УРОДИНАМИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ – С целью изучения функциональных изменений детрузора и электрической активности сфинктера уретры у женщин с сахарным диабетом 2 типа проведено комбинированное уродинамическое исследование 21 пациентки, которое включало урофлоуметрию, многоканальную ретроградную жидкостную цистометрию, наожную электромиографию мышц тазового дна.

У 79,2 % обследованных обнаружено обструктивное мочеиспускание, одной из главных причин которого является повышение тонуса мышц промежности во время мочеиспускания. Цистометрические данные показали, что при сахарном диабете детрузор имеет склонность к снижению своей функциональной способности в основном за счет потери тонуса и снижения порога чувствительности. Показатель компланса можно считать диагностическим критерием развития автономной нейропатии мочевого пузыря при сахарном диабете – диабетической цистопатии.

URODYNAMIC SYMPTOMS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF A DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY – With the purpose of studying detrusor functional changes and electric activity of urethra sphincter in women with diabetes mellitus type 2 there was conducted the combined urodynamic research of 21 patients. This investigation included uroflow, multichannel retrograde liquid cystometry, epicutaneous electromyography of pelvic bottom muscles.

In 79,2 % of surveyed patients the obstructive miction is revealed. One of the most important reasons of this event is rising of perineal muscles tonus during micturition. The data of cystometry indicate that in diabetes mellitus the detrusor has predilection to decreasing of the functional ability basically due to the loss of a tonus and decreasing of threshold of sensitivity too. A parameter compliance may be taken into account as diagnostic criterion of autonomic neuropathy of bladder development at diabetes mellitus - diabetic cystopathy.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, автономна полінейропатія, уродинаміка.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, автономная полинейропатия, уродинаміка.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, autonomic neuropathy, urodynamics.

**ВСТУП** З віком у жінок можуть розвиватись різноманітні зміни сечовипускання. Найчастіше буває, що розлади уrogenітальної сфери, незважаючи на їхню тяжкість і соціально-дезадаптаційний характер, приховуються пацієнтами, що їх або соромляться, або вважають за природні. Особливої актуальності це набуває у хворих з цукровим діабетом 2 типу, в яких діабетична полінейропатія є одним з найтяжчих проявів захворювання. Малоінформованість хворих та недостатня ретельність лікарів спричиняють той факт, що функціональні розлади сечовипускання при діабеті 2 типу, які можуть бути проявом автономної нейропатії, тривалий час залишаються поза зоною уваги.

Оскільки захворюваність на діабетичну цистопатію складає за даними різних авторів від 25 до 85 % [5, 7], то необхідність вивчення та систематизації проявів і діагностичного алгоритму при виникненні ускладнень, має прин-

ципове значення і визначається тяжкістю патології, що виникає, яка погіршує прогноз перебігу цукрового діабету, а, отже, і якість життя хворих.

Особлива зацікавленість патологічними змінами, які відбуваються в органах, що регулюються вегетативною нервовою системою, зумовлена тим, що в більшості випадків діагностика таких патологічних процесів утруднена через тривалий та поступовий розвиток цих змін, а також відсутність чітких критеріїв діагностики [1].

Метою дослідження є вивчення функціональних змін детрузора та електричної активності сфінктера уретри у жінок з цукровим діабетом 2 типу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Нами було проведено обстеження 21 жінки віком від 43 до 81 року (середній вік 56,2±1,9), хворих на цукровий діабет 2 типу зі скаргами на розлади з боку нижніх сечових шляхів. Тривалість захворювання на цукровий діабет складала від вперше виявленого до 34-річного "стажу" захворювання. Перебіг захворювання відрізнявся ступенем тяжкості та станом компенсації вуглеводного обміну.

Усім хворим проводилось комбіноване уродинамічне дослідження, яке включало урофлоуметрію, багатоканальну ретроградну рідинну цистометрію, нашірну електроміографію м'язів тазового дна. Вказані обстеження проводились на уродинамічній установці Mercur 4000 фірми Wiest (Гамбург, Германія). Отримані в ході обстеження графічні та цифрові показники дозволили отримати об'єктивну інформацію про функціональний стан сечового міхура у фазах його накопичення та випорожнення.

Урофлоуметрію проводили одночасно з електроміографією м'язів тазового дна (дослідження "потік – ЕМГ"), з метою визначення електричної активності попереочно-смугового сфінктера сечового міхура під час фази випорожнення, що є об'єктивним підтвердженням наявності або відсутності функціонального опору з боку зовнішнього сфінктера (зовнішня детрузорно-сфінктерна диссинергія).

Протягом обстеження визначались такі показники урофлоуметрії: об'єм сечовипускання ( $V_{\text{urra}}$ ), мл; максимальна швидкість сечовиділення ( $Q_{\text{max}}$ ), мл/с; час досягнення максимального потоку ( $TQ_{\text{max}}$ ), с; середня об'ємна швидкість сечовипускання ( $Q_{\text{ave}}$ ), мл/с; час виведення сечі ( $T_{\text{void}}$ ), с. Одночасно фіксувались потенціали електричної активності м'язів тазового дна до, під час та після сечовипускання, а також при досягненні  $Q_{\text{max}}$ .

Для перевірки отриманих даних, їх результати були зіставлені з ліверпульськими номограмами [4, 6].

Ретроградна цистометрія проводилась з використанням 2-ходового катетера № 10 Ch, ректального катетера з балоном, стерильного фізіологічного розчину, швидкість перфузії якого відповідала фізіологічному середньому наповненню сечового міхура (50 мл/хв). Процедура проводилась за умов дотримання правил асептики та антисептики, а також при відсутності у хворих клініко-лабораторних ознак інфекції сечових шляхів. При цистометрії реєстрували параметри внутрішньоміхурового тиску ( $P_{\text{ves}}$ ), абдомінального тиску ( $P_{\text{abd}}$ ), детрузорного тиску ( $P_{\text{det}}$ ), компліансу (C).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** За отриманими даними урофлоуметрії та електроміографії м'язів тазового дна було виявлено, що в більшості випадків у 16 (79,2 %) пацієнток, які хворіють на цукровий діабет 2 типу, сечовипускання набуває обструктивно-гіпердинамічного характеру.

Найчастіше, це зумовлено розвитком детрузорно-сфінктерної диссинергії, що проявляється характерними кривими на електроміограмі м'язів тазового дна під час сечовипускання (рис. 1).

Після початкового рівня електричної активності у стані спокою, що в даному випадку складає 118 мV, спостерігається зростання ЕМГ-потенціалу на початку сечовиділення до 464 мV та високий його рівень протягом всього акту (426 – 512 мV). Характерною для такого стану є також і урофлоуметрична крива хвилеподібного вигляду зі зниженням кількісних показників. Такий вид дисфункції спостерігався в 13 (61,9 %) хворих.

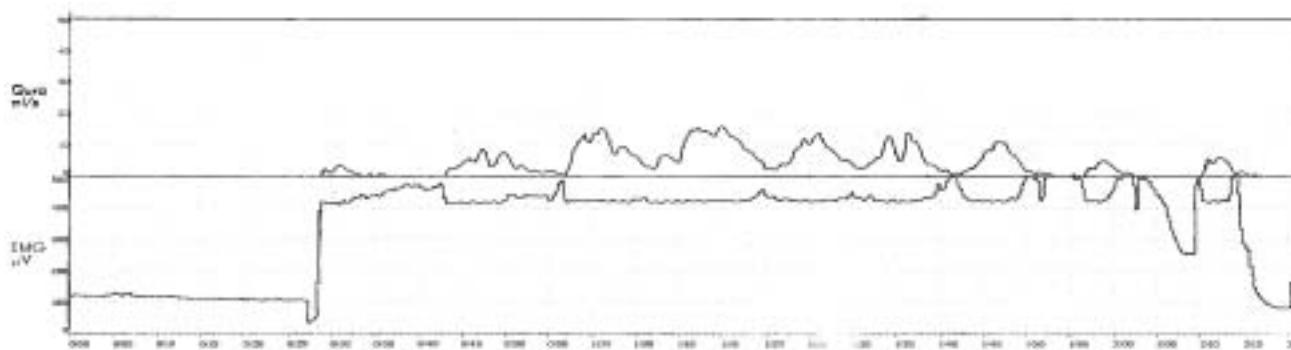


Рис. 1. Дослідження “потік-ЕМГ” демонструє обструктивний тип урофлоуграми в поєднанні з підвищеною активністю сфінктера під час сечовиділення (детрузорно-сфінктерна диссинергія).

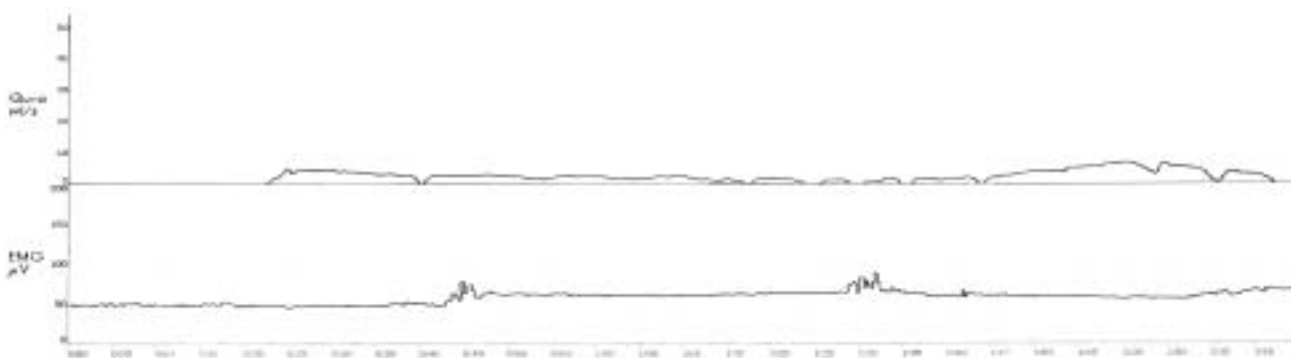


Рис. 2. Обструктивний характер сечовиділення на фоні незмінної біоелектричної активності м'язів промежини.

виникає “спалах” активності, що з початком сечовиділення різко приходить до норми, нами спостерігалась у 4 (19,1 %) обстежуваних (рис. 3).

Фіксуючи показники електричної активності м'язів промежини до початку сечовипускання, під час досягнення  $Q_{max}$  та наприкінці сечовиділення нами отримані наступні усереднені показники (табл. 1).

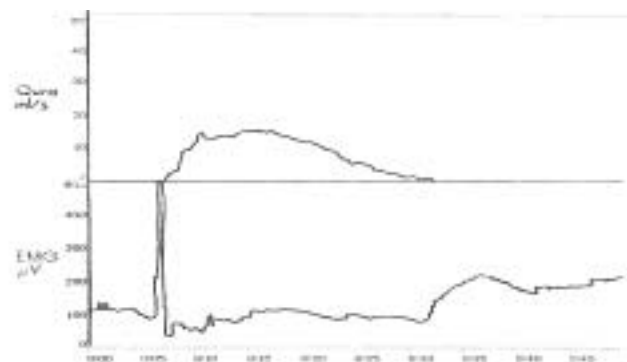


Рис. 3. Варіант нормальних графічних показників “потік-ЕМГ”.

В інших випадках обструктивне сечовипускання не супроводжувалось значним коливанням біоелектричної активності м'язів промежини. Характер кривих свідчив про порушення скоротливої функції детрузора і участь внутрішньочеревного тиску в акті сечовипускання (рис. 2).

Такі зміни спостерігались у 2 (9,5 %) обстежених хворих.

У 2 (9,5 %) пацієнток сечовипускання відбувався на фоні початково високих показників ЕМГ-потенціалу (400-520 мV), що незмінно залишався на такому рівні впродовж всього акту сечовиділення.

Нормальна біоелектрична активність м'язів промежини, коли після нормального базального рівня біопотенціалу

Наведені дані вказують на підвищення електропотенціалу м'язів тазового дна під час досягнення  $Q_{max}$ , тоді як в нормі показник повинен бути наближений до вихідних даних. Це означає, що під час сечовипускання утримується підвищений тонус м'язів промежини, а, отже, і зовнішнього сфінктера уретри, що зумовлює посилення обструктивних явищ.

При оцінці кількісних показників за отриманими результатами нами визначено, що у жінок, які хворіють на цукровий діабет 2 типу, визначаються зміни всіх середніх показників урофлоуграми. Так, звертає на себе увагу подовження часу сечовипускання ( $T_{void}$ ) до  $73,6 \pm 10,65$  с та часу потоку ( $T_{flow}$ ) до  $54,87 \pm 7,92$  с. Таке співвідношення показників свідчить про те, що в більшості випадків сечовипускання у цих хворих переривчастий. Показник часу досягнення максимальної швидкості ( $TQ_{max}$ ) зміщений вправо та складає  $38,8 \pm 8,11$  с. При середньому ефективному об'ємі  $367,5 \pm 45,31$  мл, максимальна ( $Q_{max}$ ) та середня ( $Q_{ave}$ ) швидкість сечовипускання склали відповідно  $16,7 \pm 1,9$  мл/с та  $8,5 \pm 1,03$  мл/с. Кількість залишкової сечі в середньому складала  $104 \pm 30,19$  мл.

Аналіз співвідношення показників  $Q_{max}$ ,  $Q_{ave}$ ,  $V_{ura}$  та віку кожного з обстежених хворих за допомогою ліверпульських номограм виявив, що одночасне зниження показників  $Q_{max}$

**Таблиця 1. Середні показники біоелектричної активності м'язів промежини жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, mV (n=21)**

Показники	До початку сечопуску	При Q <sub>max</sub>	В кінці сечопуску
M	146,5	264,7	262,3
±m	33,18	36,86	36,52

та Q<sub>ave</sub> нижче 10 рівня умовного нормативу спостерігалось у 14 (66,7 %) хворих, що є підтвердженням обструктивного характеру сечовипускання. У 3 (14,3 %) – зменшеним був тільки один з показників (Q<sub>max</sub> - у 2, Q<sub>ave</sub> - у 1), в той час як інший відповідав межах норми. Ми вважаємо, що зміна хоча б одного з показників також може бути ознакою патології, що розвивається. У 4 (19 %) пацієнок обидва показники знаходились в межах норми для відповідних вікових категорій.

Роблячи висновок, відмітимо, що достовірність обох методів - "потік-ЕМГ" та оцінка потоку сечі по номограмах - висока та, практично, рівноцінна. Використання їх в комплексі дозволяє підвищити діагностичну цінність обстеження.

З метою уточнення причин зниження показників швидкості сечовиділення у хворих на цукровий діабет 2 типу та визначення резервної функції сечового міхура нами була проведена ретроградна цистометрія.

Отримані результати наведені в таблиці 2.

**Таблиця 2. Середні показники ретроградної цистометрії жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу (n=21)**

Показник	1 поклик					2 поклик					Імперативний поклик					Комп-ліанс, м л/см вод.ст.
	Вм	A	Д	V	C <sub>1</sub>	Вм	A	Д	V	C <sub>2</sub>	Вм	A	Д	V	C <sub>3</sub>	
M	5,5	2,5	3	210	68,7	6,7	3,4	3,5	325	49,6	7,2	6,86	0,2	494,2	44,9	71,5
±m	0,97	1,78	1,6	29,2	14,3	1,22	2,6	2,45	28,60	9,39	1,06	4,34	4,4	41,76	9,67	14,60

**Примітка:** Вм – внутрішньоміхуровий тиск, см вод.ст.  
 А – абдомінальний тиск, см вод.ст.  
 Д – детрузорний тиск, см вод.ст.  
 V – об'єм введеної рідини, мл.  
 C<sub>1-3</sub> – компліанс в різні фази наповнення, мл/см вод.ст.

Аналіз даних показує, що у жінок з цукровим діабетом 2 типу має місце помірне зниження порогу чутливості (зміщення вправо) – перший поклик до сечовипускання виникає при середньому об'ємі 210±29,2 мл (помірна гіпосенсорність). Середній показник порогу рефлекторної збудливості залишається в межах норми - граничний об'єм сечового міхура 494,2±41,76 мл.

Показники внутрішньоміхурового тиску також мають певні зміни. Незважаючи на рівномірне збільшення показників 5,5±0,97>6,7±1,22>7,19±1,06 см вод.ст., кінцевий показник при завершенні фази наповнення зберігається низьким.

Динаміка детрузорного тиску більш виразна. Якщо на початкових етапах наповнення спостерігається рівномірне його підвищення від 3,0±1,6 до 3,5±2,45 см вод.ст., то в завершальній фазі наповнення відзначається різке зниження до 0,2±4,4 см вод.ст. В більшій частині спостережень детрузорний тиск був від'ємним. Це відбувається за рахунок підвищення абдомінального тиску і, разом зі зниженим внутрішньоміхуровим тиском, свідчить про гіпотонію детрузора.

При оцінці змін показника компліансу спостерігається загальне його збільшення до 71,5±14,6 мл/см вод.ст. Прийнято вважати, що високий компліанс (C>60) свідчить про високу еластичність сечового міхура [3]. Але ми відмітили, що в даному випадку, підвищення показника відбувається на фоні значного зниження детрузорного тиску. Значить, таке підвищення показника може свідчити про втрату тону детрузора, що, в свою чергу, є свідченням зниження активного компоненту компліансу, який залежить від ступеня тонічного напруження м'язів. Одночасно може відбуватись підвищення пасивного компонента компліансу, що залежить від вмісту сполучної тканини в стінці сечового міхура [2]. Крім того, відмічається підвищення проміжного показника компліансу від початку наповнення сечового міхура до виникнення 1 поклику до 68,7±14,3 мл/см вод.ст.

Це відбувається на фоні зниження порогу чутливості. Тому, такі зміни ще можна розцінювати як прояви порушення сенсорної іннервації детрузора. А останнє є елементом розвитку діабетичної полінейропатії. З цього випливає, що показник компліансу можна вважати діагностичним критерієм розвитку автономної нейропатії сечового міхура при цукровому діабеті – діабетичної цистопатії.

Аналіз функціонального стану детрузора показав, що у хворих обстеженої групи відзначаються різні види чутливості. В 9 (42,9 %) випадках поріг чутливості був не змінений. Зміщення відчуття першого поклику вправо – гіпосенсорність – спостерігалась теж у 9 (42,9 %) жінок. А у 3 (14,2 %) пацієнок були ознаки гіперсенсорності (рис. 4).

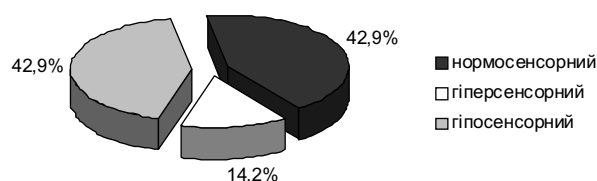


Рис. 4. Стан чутливості детрузора у жінок з цукровим діабетом 2 типу.

Більш показовими є зміни скоротливої функції детрузора. У більшості обстежуваних виявлена гіпотонія сечового міхура – 14 (66,7 %) жінок, а у 1 (4,7 %) пацієнтки відзначалась повна відсутність тону детрузора протягом всього часу дослідження. Нормальний стан скоротливої здатності м'яза сечового міхура був у 6 (28,6 %) обстежених (рис. 5).

За станом активності детрузора обстежені хворі розподілились наступним чином: збережена функція детрузора

(норморефлексія) спостерігалась у 10 (47,6 %) жінок, знижений поріг рефлекторної збудливості був у 6 (28,6 %) пацієнток і у 5 (23,8 %) обстежуваних під час фази наповнення спостерігались мимовільні скорочення детрузора (фазова гіперактивність) (рис. 6).

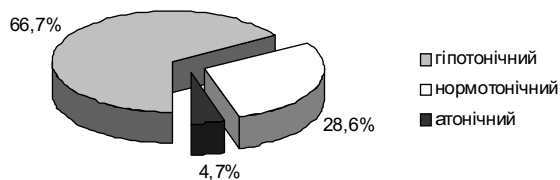


Рис. 5. Стан скоротливої здатності сечового міхура у жінок з цукровим діабетом 2 типу.

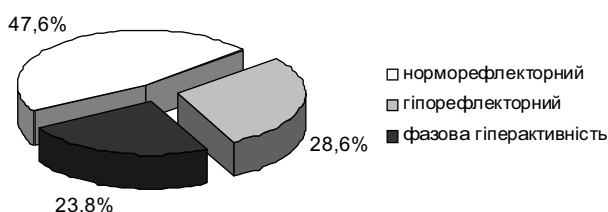


Рис. 6. Стан активності детрузора у жінок з цукровим діабетом 2 типу.

З наведених діаграм очевидно, що при цукровому діабеті детрузор має схильність до зниження своєї функціональної здатності в основному за рахунок втрати тону та зниження порогу чутливості.

**ВИСНОВКИ** 1. Сечовипускання у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, має обструктивний характер, що в 61,9 % випадка проявляється детрузорно-сфінктерною диссинергією.

2. Функціональний стан сечового міхура у хворих на діабет змінюється за рахунок зниження чутливості та скоротливої здатності, що, в свою чергу, поглиблює обструкцію.

3. Компенсація функції сечового міхура відбувається за рахунок збереженої активності детрузора та підвищення абдомінального тиску в процесі наповнення.

#### Література

1. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2003. – 752 с.
2. Крупин В.Н., Белова А.Н.. Нейроурология: руководство для врачей. – М.: Антидор, 2005. – 464 с.
3. Уродинамические исследования у женщин / Д.Ю. Пушкар, Л.М. Гумин. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 136 с.
4. Урофлоуметрия: Справочное издание / Е.Л. Вишневецкий, Д.Ю. Пушкар, О.Б. Лоран и др. – М.: Печатный Город, 2004. – 220 с.
5. Fridodt-Moller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders // Ann. Intern. Med. – 1980. – 92 (2, pt 2) – P. 318-321.
6. Haylen B.T., Ashby D., Sutherst J.R., Frazer M.I., West C.R. Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations - the Liverpool nomograms // Br. J. Urol. – 1989 Jul. – 64(1) – P. 30-38.
7. Olapade-Olaopa E.O., Morley R.N., Carter C.J., Walmsley B.H. Diabetic cystopathy presenting as primary acute urinary retention in a previously undiagnosed young male diabetic patient // J. Diabet. Complicat. – 1997. – 11 (6) – P. 350-351.

Томашівська Т.В.

## РОЛЬ БАКТЕРІАЛЬНИХ ТА ВІРУСНИХ ЗБУДНИКІВ У РОЗВИТКУ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня

РОЛЬ БАКТЕРІАЛЬНИХ ТА ВІРУСНИХ ЗБУДНИКІВ У РОЗВИТКУ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ – Актуальність теми зумовлена ростом захворюваності на позалікарняні пневмонії, що спостерігається за останні десятиріччя в більшості країн світу. Ґрунтовних наукових розробок щодо вивчення структури збудників позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку недостатньо, що стало поштовхом до вивчення даної проблеми. Обстежено 75 дітей віком від 1-го місяця до 3-х років з позалікарняними пневмоніями. В структурі збудників, за даними бактеріального дослідження, переважає *Streptococcus viridans* та його асоціації з грам “+” та грам “-” флорою. Привертає увагу та обставина, що у половини дітей виділено вірусні збудники (здебільшого парагрипп), котрі визначають змішаний характер за етіологічним чинником пневмоній. Виявлені в даній групі дітей збудники є відмінними від загальновідомих, що свідчить про мінливість етіологічної структури пневмоній та потребує перегляду терапії.

РОЛЬ БАКТЕРІАЛЬНИХ І ВІРУСНИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РОЗВИТКУ ВНЕБОЛЬНИЧНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВОЗРАСТА – Актуальність теми обусловлена ростом заболеваемости на внебольничные пневмонии, который наблюдается последние десятилетия в большинстве стран мира. Базисных научных разработок по изучению структуры возбудителей внебольничных пневмоний у детей раннего возраста недостаточное количество, что послужило толчком к изучению проблемы. Обследовано 75 детей в возрасте от 1-го месяца до 3-х лет с внебольничными пневмониями. В структуре возбудителей, по данным бактериологического обследования, превалирует *Streptococcus viridans* и его ассоциации с грамп “+” и грамп “-” флорой. Обращает внимание то обстоятельство, что у половины детей выделены вирусные возбудители (в основном парагрипп), которые определяют смешанный характер

пневмоний по этиологической значимости. Выделенные в данной группе детей возбудители отличаются от общеизвестных, что свидетельствует об изменчивости структуры пневмоний и требует пересмотра терапии.

ROLE OF BACTERIAL AND VIRUS PATHOGENIC ORGANISMS IN DEVELOPMENT OF EXTRA-HOSPITAL PNEUMONIAS OF CHILDREN AT THE EARLY AGE – The actuality of the theme is conditioned by increasing of the morbidity rate of extra-hospital pneumonia, which is observed for the last ten years in the most countries of the world. Basic scientific elaborations on studying the structure of pathogenic organisms of extra-hospital pneumonias at the children of early age are not enough, which serves as a powerful spur to study the above-mentioned problem. There have been observed 75 children at the age of 1 month up to three years with the diagnosis of extra-hospital pneumonia. According to the bacteriological tests in the structure of pathogenic organism predominates. *Streptococcus viridans* and its associations with gram+ and gram flora. We should also pay attention to the fact that in the half of all the children are emitted virus pathogenic organisms (mostly parapneumonia), which determine mixed character of pneumonia according to its etiological significance. Pathogenic organisms which were emitted in the given group of children differ from the common ones. It proves the variability of the pneumonia structure and requires a reconsideration of the general therapy.

**Ключові слова:** позалікарняна пневмонія, ранній вік, збудники.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, ранний возраст, возбудители.

**Key words:** extra-hospital pneumonia, early age, pathogenic organisms.

**ВСТУП** Позалікарняна пневмонія є одним із найбільш поширених захворювань органів дихання у дітей раннього віку, з якими зустрічається дільничий лікар. За останнє десятиріччя в більшості країн світу спостерігається ріст захворюваності на позалікарняні пневмонії. Серед дітей першого року життя, госпіталізованих з приводу гострих бронхолегневих захворювань, 25-35 % випадків складають гострі пневмонії [5]. Найбільш часто хворіють діти дошкільного віку (40 з 1000) та першого року життя (20 з 1000) [6]. В Україні кількість дітей, госпіталізованих з приводу гострої пневмонії у віці від 1 місяця до 1 року, складає 29 % [5].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Незважаючи на досягнення дитячої пульмонології в питанні етіології пневмоній, вивчення (дослідження) збудників залишається актуальною проблемою. Пневмонія в більшості випадків (90-95 %) викликається бактеріальними інфекціями [6]. Згідно з консенсусом, прийнятим Американською Академією педіатрії [4] і даних вітчизняних пульмологів, на даний час головною в етіології позалікарняних пневмоній є *Streptococcus pneumoniae*, також значна роль гемофільної палички, синегнійної палички, мікоплазми, хламідії.

Разом з тим, у дітей раннього віку, особливо у дітей першого півріччя життя, етіологічне значення пневмокока вкрай незначне через наявність пасивного (материнського) імунітету. В цьому віковому періоді пневмонії частіше зумовлені вищеперерахованими збудниками. І тільки у дітей, старших 6-ти місяців, зростає роль пневмокока в етіології пневмоній, досягаючи значень, властивих старшому віку на другому році життя (35-45 % для пневмокока) [6].

Як показують численні дослідження, при обстеженні клінічно здорових дітей 20-30 % з них є транзиторними

носіями стрептококів, 10-15% – гемофільної палички, мікоплазми, хламідії, 20-35 % – стафілококів, клебсієли, синегнійної палички, ентерококів [6]. Крім того, у дітей перших трьох-п'яти місяців життя в 30-40 % випадків з носоглотки виділяється госпітальна флора, що можна розцінити, як ante-, інтра- і постнатальне інфікування новонародженого. Під час впливу певних факторів (ГРВІ, переохолодження та ін.) дана флора "активізувавшись" призводить до розвитку інфекційно-запального процесу, зокрема – пневмонії [6].

У практичній діяльності лікаря чітко встановити етіологію пневмонії досить складно, оскільки пневмонія – захворювання гостре, початок лікування, а то і все лікування, нерідко проводиться в домашніх умовах, відповідно існують технічні труднощі з забором матеріалу для мікробіологічного та вірусологічного дослідження. Спектр збудників досить широкий та має певні особливості у дітей раннього віку. Так, респіраторно-вірусна інфекція має не тільки самостійне етіологічне значення для виникнення захворювань у дітей раннього віку, але є майже обов'язковим фоном для розвитку бактерійного запалення.

Мета дослідження – відстежити структуру збудників позалікарняних пневмоній у дітей раннього віку.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Під нашим спостереженням знаходилось 75 дітей раннього віку (від 1 місяця до 3-х років) з ускладненим та неускладненим перебігом пневмонії, які перебували на лікуванні в інфекційно-діагностичному, інфекційному та реанімаційному відділеннях Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні в 2004-2006 рр. Серед них було 42 (56,0 %) хлопчики і 33 (44,0 %) дівчинки. Основну групу склали пацієнти, старші року (табл. 1).

**Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком і статтю**

Стать	Вік			
	Від 1 міс. до 6 міс.	Від 6 міс. до 1 року	Від 1 року до 3-х років	Загальна кількість, (%)
Хлопчики	8	12	22	42 (56,0 %)
Дівчатка	12	6	15	33 (44,0 %)
Загальна кількість	20 (26,7 %)	18 (24,0 %)	37 (49,3 %)	75 (100,0 %)

У стаціонар дітей госпіталізували на 3 - 4-й день захворювання в основному за направленням дільничного педіатра – 44 дитини (58,7 %), невідкладною допомогою 28 осіб (37,3 %), та батьки 3-х дітей (4,0 %) звернулись самостійно.

23 особи (30,7 %) були госпіталізовані з діагнозом ГРВІ, обструктивний бронхіт; 6 осіб (8 %) – з діагнозом ГРВІ та 2 дітей (2,7 %) – з діагнозом гостра кишкова інфекція.

Скарги при госпіталізації можна згрупувати у такі синдроми: інтоксикаційний (94,6 %), респіраторний (100,0 %), дихальної недостатності (63,3 %). Інтоксикаційний синдром представлений підвищенням температури до субфебрильних (33,3 %) та фебрильних (61,3 %) цифр; блідістю шкірних покривів (82,7 %), загальною слабкістю (45,3 %). Дихальна недостатність спостерігалась на момент госпіталізації у 40 пацієнтів (63,3 % випадків). Респіраторна симптоматика в основному представлена кашлем сухого характеру (85,3 %), меншою мірою – вологого (14,7 %).

Фізикальне дослідження органів дихання засвідчило, що у 77,3 % хворих був повний збіг патологічних даних перкусії (локальне вкорочення перкуторного звуку), аускульту-

тації та в подальшому результатів рентгенологічного обстеження. У решти хворих (22,7 % випадках) з вираженими проявами бронхіальної обструкції спостерігались такі перкуторні дані: коробковий звук та звук з коробковим відтінком. В міру купірування бронхообструктивного синдрому визначалось локальне вкорочення перкуторного звуку в проекції пневмонічного вогнища.

При ретельному зборі анамнезу вдалось з'ясувати, що більшість дітей народились від фізіологічної вагітності (64,0 %) та фізіологічних пологів (90,7 %). У групі обстежених було лише 3 недоношених дітей. Тривалість грудного вигодовування пацієнтів була різною (табл. 2).

Отже, 65 дітей із 75 обстежених (86,7 %) перебували на грудному вигодовуванні, з них 13 дітей (20,0 %) були на грудному вигодовуванні під час хвороби.

З анамнезу життя відомо, що на пневмонію вперше захворіла 71 особа, повторно – четверо дітей. В структурі захворювань, які перенесли раніше, переважає ГРВІ (37,0 %), гострий бронхіт (18,6 %), пневмонія (5,0 %).

Під час досліджень використовувались загальноприйняті методи клінічної і лабораторної діагностики (загаль-

**Таблиця 2. Тривалість грудного вигодовування серед обстежених**

№	Вік	До 3-х місяців	До 6-ти місяців	До 9 місяців	> 9 міс.	Загальна к-ть, (%)
1	Кількість дітей на грудному вигодовуванні	39	13	4	2	65 (86,7 %)
2	Кількість хворих дітей	6	2	3	2	13 (20,0 %)

ний аналіз крові, загальний аналіз сечі та рентгенографія органів грудної клітки), бактеріологічне дослідження харкотиння, змиви з носоглотки на віруси методом імуноферментного аналізу.

Встановлено, що двобічна локалізація патологічного процесу спостерігалась у 25 випадках (33,3 %), однобічна інфільтрація частіше виявлялась в правій легені – в 38 випадках (50,7 %), лівій – в 12 випадках (16,0 %). За даними загального аналізу крові, лейкоцитоз ( $15,10 \pm 4,47$ ) г/л. виявлявся у 33 (44,0 %) пацієнтів; паличкоядерний зсув вліво ( $11,20 \pm 0,52$ ) % у 59 дітей (78,7 %); підвищення ШОЕ ( $24,95 \pm 3,64$ ) мм/год у 21 (28,0 %) дитини; анемія ( $98,81 \pm 7,31$ ) г/л спостерігалась у 49 дітей (65,3 %).

У 70,7 % випадків загальний стан при госпіталізації розцінено як середньої тяжкості та у 29,3 % (22 дітей) тяжкий.

Під час проведення бактеріологічного дослідження харкотиння у 25,8 % пацієнтів виділено *Streptococcus pneumoniae*. Виділення монофлори (*Streptococcus haemolyticus*) спостерігалось в одному випадку. В решті випадків діагностовано поєднання грам "+" і грам "-" флори, частіше всього домінувало поєднання *Streptococcus viridans* із нейсерією (38,7 %).

При проведенні вірусологічного дослідження у 45 дітей віруси було виділено у 22 хворих (48,9 %). Структура збудників розподілена так: парагрип – 14 дітей (63,6%), респіраторно-сентиціальна – 6 дітей (27,3 %), аденовірусна – 2 дітей (9,1 %), грип А – 2 дітей (9,1 %). У двох випадках мало місце поєднання двох видів вірусів: парагрип з респіраторно-сентиціальним та грип А з парагрипом.

Результати бактеріологічного і вірусологічного досліджень свідчать про високу частоту поєднання бактеріальних і вірусних збудників при позалікарняній пневмонії. Вірусно-бактеріальна асоціація представлена у 70,9 % випадків вірусом грипу А, парагрипу та респіраторно-сентиціальним, що поєднувались з грам "+" флорою (41,9 %), також з грам "+" флорою і грибами р. *Candida* – в 1 випадку.

**ВИСНОВКИ** Отримані результати бактеріологічного, вірусологічного дослідження не зовсім збігаються із роботами групи дослідників [1, 2, 6], що може бути пов'язано із малою кількістю обстежень та певними технічними труднощами при заборі харкотиння у дітей раннього віку. Однак вищевказані дані змушують уточнити спектр причинно значимих збудників позалікарняних пневмоній, оскільки це впливатиме на склад медикаментозної терапії.

#### Література

1. Джавец Э., Мельник Дж., Эйдельберг Э. Руководство по медицинской микробиологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1982. – 364 с.
2. Майданик В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой пневмонии у детей. – Киев, 2002. – 106 с.
3. "Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія". Наказ МОЗ України від 13.01.05 р. № 18.
4. Сенюта Л.Н. Фармако-биохимические аспекты патогенетической терапии осложненной пневмонии у детей первого года жизни // Новости медицины и фармации в Украине. – 2005. – № 19. – С.13-16.
5. Фащенко Ю.И., Мостовой Ю.М. Доставочные устройства в пульмонологии (общие сведения о состоянии проблемы в Украине). – Киев, 2001. – 20 с.
6. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Клиника диагностика и лечение внебольничных пневмоний у детей. – Донецк, 2004. – С. 5-16, 31, 35, 50-51, 54-57.

П'ятночка І.Т., Корнага С.І.

### РАК ЛЕГЕНЬ У ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ СТАЦІОНАРІ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

**РАК ЛЕГЕНЬ У ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ СТАЦІОНАРІ** – Частота раку легень в протитуберкульозному стаціонарі за останні роки висока і становить 8,47 %, а поєднані ураження (міксти) – 1,54 %. Помилки діагностики зумовлені недостатніми знаннями з онкології, невикористанням в потрібному обсязі доступних, сучасних і, разом з тим, високоєфективних методів діагностики на догоспітальному етапі.

**РАК ЛЕГКИХ В ПРОТИВУБЕРКУЛЬОЗНОМУ СТАЦІОНАРІ** – Частота рака легких в протитуберкульозному стаціонарі за последние годы высокая и составляет 8,47 %, а сочетанные поражения (миксты) – 1,54 %. Ошибки диагностики обусловлены недостаточными знаниями онкологии, использованием в неполном объеме доступных, современных и, в тоже время, высокоэффективных методов диагностики на догоспитальном этапе.

**LUNG CANCER IN ANTITUBERCULOSIS HOSPITAL** – Frequency of lung cancer in antituberculosis hospital for the last years is high and it makes 8,47 %, and associative defeats – 1,54 %. Mistakes of diagnostics are caused by insufficient knowledge in oncology, use in incomplete volume of accessible, modern and, simultaneously, highly effective methods of diagnostics in pre-hospital stage.

**Ключові слова:** рак легень, туберкульоз, протитуберкульозний стаціонар.

**Ключевые слова:** рак лёгких, туберкулёз, протитуберкулёзный стационар.

**Key words:** lung cancer, tuberculosis, antituberculosis hospital.

**ВСТУП** В умовах туберкульозної епідемії [1] повсюдно спостерігається ріст захворюваності на рак легень. Ефективність лікування цього захворювання, як і туберкульозу, певною мірою залежить від своєчасного його розпізнання, тому ранню діагностику слід вважати основною в бо-

ротьбі з раком легень [2]. Однак рання діагностика часто досить тяжка, оскільки захворювання тривалий час перебігає безсимптомно і клініка бронхогенного раку непатогномонічна, споріднена з іншими захворюваннями, передусім, з туберкульозом легень. Несвоечасна діагностика цих захворювань, поряд з іншими чинниками, зумовлена недостатніми фтизіатричною і онкологічною настороженістю та знаннями, передусім, лікарів загальної медичної мережі [1, 2, 3, 4].

Проблема легеневої онкології тісно переплітається з проблемами фтизіатрії ще і з тієї причини, що останніми роками значно почастишали поєднання туберкульозу і раку легень (міксти), до того ж темпи поєднаної патології випереджують динаміку росту раку легень [5]. Думки вчених про взаємозв'язок між туберкульозом і раком до недавнього часу були суперечливі. Тепер з'ясовано, що туберкульоз відіграє певну роль у виникненні бронхогенного раку не як специфічний процес, а як будь-який хронічний запальний процес, який при наявності додаткових умов, передусім, канцерогенних факторів, може призвести до виникнення раку.

Поєднання туберкульозу і раку легень частіше спостерігається у чоловіків віком понад 50 років, при неактивному вогнищевому туберкульозі, при фіброзно-кавернозному і циротичному туберкульозі легень, що перебігають хронічно, з перевагою продуктивного типу реакцій, вираженими склеротичними змінами в легеневій тканині і бронхах [6].

Незважаючи на сучасні досягнення науки в галузі фтизіатрії та онкології, на сьогодні спостерігаються значні труд-

нощі при диференціальній діагностиці туберкульозу і раку легень, а кількість діагностичних помилок не зменшується. Пацієнтів на рак легень часто направляють у протитуберкульозні заклади, а хворих на туберкульоз легень – до онколога. Все це значно утруднює їх своєчасне виявлення і в результаті дуже негативно відображається на ефективності лікування.

Мета нашої роботи полягала у вивченні частоти раку легень в протитуберкульозному стаціонарі, причин діагностичних помилок і на підставі отриманих результатів запропоновані заходи щодо покращення диференціальної діагностики туберкульозу і раку легень на догоспітальному етапі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведено аналіз 9741 стаціонарних історій пацієнтів, які перебували на стаціо-

нарному лікуванні в обласному протитуберкульозному диспансері з 1997 по 2004 роки. В загальній структурі хворих злюкисний процес діагностований у 825 (8,47 %) осіб.

Із загальної кількості хворих на онкопатологію осіб чоловічої статі було 91,64 %, жіночої – 8,36 %, тобто в 11 раз частіше. Переважали жителі сільської місцевості – 57,09 %, віком понад 45 років (72,73 %).

Результати аналізу сумарних даних за 1997-2000 рр. і 2001-2004 рр. порівнювалися між собою і піддавалися статистичній обробці.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Злюкисні пухлини органів грудної клітки по формах і роках спостереження подані в таблиці 1.

Таблиця 1. Частота і характер злюкисного процесу (%)

Форми злюкисного процесу	Роки										
	1997 n = 1126	1998 n = 1087	1999 n = 1090	2000 n = 1275	Разом за 1997- 2000 n=4578	2001 n = 1413	2002 n = 1263	2003 n = 1314	2004 n = 1173	Разом за 2001- 2004 n=5163	Всього за 8 років n = 9741
Рак легень	7,90	7,91	6,88	7,22	7,47	5,66	8,23	7,69	5,97	6,88	7,16
а) центральний	83,15	77,91	81,33	78,26	80,12	81,25	85,58	86,14	84,29	84,51	82,35
б) периферичний	16,85	22,09	18,67	21,74	19,88	18,75	14,42	13,86	15,71	15,49	17,65
Канцероматоз	0,36	0,18	0,28	0,31	0,28	0,50	0,08	0,08	-	0,17	0,23
Мезотеліома	-	0,09	0,18	0,08	0,09	0,14	-	0,46	0,51	0,27	0,18
Лімфосаркома	-	0,18	-	-	0,04	0,14	-	0,08	-	0,06	0,05
Міксти (туберкульоз+рак)	0,75	0,80	1,62	2,13	1,33	1,82	1,65	1,80	1,68	1,74	1,54
Разом	8,70	8,83	8,26	8,71	8,63	7,50	9,18	9,21	7,42	8,33	8,47

З таблиці видно, що як по роках, так в першому і другому чотириріччях пухлини спостерігалися, в основному рівномірно. Проте намітилась очевидна тенденція збільшення кількості хворих з центральним і зменшення числа осіб з периферичним формами раку легень, що свідчить про більш тяжкі запущені його форми в останні роки ( $p > 0,05$ ). Це підтвердилось при бронхоскопії, оскільки в переважній більшості випадків (понад 80 %) пухлина локалізувалась в сегментарних, часткових чи головних бронхах. Права легень уражалася частіше за ліву, переважно верхні частки і передні сегменти. В другому чотириріччі почастишали міксти (поєднання активного туберкульозу та бронхокарциноми) ( $p > 0,05$ ), що співзвучно з нашими даними попередніх років [ 3 ].

Значний відсоток (78,06 %) хворих з раком легень III-IV стадій захворювання свідчить про недбайливе ставлення пацієнтів до свого здоров'я, помилки лікарів загальної мережі та фтизіатрів на догоспітальному етапі. Як з'ясувалося, при ретроспективному аналізі історій хвороб найчастіше помилки фтизіатрів були зумовлені недостатньою інтерпретацією анамнестичних даних, недостатнім об'ємом обстеження хворих, труднощами діагностики, рідше – гіпердіагностикою туберкульозу, відсутністю онконастороженості.

До речі, необхідно зауважити, що дуже важливе значення має цитологічне дослідження харкотиння. Це один із методів раннього виявлення раку легень і його морфологічної різновидності. За даними різних авторів, при центральній формі раку в харкотинні виявляють клітини пухлини в 52-88 % хворих, при периферичній – результативність методу складає 33-61 %. Ось чому цитологічне дослідження харкотиння повинно бути відправним пунктом при обстеженні хворих з підозрою на бронхогенний рак і в поліклінічних умовах.

Таким чином, з проведеного аналізу випливає, що проблема раку легень в клініці туберкульозу є надзвичайно актуальною і потребує всебічного її вирішення. Помилки діагностики на догоспітальному етапі часті, невиправдано тривалий час стаціонарного обстеження до верифікації діаг-

нозу з наступним переведенням хворого в онкодиспансер для специфічної протиракової терапії в переважній більшості малоефективне через пізні її застосування. До цього додаються і значні непрофільні фінансові витрати протитуберкульозних диспансерів.

**ВИСНОВКИ** 1. Частота раку легень в протитуберкульозному стаціонарі за останні роки висока і в загальній структурі хворих становить 8,47 %, а поєднані ураження (міксти) – 1,54 %.

2. Рак легень в переважній більшості випадків діагностується пізно – в III-IV стадіях захворювання (78,06 %).

3. Причини помилок найчастіше зумовлені недостатньою інтерпретацією анамнестичних даних, особливістю перебігу захворювання, труднощами діагностики, гіпердіагностикою туберкульозу, недостатніми знаннями з онкології та відсутністю онконастороженості лікарів, невикористанням доступних сучасних методів діагностики на догоспітальному етапі.

4. Найбільш ефективними методами обстеження хворих при диференціальній діагностиці туберкульозу і раку легень є рентгенологічний, бронхологічний, а також бактеріоскопічне і цитологічне дослідження харкотиння, в т.ч. за методом безпосереднього забору бронхіального вмісту на предметне скло [7].

5. Підвищення знань і онконастороженості лікарями, застосування доступних сучасних найбільш ефективних методів диференціальної діагностики на догоспітальному етапі дозволить знизити відсоток непрофільних хворих в тубстаціонарах і зменшити нераціональні фінансові витрати.

**Література**

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.  
 2. Перельман М.И. Рак лёгкого // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2005. – № 6. – С. 10-20.  
 3. П'ятночка І.Т. Диференціальна діагностика туберкульозу і раку легень в закладах протитуберкульозної служби: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1993. – 36 с.

4. Черняев А.А. Диагностические ошибки в пульмонологии // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 5-11.  
 5. Корецкая Н.М., Москаленко Л.В. Клинико-рентгенологические аспекты рака лёгкого у больных туберкулёзом // Проблемы туберкулёза. – 1990. – № 11. – С. 35-39.

6. Акимов О.В. Рак лёгкого на фоне хронического туберкулёза // Проблемы туберкулёза. – 1991. – № 3. – С. 72-75.  
 7. А.с. 1644899 (СССР). Устройство для забора мокроты из гортани (Пятночка И.Т.). Опубл. 30.04.91. Бюл. № 16 // Открытия. Изобретения. – 1991. – № 16. – С. 27.

Гутор Т.Г.

**ПАЦІЄНТИ ПЕРВИННОГО РІВНЯ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРО ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я ТА ПРО ЧИННИКИ, ВІД КОТРИХ ЗАЛЕЖИТЬ СТАН ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ(ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького**

ПАЦІЄНТИ ПЕРВИННОГО РІВНЯ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРО ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я ТА ПРО ЧИННИКИ, ВІД КОТРИХ ЗАЛЕЖИТЬ СТАН ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ (ЗА ДАНИМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ) – Результати соціологічного дослідження серед пацієнтів сімейних лікарів міста Львова (n=400, p<0,05) переконливо засвідчують про недостатню інформованість респондентів стосовно змісту, складових поняття громадське здоров'я та впливу негативних чинників на стан здоров'я населення і вміння населення управляти цими процесами в щоденному суспільному житті.

ПАЦИЕНТЫ ПЕРВИЧНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОБ ОБЩЕСТВЕННОМ ЗДОРОВЬЕ И О ФАКТОРАХ, ОТ КОТОРЫХ ЗАВИСИТ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА (ПО ДАННЫМИ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) – Результаты социологического исследования среди пациентов семейных врачей города Львова (n = 400, p<0,05) убедительно свидетельствуют о недостаточной информированности респондентов относительно содержания, составляющих понятия общественное здоровье и влияния негативных факторов на состояние здоровья населения, а также умения населения управлять этими процессами в ежедневной общественной жизни.

PATIENTS OF PRIMARY LEVEL OF MEDICAL SERVICE ABOUT SOCIAL HEALTH AND FACTORS INFLUENCING THE STATE OF HUMAN HEALTH (BY RESULTS OF THE SOCIAL INVESTIGATION) – The results of the social investigation among patients of family doctors in Lviv (n = 400, p <0,05) convincingly prove the insufficient awareness of respondents concerning contents, constituent parts of the conception of social health and influence of negative factors on the state of health of population and ability of the population to manage these processes in everyday social life.

**Ключові слова:** здоров'я, громадське здоров'я, негативні чинники в стані здоров'я, пацієнт, сімейна амбулаторія, первинний рівень медичного забезпечення.

**Ключевые слова:** здоровье, общественное здоровье, негативные факторы в состоянии здоровья, пациент, семейная амбулатория, первичный уровень медицинского обеспечения.

**Key words:** health, social health, negative factors in the state of health, patient, family dispensary, primary level of medical service.

**ВСТУП** Формування серед населення незалежної України основ громадського здоров'я як економічного базису нашого демократичного суспільства базується на вимогах Закону України "Основи законодавства про охорону здоров'я" (1992 р.) [7] та Закону України "Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення" (1994 р.) [4]. Це, на перший погляд, є справедливим, що цілком і повністю теоретично відповідає вимогам Європейського Союзу та Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, котрі викладені в Ачесонській доповіді (1998 р.) [9].

Проте реалії сьогодення засвідчують безсистемність новітньої України в своїх діях перед своїм власним народом у питанні охорони його здоров'я, що, власне, і констатується в Міжгалузевій комплексній програмі "Здоров'я нації" на 2002-2011 роки [6].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Власне, така кризова ситуація в здоров'ї громадян незалежної України навела нас на думку виконати наукове дослідження, метою якого є визначення рівня інформованості населення із числа пацієнтів

первинного рівня медичного забезпечення про сутність громадського здоров'я як соціальної категорії суспільства та стану розуміння ними наявності і впливу різноманітних негативних чинників на стан свого власного здоров'я.

Соціологічне дослідження виконано на вибірковій статистичній сукупності (n=400, p<0,05) серед пацієнтів сімейних лікарів міста Львова методом анкетування, згідно з спеціально опрацьованою нами соціологічною програмою "Анкета вивчення думки різних категорій населення про здоров'я" з подальшою автоматизованою обробкою отриманих даних на персональному комп'ютері з використанням програм "MS Excel" та "SPSS".

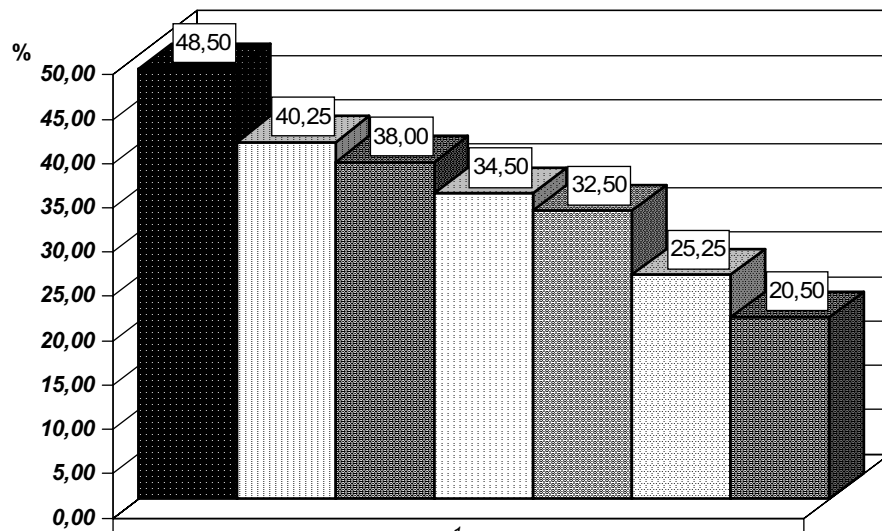
У ході виконання наукової роботи нами використані соціологічний, статистичний, математичний, кореляційно-регресійний методи та метод структурно-логічного аналізу з врахуванням принципів системного аналізу та системного підходу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Аналіз отриманих результатів виконаного соціологічного дослідження засвідчує, що (24,04±1,78) % (p<0,01) опитаного населення погодилось із запропонованим змістом поняття "громадське здоров'я", тоді як (56,15±1,80) % респондентів у цьому питанні не висловили своєї думки, а (19,81±1,32) % анкетованих заперечили саме такий зміст його трактування, хоча при цьому власного варіанту ніхто із них не запропонував.

Населенню, котре підпадало під вибірку статистичну сукупність у виконуваному дослідженні, було запропоновано висловитись про складові, котрі, власне, і формують рівень громадського здоров'я. Результати з цього питання подано на рисунку 1. Проте доцільним є в цьому питанні акцентувати увагу, що респонденти перші три рейтингові місця віддали відповідно процесу відтворення нації (48,50±2,50) %, духовному (40,25±2,45) % та фізичному розвитку населення (38,00±2,43) %. Все це переконливо засвідчує, що певною мірою, спільна думка населення, яке досліджували, відповідає вищенаведеному змісту поняття громадське здоров'я. Проте наявна розбіжність у сформованих думках респондентів поміж розумінням змісту поняття "громадське здоров'я" та його складовими дає змогу нам стверджувати, що опитане населення на підсвідомому рівні має інформацію чи знає про існування такої категорії в суспільному житті незалежної країни, як громадське здоров'я, але не вміє самостійно синтезувати із щоденного життя його складові в одне поняття.

Враховуючи ту ситуацію, що здоров'я населення новітньої України вже більше десяти років вражене такими кризовими явищами, як низька народжуваність (за останні десять років показник народжуваності зменшився на 21%), висока загальна смертність серед населення (за аналогічний період показник загальної смертності зріс на 13%) та відповідним зменшенням чисельності населення України (приріст населення є негативним вже з 1991 року, а зараз





	1
■ відтворення населення	48,50
▤ духовний розвиток населення	40,25
▨ фізичний розвиток населення	38,00
▣ міцність держави	34,50
▩ якість навколишнього середовища	32,50
▧ активність життя популяції	25,25
▦ ступінь відтворення суспільних ресурсів	20,50

Рис. 1. Значимість (%) чинників, котрі формують рівень громадського здоров'я на погляд пацієнтів сімейних лікарів міста Львова

він становить мінус 7,5 випадка на 1000 населення) [3], ми поцікавилися в анкетованого населення, наскільки загальний стан здоров'я населення впливає на процеси саме суспільного відтворення.

(82,50±1,90) % ( $p < 0,001$ ) респондентів в цьому питанні висловили думку про прямий вплив на процеси суспільного відтворення населення його стану здоров'я. Це цілком і повністю, на нашу думку, відповідає позиції в цьому питанні вчених соціальної гігієни В. Канепа, Г. Царегородцева, А. Анохіна та ін. [1, 5]. При цьому (7,00±1,28) % анкетованих заперечили це твердження, а (10,50±1,53) % опитаних не висловили власної думки.

За допомогою кореляційного аналізу нами було встановлено, що поміж рівнем позитивних відповідей на поставлене запитання про вплив стану здоров'я населення на процеси його суспільного відтворення та віком і освітою респондентів існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили (відповідно  $r = +0,68$  – для віку та  $r = +0,40$  – для освіти). Значимість коефіцієнтів регресії ( $R_{x/y}$ ) переконливо доводить нам, що із зростанням віку опитаних на 10 років рівень позитивних відповідей на пропонуване запитання в соціологічному дослідженні зростатиме в середньому на 2,67 %, а із зростанням освітнього рівня опитаних на один крок – число стверджувальних результатів збільшуватиметься на 3,74 %.

Окрім цього, нами вивчалася думка серед населення із числа пацієнтів сімейних амбулаторій міста Львова про розуміння ними існування несприятливих впливів на організм ряду чинників, котрі підвищують ймовірність погіршення їх стану здоров'я.

Аналіз отриманих результатів засвідчує, що (87,25±1,67) % анкетованих погоджуються з тим, що на здоров'я співвітчизників негативно впливає такий ендогенний керований фактор ризику, як спосіб життя, тоді як (67,25±2,35) % респондентів схильні думати про негативний вплив на здоров'я спадкових факторів, а (29,50±2,28) % – саме біології людини.

Із числа екзогенних факторів, на думку опитаних пацієнтів, на здоров'я населення у (74,25±2,19) % негативно впливає стан зовнішнього середовища, у (46,75±2,49) % – природно-кліматичні умови, тоді як (41,75±2,47) % респондентів вважають, що саме теперішня діяльність закладів охорони здоров'я має також негативний вплив на стан здоров'я українського народу. Ці дані значною мірою збігаються з результатами досліджень, виконаних такими вченими з соціальної гігієни, як Б. Роббінс та Ю. Лисицин [8].

Оскільки здоров'я є багатокомпонентним поняттям і визначається значною мірою соціальним благополуччям [2], в ході виконаного дослідження було запропоновано респондентам із числа пацієнтів сімейних лікарів міста Львова оцінити рівень їх задоволеності різними соціальними аспектами здоров'я, про що засвідчують дані рисунка 2.

Аналіз отриманих даних стверджує, що на даний час матеріальним добробутом як соціальним фактором задоволені (4,50±1,04) % ( $p < 0,001$ ) респондентів, тоді як (5,25±1,12) % ( $p < 0,001$ ) анкетованих задоволені рівнем медичного обслуговування. При цьому своїм теперішнім соціальним становищем як громадяни незалежної держави є незадоволеними дев'ять з десяти пацієнтів сімейних амбулаторій міста Львова (91,75±1,38) %, а наявними побутовими умовами – (88,00±1,62) % респондентів, тоді як (84,24±1,82) % опитуваних не влаштовує їхня професійна діяльність.

Власне, така висока негативна оцінка соціальним аспектами суспільного життя, на нашу думку, певною мірою має вплив на стан здоров'я людей і може стати каменем спотикання в процесі вирішення проблем здоров'я у суспільстві, оскільки населення, насамперед, буде цікавитись своїм соціальним благополуччям, нехтуючи при цьому рекомендаціями лікарів первинного рівня медичного забезпечення стосовно зміцнення та збереження їх здоров'я.

Для підтвердження чи спростування тези про другорядність власного здоров'я з-поміж багатьох існуючих

людських потреб суспільного життя анкетованим було запропоновано дати відповідь на запитання: "Що Вас сьогодні хвилює, насамперед, у вашому суспільному житті?". Результати отриманих даних подано в таблиці 1.

Той факт, що в аналізованому запитанні респонденти поставили на перші рейтингові місця здоров'я як рідних, так і своє особисте, а соціальним чинникам надали другорядне значення, ставить перед науковцями від охорони здоров'я та практичними лікарями чимало запитань. Проте однозначно це дає змогу стверджувати про важливість роботи сімейного лікаря у царині зміцнення та збереження здоров'я мешканців на первинному рівні медичного забезпечення.

**ВИСНОВКИ** Аналіз отриманих результатів виконаного соціологічного дослідження засвідчує.

1. Лікарям первинного рівня медичного забезпечення як серед здорового населення, так і пацієнтів необхідно за-

центувати увагу на питаннях санітарно-просвітницької роботи на змісті та складових понять здоров'я, громадського здоров'я, впливу негативних чинників на стан здоров'я населення та навчати його управляти цими процесами в щоденному суспільному житті.

2. Рекомендувати керівникам органів охорони здоров'я місцевого самоврядування та головним лікарям комунальних лікарень звернути увагу та вжити заходи щодо підвищення якості надання медичної допомоги населенню, оскільки не може не дивувати той факт, що 4 з 10 опитаних стверджують, що сьогоднішня діяльність закладів охорони здоров'я має негативний вплив на стан здоров'я пацієнтів.

3. Для прогресивного розвитку незалежної держави України всім нам слід усвідомити, що основним рушійним чинником демократичного суспільства повинно стати здоров'я громади та окремої людини як економічної одиниці країни.

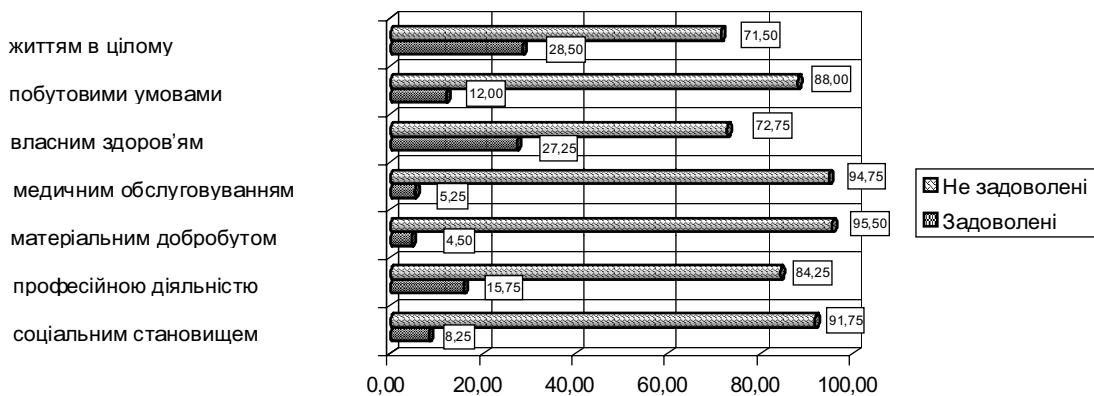


Рис. 2. Задоволеність (%) пацієнтів сімейних лікарів міста Львова різними соціальними аспектами здоров'я.

**Таблиця 1. Деякі з потреб суспільного життя людини (%), на думку респондентів, із числа пацієнтів сімейних амбулаторій міста Львова**

Назва людських потреб	M, %	m, ±%	p	Рейтингове місце
Здоров'я рідних	69,25	2,31	<0,001	I
Власне здоров'я	66,50	2,36	<0,001	II
Злагода в сім'ї	50,75	2,50	<0,001	III
Благополуччя в родині	49,25	2,50	<0,001	IV
Економічний підйом в Україні	45,50	2,49	<0,001	V
Здоров'я близьких людей	45,00	2,49	<0,001	VI
Матеріальний добробут сім'ї / родини	43,75	2,48	<0,001	VII
Духовний стан сім'ї / родини	28,75	2,26	<0,001	VIII
Політична злагода в суспільстві	28,75	2,26	<0,001	IX
Визнання держави Україна як рівної серед країн Європи	28,50	2,26	<0,001	X
Освітній рівень сім'ї / родини	24,00	2,14	<0,001	XI

Примітки: M – середній рівень значимості; m – середня похибка; p – ймовірність помилки.

**Література**

1. Анохин А.М. Некоторые социологические проблемы медицины // Методологические и социальные проблемы современной медицины и биологии. – М., 1985. – С. 121.  
 2. Ганюшкин В. Всемирная организация здравоохранения. – М., 1959. – С.13.  
 3. Державний комітет статистики України. Населення України, 2003 рік (демографічний щорічник). Відповідальна за випуск Стельмах Л.М. (2004) – Київ. – С.360-380.  
 4. Закон України "Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення" від 24 лютого 1994 р. № 4004-XII м. Київ (із змінами, внесеними згідно із Законами від 17 грудня 1996 р. № 607/96-ВР від 11 червня 1997 р. № 331/97-ВР).

5. Канеп В., Царегородцев Г., Ольшанский Б. Труд медицинских работников в условиях развитого социалистического общества. – Рига: Звайгзне, 1976. – С. 12  
 6. Концепція розвитку охорони здоров'я населення України: Указ Президента України від 7 грудня 2000 року № 1313 / 2000. – Київ. – 2001. – 29 с.  
 7. Основи законодавства України про охорону здоров'я. Закон України від 19 листопада 1992 р., № 2801-XII. – Відомості Верховної Ради (1993). – № 4 – С. 19.  
 8. Руководство по социальной гигиене и организации здравоохранения: В 2 т. / Под ред. Ю.П. Лисицина. – М., 1987. – Т.1. – С.130-131.  
 9. Independent investigation of the signs of health (Acheson report). London: State Municipal House. 1998.

**Лозинський С.Е., Жебель В.М., Гуменюк А.Ф., Хмелевська Т.А.  
ПРО ПРЯМЕ ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ТА САМОСТІЙНОГО  
ДЕННОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ**

**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова**

ПРО ПРЯМЕ ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ТА САМОСТІЙНОГО ДЕННОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ – Для оцінки принципової можливості прямого порівняння результатів добового моніторингу АТ (ДМАТ) та самостійного денного моніторингу АТ (САМДМАТ) запропоновано оригінальну дослідницьку методику, сутність якої полягає у порівнянні результатів ДМАТ зі значеннями, відібраними з великої кількості даних ДМАТ у трьох часових точках: 08.00, 15.00 та 22.00. Отримані дані показали, що між результатами, отриманими обома методами, існує сильний зв'язок, а розбіжності у більшості випадків не перевищують 5 мм рт.ст. Це може бути підґрунтям для проведення прямого порівняння середніх значень АТ, отриманих в активний період методом ДМАТ з результатами САМДМАТ.

О ПРЯМОМ СРАВНЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ДНЕВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ – Для оценки принципиальной возможности прямого сравнения результатов суточного мониторирования АД (СМАД) и самостоятельного дневного мониторирования АД (САМДМАД) предложена оригинальная исследовательская методика, суть которой состоит в сравнении результатов СМАД со значениями, отобранными из массива данных СМАД в трёх временных точках: в 08.00, 15.00 и 22.00. Полученные данные показали, что между результатами, полученными обоими методами, существует сильная связь, а различия, в большинстве своём, не превосходят 5 мм рт.ст. Это может служить основанием для проведения прямого сравнения средних значений АД, полученных методом СМАД с результатами САМДМАД.

ABOUT POSSIBILITY TO COMPARE THE RESULTS OF DAILY BLOOD MONITORING AND SELF-MEASUREMENT OF BLOOD PRESSURE – The original research method for evaluation of the principal possibility of direct comparison of ambulatory blood pressure (ABPM) and self-measurement of blood pressure (SMBP) was suggested. The matter of fact was to compare the results of ABPM with data obtained from the data massive of ABPM in three time points: at 8 a.m., 3 p.m. and 10 p.m. As a result there were the strong correlations between these two methods. The differences in estimations of BP were not exceeding 5 mm Hg in most of cases. So, this could be the basis for direct comparison of average blood pressure parameters, obtained by the methods of ABPM and SMBP.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, добове моніторування артеріального тиску, самостійне денне моніторування артеріального тиску, пряме порівняння даних.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, самостоятельное дневное мониторирование артериального давления, прямое сравнение данных.

**Key words:** essential hypertension, daily blood pressure monitoring, self-measurement of blood pressure, direct comparison of data.

**ВСТУП** Метод добового моніторингу АТ (ДМАТ) на сьогоднішній день є еталонним з точки зору своєї інформативності [1]. Він використовується як для оцінки профілю АТ, так і для контролю ефективності лікування. Проте у ДМАТ є й недоліки, серед яких, насамперед, необхідно назвати: складність проведення дослідження в умовах звичайної професійної діяльності хворого; неможливість багатоденного спостереження за хворим методом ДМАТ, викликана обтяжливістю дослідження (постійне носіння манжети та приладу); вартість ДМАТ.

За деякими даними, приблизно 25 % пацієнтів відмовляються від повторних моніторингу АТ, причому 10 % – категорично [2].

Тому контроль за рівнем АТ зручно проводити шляхом самостійного денного моніторингу АТ (САМДМАТ), коли пацієнт за допомогою автоматичного або звичайного анероїдного тонометра проводить спостереження за власним АТ. У практичній діяльності часто має місце ситуація, коли після вихідного визначення АТ методом ДМАТ, подальший контроль АТ проводять шляхом САМДМАТ. Тому постає проблема наступності значень, отриманих двома означеними вище методами. Як показали дані метааналі-

зу, виконаного групою експертів Агенції дослідження якості медичної допомоги США (2000), між значеннями АТ, отриманими різними способами: звичайним способом в лікарні, шляхом САМДМАТ та ДМАТ, існують достовірні розбіжності. Разом з тим, як відзначається у підсумковій доповіді цієї експертної групи, невелика кількість досліджень вказує, що рівень денного АТ при ДМАТ та результати САМДМАТ є схожими, але остаточного підтвердження такої думки не отримано. Отже, актуальною є оцінка принципової можливості прямого порівняння результатів ДМАТ та САМДМАТ. При вирішенні цієї задачі слід зважати на те, що, окрім гемодинамічних причин, на розбіжність даних ДМАТ та САМДМАТ впливають також фактор випадковості та методичні помилки при вимірюванні АТ. Тому для виключення цих факторів ми запропонували оригінальну дослідницьку методику, сутність якої полягає у відборі з великої кількості даних ДМАТ трьох значень, прив'язаних до певних часових точок: 08.00, 15.00 та 22.00. Такий режим вимірювань дуже наближений до реального САМДМАТ та, разом з тим, дозволяє виключити всі можливі негемодинамічні впливи на репрезентативність даних.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідженні було включено 20 хворих на гіпертонічну хворобу I-III ст. (ВООЗ) віком від 17 до 69 років. Більшість хворих були чоловіки (17 осіб). Наявність стійкої артеріальної гіпертензії підтверджувалась результатами ДМАТ, яке проводили за допомогою монітора АВРМ-04 фірми “Meditech” всім хворим. З великої кількості даних ДМАТ кожного пацієнта вибирали три вимірювання, зроблених о 8.00, 15.00 та 22.00 – АТ1, АТ2, АТ3, відповідно, та визначали середнє значення цих трьох вимірювань – АТсер. Далі визначали розбіжність між середніми даними АТ під час активного періоду ДМАТ (ДМАТ акт.) та результатами АТ1, АТ2, АТ3 та АТсер. Для статистичного аналізу користувались методами непараметричної статистики, реалізованими у програмному додатку Statistica 6.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У таблиці 1 наведено результати ДМАТ, отримані під час активного періоду доби. Як показав тест Уїлкоксона для зв'язаних сукупностей, суттєвих відмінностей між результатами ДМАТ за весь активний період та окремими результатами, отриманими о 08.00 та 15.00 немає, а результати, отримані о 22.00 значно нижчі від ДМАТ акт., причому як для САТ, так і для ДАТ. Проаналізувавши щоденники пацієнтів, які вели під час дослідження, ми дійшли висновку, що причина такої розбіжності полягає у тому, що більшість пацієнтів близько 22.00 мали дуже низьку фізичну активність.

**Таблиця 1. Значення АТ, отримані під час активного періоду ДМАТ**

	САТ	ДАТ
ДМАТ акт.	146,5±2,4	90,0±1,5
АТ1	149,3±4,2	92,2±2,5
АТ2	147,4±4,4	90,2±2,7
АТ3	137,8±2,8*	84,3±2,5*
АТ сер.	144,9±2,9	88,9±2,0

Примітка: \* – достовірність розбіжності <0,05.

На наступному етапі ми оцінили силу зв'язків між отриманими результатами методом рангової кореляції Спірмена. Результати кореляційного аналізу представлено у таблиці 2

Видно, що між результатами ДМАТ та ранковим рівнем АТ кореляція була слабкою, а для решти показників коефіцієнти кореляції були високими та достовірними. Подібні зв'язки виявлялись і в інших роботах [3].

Також ми спробували дати відповідь на питання, наскільки суттєвими можуть бути розбіжності в оцінках АТ за результатами ДМАТакт та АТ, зафіксованого у трьох часових точках. Було встановлено, що розбіжності, які перевищували 10 мм рт.ст., спостерігались у трьох пацієнтів, а найбільша розбіжність між середніми значеннями ДМАТ акт. та АТ сер. досягала 15 мм рт.ст. Причина таких відхилень, як показав аналіз, полягала у суттєвому підвищенні АТ з наступним зниженням в період між точками АТ1, АТ2 та АТ3. Для більшості ж пацієнтів відмінність в оцінках АТ сер. та ДМАТ акт. не перевищувала 5 мм рт.ст.

**ВИСНОВКИ** Триразове вимірювання АТ є репрезентативним відносно даних ДМАТакт. Отже, результати САМ-ДМАТ шляхом триразового вимірювання АТ о 8.00, 15.00 та 22.00 можна прямо порівнювати з результатами ДМАТ. Такого порівняння слід уникати у осіб з підвищеною денною варіабельністю АТ. Не можна також порівнювати ре-

**Таблиця 2. Результати кореляційного аналізу Спірмена даних, отриманих під час активного періоду ДМАТ**

	CAT	p	ДАТ	p
АТ1	0,34	0,168	0,68	0,001
АТ2	0,58	0,008	0,61	0,005
АТ3	0,69	0,001	0,68	0,001
АТсер	0,61	0,005	0,81	0,00003

зультати вечірнього вимірювання АТ з ДМАТ акт., тому що вони достовірно нижчі від цього показника.

**Література**

1. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорельский Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
2. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? // Артериальная гипертензия – 2004. – Т.10, № 1.
3. Divison J.A., Sanchis C., Artigao L.M., Carbayo J.A., Carrion-Valero L., Lopez de Coca E., Martinez-Navarro E., Masso J. Grupo de estudio de enfermedades vasculares de Albacete (GEVA). Home-based self-measurement of blood pressure: a proposal using new reference values (the PURAS study) // Blood Pressure Monit. – 2004 Aug. – V. 9, № 4. – P. 211-218.

Світлик Г.В., Гарбар М.О., Світлик О.М.

**ДОДАТКОВІ ШЛЯХИ ПРОВЕДЕННЯ ІМПУЛЬСУ І ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Дорожня поліклініка, м.Львів

**ДОДАТКОВІ ШЛЯХИ ПРОВЕДЕННЯ ІМПУЛЬСУ І ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ** – Впродовж 4,5 років обстежено 540 пацієнтів, яким з діагностичною метою проводився добовий моніторинг ЕКГ. Виявлено варіанти перебігу синдрому передчасного збудження шлуночків (СПЗШ), особливості ЕКГ-графіки його маніфестних форм, частоту та характер порушень серцевого ритму, що його супроводжують. Встановлено ефективність холтеровського моніторування ЕКГ у діагностиці маніфестних форм СПЗШ, зокрема його транзиторного варіанту, та перехідних порушень серцевого ритму, притаманних даному синдрому.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИМПУЛЬСА И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА** – На протяжении 4,5 лет обследовано 540 пациентов, которым с диагностической целью проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Выявлены варианты течения синдрома преждевременного возбуждения желудочков (СПВЖ), особенности ЭКГ-графики его манифестных форм, частоту и характер сопровождающих его нарушений сердечного ритма. Установлена эффективность холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике манифестных форм СПВЖ, в частности его транзиторного варианта, и переходящих нарушений сердечного ритма, свойственных данному синдрому.

**ADDITIONAL WAYS OF IMPULSE CONDUCTION AND DISORDER OF HEART RHYTHM** – 540 patients were examined during 4,5 years. Daily ECG monitoring was performed for them with the diagnostic purpose. Variants of course of premature ventricle excitation syndrome (SPEV), features of ECG-graphy of its clinical forms, frequency and character of accompanying heart rhythm disorders were revealed. Efficiency of the Holter monitoring of ECG for diagnostics of SPEV clinical forms, in particular its transient variant, and the transition disorders of heart rate specific for above-mentioned syndrome, was defined.

**Ключові слова:** додаткові шляхи проведення імпульсу, порушення серцевого ритму, добовий моніторинг ЕКГ.

**Ключевые слова:** дополнительные пути проведения импульса, нарушения сердечного ритма, суточное мониторирование ЭКГ.

**Key words:** additional ways of impulse conduction, disorder of heart rhythm, daily monitoring of ECG.

**ВСТУП** Додаткові провідні шляхи – це пучки спеціалізованих м'язових волокон поза провідною системою серця, здатні проводити електричні імпульси до різних ділянок міокарда, викликаючи їх передчасне збудження і скорочення. Відомі декілька видів цієї вродженої аномалії:

- пучки Кента, які з'єднують передсердя і міокард шлуночків;
- пучки Махейма, які з'єднують атріовентрикулярний вузол (чи стовбур пучка Гіса) із міжшлуночковою перегородкою (правий бік) або розгалуженнями правої ніжки пучка Гіса;
- пучки Джеймса – від передсердь до кінцевої частини атріовентрикулярного вузла;
- пучок Брешенмаше, що пролягає між правим передсердям і загальним стовбуром пучка Гіса.

У більшості випадків аномальне проведення збудження здійснюється через пучок Кента, зумовлюючи виникнення синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW) з появою на ЕКГ вкороченого інтервалу PQ, дельта-хвилі і поширеного комплексу QRS (вперше ці зміни на ЕКГ було описано в 1930 р. L. Wolff, J. Parkinson і P. White, їх іменем і названий цей незвичайний синдром). Доволі часто збудження поширюється по пучку Джеймса: на ЕКГ реєструється вкорочений інтервал PQ, комплекс QRS не змінений (синдром Лауна-Ганонга-Левіна - LGL).

Синдром передчасного збудження шлуночків (СПЗШ) зустрічається в 0,15-0,20 % населення. Клінічною особливістю його є часте виникнення у більшості випадків порушень серцевого ритму, наслідком чого є дещо вища смертність серед пацієнтів із даним синдромом, ніж у популяції в цілому. Найпоширенішою аритмією при синдромі

мах WPW та LGL є надшлуночкова пароксизмальна тахікардія (атріовентрикулярна реципрокна тахікардія), яка виникає внаслідок включення додаткових шляхів у петлю кругового руху хвилі збудження (re-entri). При цьому додаткові шляхи з ретроградним проведенням вважаються "прихованими", з антеградним – "маніфестними" (з характерними ознаками передзбудження шлуночків на ЕКГ). Маніфестні додаткові шляхи можуть проводити імпульс у двох напрямках. Шляхи лише з антеградною провідністю зустрічаються рідко, ретроградною – частіше. Майже у 1/3 пацієнтів із синдромом WPW відмічають фібриляцію передсердь, причому за наявності короткого антеградного рефрактерного періоду додаткового шляху проведення імпульсів на шлуночки з високою частотою може призвести до фібриляції шлуночків.

Метою даного дослідження було виявлення за даними добового моніторингу ЕКГ варіантів синдрому передчасного збудження шлуночків та порушень серцевого ритму, які його супроводжують.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Впродовж 4,5 років обстежено 540 пацієнтів (480 чоловіків і 60 жінок віком від 4 до 65 років), яким із діагностичною метою проводився добовий моніторинг ЕКГ за Холтером (програма фірми Hewlett Packard).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У процесі динамічного ЕКГ-обстеження СПЗШ діагностовано у 18 (3,33 %) пацієнтів віком від 4 до 61 року: 7 жінок і 11 чоловіків, що склало, відповідно, 38,89 і 61,11%. У 13 випадках (72,22 %) був зареєстрований синдром WPW, у 5 (27,78 %) – синдром (LGL). У 7 (53,85 %) пацієнтів із синдромом WPW характерні зміни на ЕКГ були стійкими протягом усього часу спостереження, а у 46,15 % випадків (6 осіб) вони мали транзиторий характер. Найчастішим електрокардіографічним варіантом синдрому WPW був тип Б (нагадує графіку блокади лівої ніжки пучка Гіса, характерний для пучка Кента правобічної локалізації). В окремих випадках єдиним електрокардіографічним проявом синдрому WPW були передчасні передсердні скорочення з ЕКГ-графікою даного синдрому. У 46,15 % осіб синдром WPW

супроводжувався суправентрикулярною екстрасистолею, у 15,38 % – шлуночковою; у 61,54 % пацієнтів були зареєстровані епізоди суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії (реципрокна передсердна тахікардія; ортодромна реципрокна передсердно-шлуночкова тахікардія), у 7,69 % (1 пацієнт) – пароксизмальна форма фібриляції передсердь з вузькими комплексами QRS. Синдром LGL характеризувався стійкими ЕКГ-зміними і у 80 % випадків супроводжувався наявністю передсердних екстрасистол та епізодами суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії. Безсимптомний перебіг (СПЗШ) було відмічено у 1 пацієнта із синдромом WPW та у 1 випадку синдрому LGL.

**ВИСНОВКИ** 1. Добовий моніторинг ЕКГ за Холтером є ефективним методом діагностики маніфестного синдрому передчасного збудження шлуночків, зокрема його транзиторийного варіанту.

2. Тривалий запис ЕКГ при синдромі передчасного збудження шлуночків дає можливість зареєструвати перехідні порушення серцевого ритму і, відповідно, провести адекватний підбір антиаритмічної терапії.

#### Література

- Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. – К.: Здоров'я, 2002. – Т. 2. – С. 345-376.
- Эдейр О.В. Секреты кардиологии: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 127-129.
- Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – С. 211-221.
- Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування (проекти рекомендацій Асоціації кардіологів України) // Український кардіологічний журнал (додаток). – № 5. – 2005. – С. 55-80.
- Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Сердечно-сосудистая система. – М.: Издательство БИНОМ, 2003. – С. 202-214.
- Рудик Б.І. Вибрані лекції з кардіології. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – С. 360-367.
- Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – С. 104-105.
- Abstr. VIII International Congress "Holter and Noninvasive Electrocardiology" Ulm, Germany, 22-23 May 1998.
- Neurod N., Maison-Blanche I., Denjoi, Chevret S., Donger C., Dausse E. Diagnostic performance of QT variables from 20-hour electrocardiography in the long QT syndrome // European Heart J. – 1998. – V. 19. – P. 158-165.

Швед М.І., Отченашенко В.А.

## КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ** – Проведено вивчення порушень мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегна у хворих на цукровий діабет залежно від статі, віку пацієнтів та тривалості захворювання. Показані можливості клінічного застосування карбонату кальцію, вітаміну D<sub>3</sub> у лікуванні хворих на цукровий діабет з остеопенічним синдромом та мепфенамінової кислоти при остеосклерозі.

**КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ** – Проведено изучение нарушений минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и проксимальной части бедра у больных сахарным диабетом в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания. Показаны возможности клинического применения карбоната кальция, витамина D<sub>3</sub> в лечении больных сахарным диабетом с остеопеническим синдромом и мепфенаминовой кислоты при остеосклерозе.

**CORRECTION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS** – Disturbances of lumbar spine and proximal femur bone mineral density in patients with diabetes mellitus depending on the patients' sex, age and the duration of the disease have been studied. Efficacy of calcium carbonate and

vitamin D<sub>3</sub> clinical application for treatment of patients with diabetes mellitus with osteopenia syndrome and mephenamic acid at osteosclerosis has been shown.

**Ключові слова:** цукровий діабет, мінеральна щільність кісткової тканини, карбонат кальцію, вітамін D<sub>3</sub>, мепфенамінова кислота.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, минеральная плотность костной ткани, карбонат кальция, витамин D<sub>3</sub>, мепфенаминовая кислота.

**Key words:** diabetes mellitus, bone mineral density, calcium carbonate, vitamin D<sub>3</sub>, mephenamic acid.

**ВСТУП** Загроза розвитку малозворотних змін опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет (ЦД) обумовлює необхідність вирішення питання ранньої діагностики патологічних порушень кісткової тканини, пошуку раціональної патогенетично обґрунтованої терапії та розробки профілактичних заходів. Однак багато аспектів даної проблеми залишаються недостатньо вивченими і висвітленими. Досі не розкриті патогенетичні механізми розвитку ос-

теопенічних і склеротичних змін у кістках при ЦД 1 та 2 типів [1].

Тому метою нашого дослідження було вивчити особливості порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів та розробити диференційовані методи їх лікування залежно від типу змін кісткової тканини.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** З метою вивчення порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) нами обстежено 122 хворих на цукровий діабет, з них 67 пацієнтів із ЦД типу 1 і 55 пацієнтів із ЦД типу 2, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. Серед обстежених хворих на ЦД 1 типу було 36 (53,7 %) жінок та 31 (46,3 %) чоловік, на 2 тип ЦД – 27 (49,1 %) жінок та 28 (50,9 %) чоловіків. Середній вік хворих із 1 типом ЦД складав (37,1±1,2) року, а у групі хворих з 2 типом ЦД – (44,2±2,4) року. У хворих із ЦД 1 типу тривалість перебігу захворювання складала в середньому (11,9±4,5) року, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – (9,1±3,4) року. Контрольну групу склали 40 практично здорових осіб, у яких не була простежена спадкова схильність до цукрового діабету.

Дослідження показників, що характеризують стан кісткової тканини поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна, проводилося методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на апараті DPX-A фірми "Lunar Corp.". Згідно з рекомендаціями BOOЗ, прийнято такі межі коливань МЩКТ: остеосклероз – при Т-критерії вище (+1) СВ, нормальний стан кісткової тканини при значеннях Т від (+1) СВ до (-1) СВ включно, остеопенія – від (-1) СВ до (-2,5) СВ, остеопороз – нижче (-2,5) СВ [2].

Пацієнтів із захворюваннями суглобів та хребта з обстеження виключали. Больовий синдром у кістках оцінювали балами: 0 – відсутність болю; 1 – біль у хребті, що виникає після значного фізичного навантаження; 2 – біль у хребті при незначному фізичному навантаженні; 3 – біль у хребті і інших кістках скелета при зміні положення тіла та у спокої; 4 – біль у кістках, який виникає при найменших рухах і у спокої та порушує нічний сон [3].

Хворі на ЦД 1 типу були поділені на 2 групи: I група - порівняння – 32 пацієнти отримували загальноприйнятту терапію; II група - основна – 35 хворих отримували комплекс загальноприйняттої терапії + карбонат кальцію із вітаміном D<sub>3</sub>. Карбонат кальцію призначали в дозі 1500 мг в поєднанні з 880 МО вітаміну D<sub>3</sub> після вечері, рекомендували запивати достатньою кількістю рідини (до 200 мл води). Курс лікування тривав не менше 3-х місяців.

Пацієнтів з ЦД 2 типу також розподілили на 2 групи: I група – порівняння – 25 хворих отримували загальноприйнятту терапію; II група – основна – 30 пацієнтів отримували комплекс традиційної терапії + мефенамінова кислота. Мефенамінову кислоту призначали в дозі 0,5 г після прийому їжі три рази на день. Курс лікування тривав 21±2 дні. Обстеження проводилось до та через 3 місяці після лікування.

Для оцінки вірогідності одержаних результатів дослідження нами застосовано варіаційно-статистичний метод аналізу Fisher-Student. Відмінність отриманих результатів вважали вірогідною при коефіцієнті  $p < 0,05$  і менше.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження клінічної симптоматики виявило наявність у 25 (37,3 %) хворих на ЦД 1 та 37 (67,3 %) хворих на ЦД 2 типу в кістках різного ступеня вираженості больового синдрому. Середні показники больового індексу до лікування складали (2,4±0,1) бали при 1 типі та (3,4±0,1) бали при 2 типі діабету. У 18 (26,9 %) пацієнтів із ЦД 1 та 30 (54,6 %) пацієнтів із ЦД 2 типу простежувалася важкість у хребті.

Аналіз стану МЩКТ осягового скелета у хворих на ЦД 1 типу засвідчив, що серед обстеженого контингенту вирізняється значна група, 49 (73,1 %) пацієнтів, показники

мінералізації кісткової тканини яких перебувають у зоні остеопенії (Опе) різного ступеня вираженості: з Опе I ступеня – 24 (35,8 %) хворих, з Опе II ступеня – 13 (19,4 %) хворих, із Опе III ступеня – 12 (17,9 %) хворих. Випадки остеопорозу зафіксовано у 12 (17,9 %) пацієнтів. Нормальна мінералізація кісток діагностована у 6 (8,9 %) хворих.

При вивченні залежності змін МЩКТ від статі виявлено, що явища остеопенії серед жінок були глибшими в ділянках поперекового відділу хребта –  $T = -1,66 \pm 0,07$  ум.од. та проксимального відділу стегна  $T = -1,62 \pm 0,08$  ум.од., порівняно із групою чоловіків:  $T = -1,25 \pm 0,10$  ум.од. і  $T = -1,21 \pm 0,10$  ум.од. відповідно, ( $P < 0,001$ ).

Аналізуючи вплив віку на показники МЩКТ осягового скелета у хворих на ЦД 1 типу доведено, що у віковій групі 45–59 років порівняно з молодшою – до 29 років втрата кісткової маси за показником Young-adult у ділянці поперекового відділу хребта складає 6,40±1,49 %, в проксимальному відділі стегна – 8,13±0,30 %.

Дослідження залежності остеопенії осягового скелета від тривалості ЦД засвідчило наростання явищ Опе із збільшенням тривалості захворювання. Так, у поперековому відділі хребта МЩКТ зменшилася від  $T = -1,25 \pm 0,10$  ум.од. до  $T = -1,66 \pm 0,08$  ум.од., ( $P < 0,001$ ), а в проксимальному відділі стегна відносна щільність знизилася від  $T = -1,40 \pm 0,09$  ум.од. до  $T = -1,77 \pm 0,10$  ум.од., ( $P < 0,002$ ).

На основі отриманих нами даних та аналізу літератури можна виділити основні ланки патогенезу остеопенії у хворих на ЦД. Оскільки інсулін є анаболічним гормоном відносно білкового обміну, він стимулює синтез кісткового матриксу і забезпечує нормальну мінералізацію кістки за рахунок стимуляції синтезу колагену і переведення амінокислот у кістку [4]. Абсолютний дефіцит інсуліну знижує вироблення остеобластами колагену та лужної фосфатази [5], порушує глікозаміноглікановий склад кістки та хряща [6], спричиняє недостатність активних метаболітів вітаміну D [7]. Звертається увага на феномен глюкозотоксичності, який реалізується шляхом прямої пошкоджуючої дії надлишку глюкози на клітини кісткової тканини [7].

Аналіз результатів денситометрії виявив у хворих на ЦД 2 типу явища остеопенії лише у 5 (9,1 %) пацієнтів, у 17 (30,9 %) хворих діагностовано нормальну кісткову масу, а у переважній більшості – 33 (60 %) – пацієнтів встановлено остеосклероз. Таким чином, отримані дані свідчать про різнонаправленість порушень МЩКТ у хворих на ЦД 1 та 2 типів. І хоча до теперішнього часу дані стосовно мінералізації кісток у пацієнтів із ЦД 2 типу суперечливі, переважна кількість дослідників [8] вказують на підвищення кісткової маси.

Проведений аналіз змін маси кісток поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна засвідчив, що жінкам властиве збільшення маси кісток, хоча значення не виходять за верхню межу норми. У чоловіків простежуються значно вираженіші явища остеосклерозу  $T = 1,20 \pm 0,13$  ум.од. і  $T = 1,06 \pm 0,07$  ум.од. відповідно.

У хворих на ЦД 2 типу віком до 45 років МЩКТ осягового скелета перебуває у межах контрольних значень. У пацієнтів віком 46–59 років кісткова маса поперекового відділу хребта перебуває на верхній межі норми, тоді як у пацієнтів, старших 60 років, виявлено зміни у вигляді остеосклерозу  $T = 0,84 \pm 0,09$  ум.од. і  $T = 1,54 \pm 0,21$  ум.од. відповідно, ( $P < 0,003$ ). У ділянці проксимального відділу стегна у віковій групі 46–59 років діагностовано остеосклероз, а у старших 60 років кісткова маса поступово знижується, хоча і простежується схильність до підвищення  $T = 1,10 \pm 0,04$  ум.од. і  $T = 0,73 \pm 0,11$  ум.од. відповідно, ( $P < 0,003$ ).

Аналіз МЩКТ, залежно від тривалості захворювання, засвідчив, що у пацієнтів із ЦД 2 типу до 10 років у ділянці осягового скелета кісткова маса перебуває на верхній межі даних контрольної групи. У обстежених із тривалістю діабету більше 10 років відмічали явища остеосклерозу

$T=1,27\pm 0,17$  ум.од. і  $T=1,03\pm 0,12$  ум.од. відповідно. На наш погляд, підвищену кісткову масу у хворих на ЦД 2 типу можна пояснити анаболічним ефектом гіперінсулінемії та наявністю ожиріння [9].

Проаналізувавши отримані клінічні та лабораторно-інструментальні дані, ми прийшли до висновку про доцільність використання препаратів кальцію та вітаміну  $D_3$ -Аквадетрим у хворих на ЦД 1 типу з остеопенічним синдромом та мефенамінової кислоти у хворих на ЦД 2 типу з явищами остеосклерозу. Встановлено недостатній рівень ефективності традиційної терапії щодо усунення больового синдрому та відсутність впливу на стан кісткової тканини у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

Нами доведена ефективність карбонату кальцію та вітаміну  $D_3$  у лікуванні порушень кісткової тканини у хворих на ЦД 1 типу. В даній групі пацієнтів спостерігалось повне зникнення больового синдрому в ділянці поперекового відділу хребта вже через 1 місяць від початку комплексної терапії.

Повторне денситометричне дослідження після тримісячного комплексного лікування засвідчило суттєве покращення мінералізації у 31 (88,6 %) хворого на ЦД 1 типу із зниженою кістковою масою. Нами доведено, що у хворих на ЦД 1 типу на тлі комплексної терапії кісткова маса в ділянці поперекового відділу хребта підвищилася в середньому на  $2,88\pm 0,30$  %, а в проксимальному відділі стегна – на  $5,46\pm 0,62$  %. Отримані нами результати можна підкріпити тим, що активні метаболіти вітаміну D приблизно однаковою мірою гальмують втрату кісткової маси в кортикальних та трабекулярних кістках, покращують загальний стан хворих і знижують інтенсивність больового синдрому в кістках [9].

На підставі проведеного дослідження виявлено, що в результаті застосованого лікувального комплексу у 20 (66,7 %) пацієнтів із ЦД 2 типу вже через 1-2 тижні після початку лікування спостерігалось повне зникнення больового синдрому в кістках. Повторне денситометричне обстеження осьового скелета через 3 місяці засвідчило, що показники кісткової маси як до початку, так і після проведеної терапії свідчать про схильність обстежених до остеосклерозу. Таким чином, можна припустити, що вибраний нами нестероїдний протизапальний засіб суттєво не впливає на мінералізацію кісток.

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих на цукровий діабет спостерігаються різнонаправлені зміни мінеральної щільності

кісткової тканини: у 91,05 % пацієнтів із ЦД 1 типу відмічаються явища остеоденситозу, а у 60 % обстежених із ЦД 2 типу виявлено остеосклероз у ділянці осьового скелета, що обґрунтовує застосування диференційованих методів їх лікування. 2. Вираженість порушень маси кісткової тканини у хворих на ЦД залежить від статі, віку пацієнтів і типу тривалості захворювання. 3. Включення у комплексну терапію карбонату кальцію в поєднанні з вітаміном  $D_3$  у хворих на ЦД 1 типу сприяє зникненню больового синдрому і важкості в ділянці поперекового відділу хребта, вірогідному зростанню показників мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів зі зниженою кістковою масою. 4. Комплексна терапія з використанням мефенамінової кислоти у пацієнтів із ЦД 2 типу усуває клінічні прояви остеосклерозу у вигляді больового синдрому в ділянці поперекового відділу хребта та стегнової кістки, не впливаючи при цьому негативно на мінеральну щільність кісткової тканини.

#### Література

1. Олейник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.Н., Орленко В.Л. Эндокринный остеопороз // Проблемы остеологии. - 2000. - Т. 3, № 1. - С. 65-78.
2. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. - Geneva: World Health Organization, 1994. - 48 p.
3. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Мылов Н.М. и др. Сравнительная информативность денситометрии осевого и периферического скелета и рентгенографии в диагностике постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - № 1. - С.25-28.
4. Verhaeghe J., Suiker A.M., Einhorn T.A., Geusens P. et al. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats // J. Bone Miner. Res. - 1994. - Vol. 9, № 10. - P. 1657-1667.
5. Verhaeghe J., Suiker A.M., Einhorn T.A., Geusens P. et al. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats // J. Bone Miner. Res. - 1994. - Vol. 9, № 10. - P. 1657-1667.
6. Isaia G.C., Ardissoni P., Di Stefano M. et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus // Acta Diabetologica. - 1999. - Vol. 36, № 1-2. - P. 35-38.
7. Рожинская Л. Остеопороз – медленно развивающееся заболевание с длительным латентным периодом // Диабетик. - 2001. - № 5(79). - С. 24-29.
8. McCarthy A.D., Etcheverry S.B., Cortizo A.M. Advanced glycation and product specific receptors in rat and mouse osteoblast-like cells: regulation with stages of differentiation // Acta Diabetologica. - 1999. - Vol. 36, № 1-2. - P. 45-52.
9. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. - Euler Publishers, Basle, Switzerland, 1996. - 140 с.

Олексик О.Ф.

### ЛІКУВАННЯ ЮНАЦЬКОГО ГІПОТАЛАМІЧНОГО СИНДРОМУ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Ендокринологічне відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні, м. Ужгород

ЛІКУВАННЯ ЮНАЦЬКОГО ГІПОТАЛАМІЧНОГО СИНДРОМУ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ – Встановлено, що у хворих з ЮГСПП та абдоминальним ожирінням відмічається збільшення концентрації імунореактивного інсуліну, індексу НОМА-інсулінової резистентності, атерогенних фракцій ліпідів, зменшення параметрів НОМА-функції бета-клітин, антиатерогенних фракцій ліпідів, пригнічення активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФаз в мембранах еритроцитів, порушення агрегаційної здатності тромбоцитів. Показано, що комбіноване призначення піоглітазону і метформіну хворим з ЮГСПП сприяє корекції виявлених порушень, що дозволяє рекомендувати їх одночасно, патогенетично зумовлене призначення.

ЛЕЧЕНИЕ ЮНОШЕСКОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА – Установлено, что у больных юношеским гипоталамическим синдромом пубертатного периода с абдоминальным ожирением отмечается увеличение концентрации иммунореактивного инсулина, индекса НОМА-инсулиновой резистентности, концентрации атерогенных фракций липидов, уменьшение параметров НОМА-функции бета-клеток, антиатерогенных фракций липидов, угнетение ак-

тивности  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФаз в мембранах эритроцитов, нарушение агрегационной способности тромбоцитов. Установлено, что комбинированное назначение пиоглитазона и метформина больным юношеским гипоталамическим синдромом пубертатного периода способствует коррекции выявленных нарушений, что позволяет рекомендовать их сочетание, патогенетически обусловленное назначение.

TREATMENT OF JUVENILE HYPOTHALAMIC SYNDROME OF PUBERTY – In patients with juvenile hypothalamic syndrome of puberty (JHSOP) and concomitant abdominal obesity were established increased immunoreactive insulin concentrations, HOMA-insulin resistance index, atherogenic fractions of lipids, reduced parameters of  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPase activity in the erythrocyte membranes, HOMA-function of b-cells and impairments of thrombocyte aggregation capacity. Combined administration of pyoglitazone and metformin in patients with JHSOP proved to contribute correction of the diagnosed impairments. It permits to recommend the combined, pathogenetically substantiated administration of the preparations for the patients with juvenile hypothalamic syndrome of puberty.

**Ключові слова:** юнацький гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, інсулінова резистентність, ліпіди, формені елементи крові, лікування.

**Ключевые слова:** юношеский гипоталамический синдром пубертатного периода, инсулиновая резистентность, липиды, форменные элементы крови, лечение.

**Key words:** juvenile hypothalamic syndrome of puberty, insulin resistance, lipids, blood corpuscles, treatment.

**ВСТУП** Ожиріння, інсулінова резистентність (ІР) є одними із проявів юнацького гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду (ЮГСПП), часто поєднується з цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця [6-8].

Тіазолідинедіони (ТЗД) – це новий клас фармакологічних агентів, які значно пригнічують ІР і посилюють чутливість до інсуліну [2, 12], частково, шляхом модуляції експресії адипоцитокінів. На молекулярному рівні ТЗД діють як агоністи проліфераторно-активуючих рецепторів пероксисом (PPAR)  $\gamma$ -факторів транскрипції, що знаходяться переважно в жировій тканині [2, 9]. Бігуаніди посилюють утилізацію глюкози м'язовою тканиною, пригнічують глюконеогенез, всмоктування глюкози у шлунково-кишковому тракті, гіперінсулінемію, завдяки чому відбувається ефективно зменшення маси тіла (МТ), рівня холестерину, триацилгліцеринів (ТГ), артеріального тиску (АТ), позитивний вплив на фібрinolіз. Метформін (МЕТ) призначають при фізіологічних, а також при порушених показниках глюкозотолерантного тесту (ГТТ) [3].

Метою роботи стало вивчення ефективності комбінованого призначення піоглітазону (ПГЗ) і МЕТ на показники індексу маси тіла (ІМТ), коефіцієнту обвід талії/обвід стегна (КТС), параметри ІР, активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази в мембранах еритроцитів, агрегаційну здатність тромбоцитів, систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), концентрацію циркулюючого інсуліну (ІРІ) і С-пептиду, вміст ТГ, загального холестерину (ЗХ),  $\beta$ -ліпопротеїнів ( $\beta$ -ЛП), а також  $\alpha$ -ліпопротеїнів ( $\alpha$ -ЛП) в плазмі крові у хворих на ЮГСПП з абдомінальним ожирінням і хлопчиків - підлітків з наявністю гліцеофеморального ожиріння.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Обстежено 49 хворих із ЮГСПП, середній вік  $17,1 \pm 1,2$  років. З метою контролю отримані дані стану досліджуваних показників у 16 практично здорових людей (донорів) у віці  $17,5 \pm 1,1$  років, 12 хлопчиків-підлітків із наявністю гліцеофеморального ожиріння у віці  $17,2 \pm 0,9$  років. Вік хворих на ЮГСПП і контрольних груп практично не відрізнявся ( $P > 0,05$ ). Критерії відбору хворих: 17 - 19 років; хворі з типовим ЮГСПП з наявністю всіх клінічних ознак, в тому числі абдомінального ожиріння.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, ІРІ, С-пептиду – за допомогою радіоімунологічних методів, ТГ, ЗХ,  $\alpha$ -ЛП та  $\beta$ -ЛП – комерційних наборів. Рівень ІРІ визначали натщесерце і на фоні проведення стандартного ГТТ. В мембранах еритроцитів визначали  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази активність, у збагаченій тромбоцитами плазмі - агрегаційну здатність тромбоцитів. Діагностика порушень ГТТ проводилась відповідно до рекомендацій ВООЗ, рекомендацій, запропонованих European Diabetes Policy Group [10]. Гомеостатичну модель оцінки ІР (НОМА-індекси розраховували за формулами: НОМА - індекс функції  $\beta$  - клітин (ФБК) =  $20 \times \text{інсулін } 0'$ : (глюкоза  $0'$ -3,5); НОМА - індекс ІР =  $\text{інсулін } 0'$ :  $22,5e^{-1.18 \text{ глюкози } 0'}$  ( $\ln$  - натуральний логарифм). З метою верифікації ІР використовували показники ІМТ, КТС, рівня ТГ, показників НОМА-аналізу інсулінемії та глікемії. Ступінь ожиріння діагностували згідно з критеріями ВООЗ [11].

Хворі з ЮГСПП із наявністю абдомінального ожиріння поділялись на 4 групи: А (отримували ПГЗ 30 мг на добу) в поєднанні з гіпокалорійною дієтою (ГД), В (МЕТ по 1000

мг на добу плюс ГД), С (ПГЗ 30 мг + МЕТ 1000 мг + ГД) і D (лише ГД). Тривалість лікування становила 3 міс. Оцінка результатів ефективності комбінованого призначення ПГЗ і МЕТ проводилась на підставі клінічних даних, лабораторних і інструментальних досліджень та відгуків хворих. Ці показники вивчались до, під час та після завершення курсу лікування.

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом з використанням параметричного критерію Стюдента і непараметричного - Wilcoxon [5]. При порівняльному аналізі відносних величин між різними групами обстежених пацієнтів використовувалась t-критерій Фішера згідно з пакетом ANOVA (MicroCal Origin v.6.0).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх обстежуваних хворих спостерігалась надлишкова вага [ІМТ від 30 до  $49 \text{ кг/м}^2$ , в середньому,  $34,98 \pm 1,48 \text{ кг/м}^2$  (в групі хворих на ЮГСПП,  $P < 0,001$ ), від 29 до  $35 \text{ кг/м}^2$ , в середньому,  $31,26 \pm 0,45 \text{ кг/м}^2$  (в групі хворих із гліцеофеморальним типом ожиріння,  $P < 0,001$ )] Одночасно виявлено збільшення показників КТС [ $1,02 \pm 0,03$  (в групі хворих на ЮГСПП,  $P < 0,001$ ),  $0,84 \pm 0,02$  (в групі хворих із гліцеофеморальним типом ожиріння,  $P < 0,001$ )]. Встановлено, що АГ спостерігалась у переважній більшості хворих на ЮГСПП із абдомінальним типом ожиріння (САТ  $146,12 \pm 2,51 \text{ мм рт. ст.}$ , ДАТ  $88,11 \pm 2,03 \text{ мм рт. ст.}$ , в той час як у пацієнтів із гліцеофеморальним типом ожиріння, відповідно,  $140,14 \pm 2,52$  і  $85,48 \pm 2,05 \text{ мм рт. ст.}$  ( $P < 0,01$ ). У всіх обстежених хворих спостерігалось тією чи іншою мірою виражені порушення показників ГТТ. У хворих із ЮГСПП та абдомінальним ожирінням спостерігається більш виражене пригнічення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТРази -  $0,05 \pm 0,011 \text{ ммоль Р, мг}^{-1} \text{ білка год}^{-1}$  (у хворих із наявністю гліцеофеморального ожиріння -  $0,06 \pm 0,014$ ,  $P < 0,001$ ). Одночасно спостерігається збільшення концентрації пре- і, особливо, постпрандіальних ТГ ( $P < 0,001$ ). ЮГСПП супроводжується збільшенням ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів, що свідчить про їх значно підвищену агрегаційну здатність, що, поряд з порушеннями ліпідного обміну, може сприяти погіршенню реологічних властивостей крові. У переважній більшості обстежених пацієнтів виявлено наявність дисліпідемії, що особливо характерно для хворих на ЮГСПП з абдомінальним ожирінням. Зокрема, концентрація ТГ становила  $1,89 \pm 0,11 \text{ ммоль/л}$  ( $P < 0,001$ ), ЗХ -  $7,33 \pm 0,05 \text{ ммоль/л}$  ( $P < 0,01$ ),  $\alpha$ -ЛП -  $0,33 \pm 0,02 \text{ ммоль/л}$  ( $P < 0,01$ ),  $\beta$ -ЛП -  $4,63 \pm 0,13 \text{ ммоль/л}$  ( $P < 0,001$ ). Одночасно спостерігається збільшення концентрації постпрандіальних ТГ, а також  $\beta$ -ЛП. ГіперТГ, поряд із гіперхолестеринемією, АГ та рядом інших чинників є одними із домінуючих факторів ризику серцево-судинних захворювань. Збільшення рівня ЗХ і молярного співвідношення холестерин/фосфоліпіди в мембранах еритроцитів, поряд із зсувами в фосфоліпідному спектрі, сприяють зміні текучості ліпідної фази клітини (відповідно, мембрана стає більш ригідною), а також збільшенню агрегаційних і коагуляційних властивостей крові [4]. Встановлено, що у хворих із ГСПП спостерігається збільшення концентрації ІРІ ( $24,4 \pm 2,08 \text{ мкОД/мл}$ ), індексу НОМА-ІР ( $88,9 \pm 7,12$ ), зменшення параметрів НОМА-ФБК ( $83,9 \pm 6,31$ ), що достовірно значуще відрізняється від аналогічних у пацієнтів із наявністю гліцеофеморального ожиріння (відповідно,  $P < 0,001$  і  $P < 0,01$ ). Одночасно виявлено достовірно значуще збільшення концентрації ПРЛ і кортизолу (відповідно,  $P < 0,01$  і  $P < 0,001$ ). Таким чином, отримані результати свідчать, що у хворих із ЮГСПП з наявністю андройдного ожиріння основні складові поліметаболічного синдрому "Х" виявлялись значно частіше, ніж у пацієнтів із гліцеофеморальним типом ожиріння.

Комплексне патогенетичне лікування ЮГСПП сформувалось на підставі сьогоденних уявлень щодо механізмів розвитку синдрому і включає в собі використання:



I. Нефармакологічні методи лікування і профілактики.

1. Дієта. 2. Фізична активність. 3. Освіта і самоосвіта. 4. Фізіотерапія. 5. Рефлексотерапія. 6. Фізіотерапевтичні.

II. Фармакологічні методи лікування і профілактики: 1. Засоби, які пригнічують адсорбцію їжі: а) бігуаніди; б) інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази; в) інгібітори гастроінтестинальних ліпаз; г) гуар гум. 2. ТЗД: а) тiazолідиндіони; б) комбіноване призначення бігуанідів і ТЗД. 3. Засоби, які посилюють термогенез і активність метаболічних процесів: а) сібутрамін; б)  $\beta_3$ -адренергічні агоністи. 4. Засоби, які пригнічують апетит: а) препарати, дія яких опосередкована через адренергічні механізми; б) препарати, дія яких опосередкована через серотонінергічні механізми; в) препарати, дія яких опосередкована через допамінергічні механізми. 5. Пептиди. 6. Гіполіпідемічні засоби (статини або фібрати). 7. Лікування артеріальної гіпертензії. 8. Дегідратаційна терапія. 9. Дифенін. 10. Корекція порушень вегетативних функцій. 11. Препарати, що покращують мікроциркуляцію, трофіку та обмін речовин в головному мозку. 12. Бромокриптин (парлодел, абергін, каберголін, достинекс). 13. Симптоматичне лікування.

Призначення ПГЗ сприяє зменшенню концентрації постпрандіальних ТГ, показників НОМА-ІР ( $p < 0,05$ ), незначному підвищенню ІМТ, покращенню параметрів НОМА-ФБК і, в той же час, не супроводжується змінами із сторони показників САТ і ДАТ. Використання МЕТ сприяє зменшенню ІМТ ( $p < 0,05$ ), постпрандіальних ТГ ( $p < 0,05$ ), показників САТ і ДАТ)  $p < 0,05$ , однак, в меншій мірі, порівняно з ПГЗ. Комбіноване призначення ПГЗ і МЕТ супроводжується більш вираженою позитивною динамікою досліджених показників. Зокрема, ІМТ становив  $26,4 \pm 3,6$  ( $p < 0,05$ ), НОМА-ФБК -  $0,28 \pm 0,004$  ( $p < 0,01$ ), постпрандіальні ТГ -  $1,77 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Спостерігалось чітка позитивна динаміка показників НОМА-ІР ( $p < 0,01$ ), САТ ( $p < 0,05$ ), ДАТ -  $5,4 \pm 2,5$  ( $p < 0,05$ ). Використання тільки ГД сприяло лише зменшенню показників ІМТ ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, комбіноване призначення піоглітазону і метформіну хворим з ЮГСПП супроводжується більш позитивною динамікою параметрів ІР (ніж монотерапія ПГЗ, або МЕТ). Рекомендується призначати хворим із ЮГСПП та ожирінням і ознаками ІР піоглітазон (30 мг на добу в обід) в поєднанні з метформіном (500 мг двічі на добу) на фоні гіпокалорійної дієти, протягом 3 місяців.

Зменшення маси тіла при ожирінні супроводжується зниженням гіперінсулінемії, внаслідок підвищення чутливості до інсуліну, і до зменшення/усунення (в переважній більшості випадків) гіперпролактинемії (при відсутності органічних змін в гіпофізі). Порушення секреції лептину, розвиток лептинорезистентності сприяють розвитку ожиріння. Зокрема, встановлено, що існує лінійна залежність між показниками ІМТ і рівнем лептину. Наявність підвищеного рівня лептину при ожирінні може бути наслідком лептинорезистентності, а також порушення механізмів транспор-

ту гормону через гемато-енцефалічний бар'єр [1]. Необхідні довготривалі дослідження впливу комбінованого призначення піоглітазону і метформіну для вирішення питання чи наявне полегшення, позитивна динаміка біохімічних параметрів супроводжується довготривалими змінами обстежених параметрів.

**ВИСНОВКИ** У хворих на ЮГСПП виявлено порушення показників ГТТ, які супроводжуються збільшенням КТС, концентрації ІРІ, ТГ в плазмі крові, показників НОМА - індексу ІР та зменшення параметрів НОМА - індексу ФБК. Виявлені зміни свідчать про наявність ІР у обстежених хворих. У хворих на ЮГСПП із абдомінальним ожирінням показники гіперінсулінемії, підвищення параметрів функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози достовірно значимо перевищують аналогічні, що спостерігаються при глютеофеморальному ожирінні. Комбіноване призначення піоглітазону і метформіну хворим на ЮГСПП із абдомінальним ожирінням супроводжується більш вираженим зменшенням показників ІМТ, концентрації ІРІ, параметрів ІР, сприяє зменшенню показників пре- і постпрандіальних ТГ, тенденції до нормалізації інших показників ліпідного обміну, ніж у хлопчиків - підлітків з наявністю глютеофеморального ожиріння.

#### Література

1. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. Нейроиммуноэндокринология жировой ткани // Усп. физиол. наук. - 2002. - Т. 33, №2. - С. 3-16.
2. Вплив розиглітазону в поєднанні з метформіном на показники інсулінової резистентності у хворих на гіпоталамічний синдром пубертатного періоду /Олексик О.Х., Сергієнко О.О., Козак Н.А., Сергієнко В.О. // Ювілейний з'їзд ВУЛТ, присвячений 15-річчю ВУЛТ. / Івано-Франківськ, 21-25 квітня 2005 року. - С. 188-189.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Медицина, 2000. - 632 с.
4. Єфімов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. К., 1994. 128 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: Морион, 2000. - 320 с.
6. Олексик О.Х. Гіперпролактинемія і гіпоталамічний синдром // Проблеми ендокринної патології. - 2004. - №4. - С. 72-75.
7. Сергієнко О.О. Основи захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи. - Львів: Атлас, 2002. - 116 с.
8. Хижняк О.О., Сулима Т.Н. Экспертная система для дифференциальной диагностики различных клинических форм гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков // Пробл. эндокр. патол. - 2003. - № 3. - С. 48-53.
9. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones // Diabetes Metab. Res. Rev. - 2002. - Vol. 18 [Suppl 2]. - P. 10-15.
10. WHO Report: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. - 1999. - 27 p.
11. World Health Organization. Obesity: prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO. - 1998. - 21 p.
12. Yu J.G., Javorschi S., Hevener A.L. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects // Diabetes. - 2002. - Vol. 51, N 6. - P. 2968-2974.

**Красний М.Р., Сергієнко В.О., Махневич Т.Р., Сергієнко О.О.  
ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО  
ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ТРОМБОЦИТАХ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН ГЕМОКАПІЛЯРІВ НИРКОВОЇ  
КОРИ ЩУРІВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ДІАБЕТИ**

**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького**

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ТРОМБОЦИТАХ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН ГЕМОКАПІЛЯРІВ НИРКОВОЇ КОРИ ЩУРІВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ДІАБЕТИ – Моделювання стрептозотозинного діабету у щурів супроводжується посиленням в тромбоцитах процесів перекисного окислення ліпідів, зниженням активності основних ферментів антиоксидантного захисту; ультраструктурними змінами гемокapілярів, особливо в тій частині, що відповідає за утворення фібрину-мономера. Виявлені ультраструктурні зміни відтворюють процеси, які пов'язані з коагуляційною дистрофією та циркуляторною гіпоксією тканин, що дозволяє стверджувати про раннє приєднання і/або прогресування порушення функцій юктагломерулярного апарату.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ, ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТРОМБОЦИТАХ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОКАПИЛЛЯРОВ КОРЫ ПОЧЕК КРЫС ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ – Моделирование стрептозотозинного диабета у крыс сопровождается усилением в тромбоцитах процессов перекисного окисления липидов, понижением активности основных ферментов антиоксидантной защиты; ультраструктурными изменениями гемокapілярів, особенно в той части, что отвечает за образование фибрина-мономера. Обнаруженные ультраструктурные изменения отображают процессы, которые связаны с коагуляционной дистрофией и циркуляторной гипоксией тканей, что разрешает утверждать о раннем присоединении и/или прогрессировании нарушений функций юктагломерулярного аппарата.

PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT ENZYMES ACTIVITY, PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN THROMBOCYTES, AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN RENAL CORD HAEMOCAPILLARIES IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES OF RATS – Modeling of streptozocin-induced diabetes in rats is associated with the enhancement of lipid peroxidation, reduced activity of major antioxidant enzymes, ultrastructural changes of haemocapillaries, especially in the part responsible for fibrin-monomer production. Revealed ultrastructural changes reproduce the processes associated with the coagulation dystrophy and circulatory hypoxia of the tissues that permits to state the early comorbidity and/or advancement of impairments of the juxtaglomerular apparatus function.

**Ключові слова:** стрептозотозинний діабет, клубочкові гемокapілярні, перитубулярні гемокapілярні, електронна мікроскопія.

**Ключевые слова:** стрептозотозинный диабет, тромбоциты, ферменты антиоксидантной защиты, перекисное окисление липидов, ультраструктура гемокapілярів почечной коры.

**Key words:** streptozocin-induced diabetes, thrombocytes, antioxidant enzymes, lipid peroxidation, ultrastructure of renal cortex haemocapillaries.

**ВСТУП** Гіперактивність тромбоцитів (ТЦ) при цукровому діабеті (ЦД), поряд з рядом інших чинників, зумовлює інтенсифікацію атеросклеротичних процесів та розвиток склеротичних змін в судинах ниркового клубочка, тромбоемболійних ускладнень. Підвищена агрегаційна здатність ТЦ при ЦД є наслідком дії різних факторів [9, 5]. Зростання швидкості утворення активних кисневих метаболітів (АКМ) і, як наслідок, ініціації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у біологічних мембранах, що має місце при ряді патологічних станів організму, в тому числі і при ЦД, відбувається на фоні інгібування активності антиоксидантних ферментів. В окремих роботах зроблений аналіз перебігу ультраструктурних змін в судинах на ранніх етапах розвитку стрептозотозинного діабету (СТД) із залученням розробок про їх коагуляційний генез [8]. Однак аналіз системних електронно-мікроскопічних змін клубочкових та перитубулярних гемокapілярів ниркової кори на стадіях розвитку СТД в динаміці на сьогодні не проведений.

Метою роботи було дослідити активність ферментів антиоксидантного захисту, інтенсивність процесу ПОЛ у ТЦ, особливості динаміки ультраструктурних змін клубочкових та перитубулярних гемокapілярів ниркової кори білих щурів із стрептозотозинним діабетом.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Об'єктом досліджень були тромбоцити щурів-самців масою 120-150 г. Експериментальний ЦД у щурів викликали введенням стрептозотозину фірми "Sigma" з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла на 0,1 М цитратному буфері, рН 4,5 внутрішньочеревно. Розв'язок СТД контролювали за зростанням рівня глюкози, який визначали глюкозооксидазним методом. В експерименті використовували тварин з рівнем глюкози 14-16 ммоль/л. Кров для отримання ТЦ була зібрана у силіконізовані пробірки, в яких містився 0,1 об'єм 100 мМ цитрату натрію, 1,5 од/мл апірази "Sigma, grade V. Агрегаційну здатність ТЦ вивчали у збагаченій тромбоцитами плазмі, використовуючи автоматичний аналізатор агрегації тромбоцитів (НПФ "Биола", Москва). Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали згідно [11], каталази (КТ) - [4], глутатіонпероксидази (ГПО) - [6], глутатіонтрансферази (ГТ) - [7], вмісту дієнових кон'югатів - [2], ТБК-позитивних продуктів - [10]. Статистична обробка результатів проводилась з розрахунком середнього квадратичного відхилення, ступінь вірогідності результатів досліджень визначали за таблицею Стьюдента.

Для електронно-мікроскопічного дослідження біоптати ниркової кори фіксували в 2%  $O_3O_4$ , на 0,1 М у фосфатному буфері при рН 7,36 упродовж 2-х годин. Після фіксації опрацювання матеріалу здійснювали за загальноприйнятими методиками [13, 16]. Ультратонкі зрізи із блоків тканин готували на ультрамикротомі УМТП – 3М та послідовно контрастували в розчинах уранілацетату [17] і цитрату свинцю [16, 15]. Проконтрастовані зрізи вивчали і фотографували за допомогою електронного мікроскопа УЕМВ – 100К.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Виявлено, що у тромбоцитах щурів із СТД спостерігається зростання вмісту продуктів ПОЛ - дієнових кон'югатів ( $(5,2 \pm 0,92)$  нмоль на мг білка,  $P < 0,001$ ) та ТБК-позитивних продуктів ( $(6,49 \pm 0,53)$  нмоль на мг білка,  $P < 0,001$ ). Відомо, що зростання інтенсивності процесів ПОЛ у ТЦ є однією з основних причин порушення структури плазматичної мембрани. Це відбувається, у першу чергу, за рахунок зростання впорядкованості мембранних фосfolіпідів і збагачення її холестерином [12], що сприяє зменшенню плинності плазматичної мембрани, і, як наслідок, підвищує чутливість ТЦ до дії агоністів [18]. Зміна лабільності мембрани внаслідок активації спонтанного та індукованого вільнорадикального окислення поліненасичених залишків жирних кислот у складі фосfolіпідів може бути одним із факторів, відповідальних за порушення у роботі внутрішньоклітинних регуляторних систем, до яких належать простагландини, циклічні нуклеотиди і іони  $Ca^{2+}$  [12]. Причини інтенсифікації ПОЛ при ЦД можуть бути різними, залежно від типу клітин. В інсулінонечутливих клітинах, зокрема в ТЦ, це може бути пов'язано із модифікацією антиоксидантних ферментів як активним киснем, так і глюкозою [14]. Гіперглікемія як основний маркер ЦД є причиною зростання рівня глікозильованих білків, що проявляється у зміні їх структурно-функціональних властивостей та сприяє розвитку ускладнень ЦД [9].

Результати наших досліджень свідчать про зниження активності СОД у ТЦ щурів із стрептозотозинним діабетом. Відмічене зниження активності фермента на 54%, в той час, як активність КТ в тромбоцитах щурів знижувалась не суттєво – на 27%. Однією з причин виявлених змін у активностях СОД і каталази при СТД, на наш по-

гляд, є модифікація антиоксидантних ферментів як активним киснем, так і глюкозою. Вартом уваги є факт, що глікозилювання посилює процес окисної модифікації білків-ферментів. СОД, каталаза, ГПО та ГТ не лише формують єдину антиоксидантну систему, але безпосередньо захищають один одного від інактивуючої дії АКМ. Так, СОД, руйнуючи  $O_2^-$ , одночасно інгібує відновлення  $Fe^{3+}$ . У той же час ГПО та КТ захищають від інактивації СОД, розкладаючи  $H_2O_2$ . Зниження активності СОД і КТ внаслідок глікозилювання та окисної модифікації слід розглядати як фактор, який безпосередньо впливає на агрегаційну здатність ТЦ при ЦД, визначаючи таким чином розвиток судинних ускладнень. Ймовірно, низька активність цих ферментів зумовлює ініціацію процесів ПОЛ у ТЦ - мембранах, що призводить до порушення їх фізико-хімічних властивостей [12].

Встановлено, що у ТЦ щурів із СТД зниження активності ГПО становило близько 30% ( $406,14 \pm 15,12$  нмоль GSH за хв на мг білка,  $P < 0,001$ ). Пригнічення активності ГПО може бути наслідком алостеричного інгібування ферменту NADPH, зниження концентрації відновленого глутатіону за даної патології, а також глікозилювання ферменту у ТЦ [9]. Зменшення внутрішньоклітинного пулу GSH та зниження активності ГПО у ТЦ при ЦД призводить до підвищення рівня гідроперексидів, які діють як активатори циклооксигенази, наслідком чого може бути суттєве зростання біосинтезу тромбоксану  $A_2$  – потужного активатора ТЦ [9]. Отже, при СТД інтенсифікація ПОЛ на фоні зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в інсулінонечутливих тканинах, зокрема в ТЦ є одним з провідних факторів, що впливають на активацію останніх і, як наслідок, прискорюють розвиток судинних ангіопатій, характерних для даної патології. АКМ та продукти вільнорадикального окислення можуть стимулювати агрегацію ТЦ як безпосередньо, так і впливати на неї через пошкодження клітинних мембран шляхом окисної модифікації мембранозв'язаних білків-переносників та рецепторів агоністів [9].

Моделювання СТД супроводжується розширенням просвіту перитубулярних і клубочкових гемокapілярів. В електронно-світлій плазмі крові спостерігались незначна кількість еритроцитів, гемолізованих еритроцитів, скупчення мас фібрину-мономера і лімфоцитів. Окремі ділянки кортикального шару лімфоцитів, включно із плазматичною мембраною, утворювали електронно-щільні тяжі, що нагадували електронно-щільні імунні комплекси лімфоцита. В ділянці електронно-щільних тяжів спостерігається взаємодія останніх з еритроцитами. Базальні мембрани клубочкових гемокapілярів нерівномірно потовщені та формують електронно-щільні імунні депозити, часто зливалися із плазматичними мембранами ендотеліальних клітин та цитоподій подоцитів. Крім того, порожнини простору капсул клубочків знаходились в стані набряку. Встановлено, що в ендотеліальних клітинах і подоцитах більшість гіпертрофованих мітохондрій вакуолізована, або вміщувала розпушені кристи. Спостерігається розширення просвітів гемокapілярів клубочка, які вміщували локальні скупчення еритроцитів, тромбоцитів, поодинокі лімфоцити та збільшену кількість мікрворсинок на люмінальній поверхні ендотеліальних клітин, що дозволяє стверджувати про наявність циркуляторної гіпоксії тканин [3]. Формені елементи крові в основному знаходились в середині просвітів гемокapілярів і були відмежовані один від одного та люмінальної поверхні ендотеліальних клітин прошарками плазми крові. Характерною особливістю є те, що ендотеліальний покрив перитубулярних гемокapілярів збережений і, крім того, спостерігається значна кількість мікрворсинок на люмінальній поверхні ендотеліальних клітин. Основна речовина, фібробласти та колагенові волокна, що прилягали до перитубулярних гемокapілярів, знаходились в дезорганізованому стані. Розширення об'ємів сполучної тканини та присутність в ній значної

кількості фібробластів та пучків колагенових волокон дозволяє стверджувати про формування склеротичних змін в тканинах [9]. Аналогічні ультраструктурні зміни юкстагломерулярних клітин при модельованні СТД описані Брагарником М.М. та співавторами [1]. Згідно з нашими даними, аналогічні зміни виявлені вже по завершенню 2-го місяця моделювання СТД, що дозволяє стверджувати про раннє приєднання і/або прогресування порушення функцій юкстагломерулярного апарату.

**ВИСНОВКИ** Тромбоцити щурів із стрептозотоциновим діабетом характеризуються посиленням процесів ПОЛ (зростання вмісту дієнових кон'югатів та ТБК-позитивних продуктів), зниженням активності основних ферментів антиоксидантного захисту (СОД, ГПО та каталази). Підвищена чутливість тромбоцитів до дії тромбіну при стрептозотоциновому діабеті у щурів супроводжується інтенсифікацією процесів ПОЛ та зниженням активності основних ферментів антиоксидантного захисту. Моделювання СТД супроводжується ультраструктурними змінами гемокapілярів, особливо в тій частині, що відповідає за утворення фібрину-мономера. Спостерігається збільшення кількості формених елементів із розпушеними лімітуючими мембранами, розширення просвіту перитубулярних і клубочкових гемокapілярів, нерівномірна потовщеність базальних мембран клубочкових гемокapілярів, які формують електронно-щільні імунні депозити.

#### Література

1. Брагарник М.М., Богданова Т.І., Мельник І.М. Вплив препарату ізодибут на ультраструктуру нирок щурів з тривалим перебігом цукрового діабету 1-го типу // Ендокринологія. - 2000. - Т.5, №1. - С. 64-70.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. - 1983. - №3. - С.33-35.
3. Зербино Д.Д. Ультраструктура микроциркуляторных путей в патологии // Материалы республиканской конференции. - Львов: Б.и., 1974. - С. 174-175.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Методы определения активности каталазы // Лаб. дело. - 1988. - №1. - С. 16-19.
5. Кривко Ю.Я. Стан ультраструктур сітничного нерва та його супровідної артерії у білих щурів при експериментальному цукровому діабеті // Український медичний альманах. - 2001. - Т.4, №3. - С. 204 - 209.
6. Моин В. И. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. - 1986. - № 12. - С.724-727.
7. Панченко Л.Ф., Герасимов А.Н. Повышение активности глутатионпероксидазы и глутатиноредуктазы печени крыс при введении фенобарбитала // Фармакол. и токсикол. - 1975. - 38, №3. - С. 334-337.
8. Перцева Н.О. Діабетична нефропатія // Урологія. - 2000. - Т.4, №1. - С. 104-109.
9. Сергієнко О.О., Ефімов А.С., Ефімов Д.А., Кривко Ю.Я. Діабетичні нейропатії. - Львів-Київ - 2003.
10. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. - 1981. - № 4. - С.209-211.
11. Чевари С., Андел Т. Штренигер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Лаб. дело. - 1991. - № 10. - С.9-13.
12. Шатилина Л.В. Перекисное окисление липидов, как механизм регуляции агрегационной активности тромбоцитов // Кардиология. - 1993. - 116, № 11. - 485-487.
13. Glauert A. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens // Practical methods in electron microscopy / Ed. Glauert A.M. - American Elsevier, North-Holland, 1975. - P. 207.
14. Mazzanti L., Rabini R.A., Fumelli P. Altered platelet membrane dynamic properties in type 1 diabetes // Diabetologia. - 1997. - V. 40, № 12. - P. 2069-2074.
15. Monastyrskiy V. Discovery of the thrombin-plasmin as one of the major regulatory systems at the organism // Експериментальна фізіологія та біохімія. - 2005. - № 4. - С. 47 - 65.
16. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // J. Cell Biology. - 1963. - N 17. - P. 208-212.
17. Stempak J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // J. Cell Biology. - 1964. - N. 22. - P. 697 - 701.
18. Tschoepe D., Driearch E., Schwipper B., Lampeter E.F. Activated platelets in subjects at increased risk of IDDM // Diabetologia. - 1997. - V. 40, № 5. - P. 573-577.

Заремба Є. Х., Рибак О. С., Шатинська І. С.

## ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОГЕННОГО ДИХАННЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОГЕННОГО ДИХАННЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ – Обстежено 48 хворих на стабільну стенокардію II-III ФК віком від 57 до 72 років, з яких 36 - у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Хворі були рандомізовані на три групи. В першу групу увійшли 12 хворих на стенокардію, які отримували загальноприйняте лікування, в другу групу - 16 хворих на стенокардію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, які отримували загальноприйняте лікування; у третю – 20 хворих на стенокардію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, які, окрім загальноприйнятого лікування, займалися ендogenous диханням на ТДИ-01. Ефективність ендogenous дихання оцінювали на основі динаміки скарг хворих, даних ЕКГ, показників перекисного окислення ліпідів, ліпідного спектра і рівня цукру крові. Встановлено, що при дихальному тренуванні усувались клініко-лабораторні ознаки хвороби, швидше відновлювалась працездатність. При використанні ендogenous дихання спостерігається нормалізація показників перекисного окислення ліпідів, зниження кількості ЛПНЩ, підвищення ЛПВПЩ, зменшення коефіцієнта атерогенності, нормалізація рівня глікемії.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕНДОГЕННОГО ДЫХАНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА – Обследовано 48 больных стабильной стенокардией II-III ФК в возрасте от 52 до 72 лет, из которых 36-в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Больные были разделены на три группы. В первую группу включены больные стенокардией, которые получали общепринятое лечение, во вторую - 16 больных стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, которые получали общепринятое лечение, в третью - 20 больных стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, которые, кроме общепринятого лечения, занимались дыханием на дыхательном тренажере (ТДИ-01). Эффективность лечения на ТДИ-01 изучали на основании динамики жалоб больного, данных ЕКГ, перекисного окисления липидов, липидного спектра и сахара крови. У больных на фоне использования эндогенного дыхания быстрее улучшались клинические и лабораторные показатели: уменьшался уровень МДА, ЛПНП, КА, повышалась фракция ЛПВП, нормализовались показатели сахара крови.

APPLICATION OF ENDOGENOUS BREATHING IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS – We observed 48 patients with stable angina pectoris of II-III FC. In 36 patients it was combined with type 2 diabetes mellitus. The age of patients was from 57 to 72. Patients were randomized into 3 groups. The first group included 12 patients with stable angina pectoris of II-III FC, who received standard treatment. The second group included 16 patients with stable angina pectoris of II-III FC combined with type 2 diabetes mellitus, who also received standard treatment. The third group included patients with stable angina pectoris of II-III FC combined with type 2 diabetes mellitus, who were undergone standard treatment and endogenous breathing on TDI-01. Efficiency of endogenous breathing was estimated on the basis of dynamics of patients' complaints, ECG data, parameters of lipid peroxidation, blood lipid spectrum, blood glucose level. It was established that while performing endogenous breathing trainings the clinical and laboratory signs of disease were diminished, in comparison with a standard treatment, workcapacity was quickly recovered. Endogenous breathing application normalizes lipid peroxidation parameters, the amount of low density lipoproteids and atherogenic coefficient decrease, the number of high density lipoproteids increases, of glycemia level normalizes.

**Ключові слова:** стенокардія, цукровий діабет 2 типу, ангіопатія, атеросклероз, вільні радикали, перекисне окислення ліпідів, ліпідний спектр крові, ендogenous дихання, ТДИ-01.

**Ключевые слова:** стенокардия, сахарный диабет 2-го типа, макроангиопатия, атеросклероз, свободные радикалы, перекисное окисления липидов, липидный спектр крови, эндогенное дыхание.

**Key words:** endogenous breathing, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, malonic dialdehyde, lipid peroxidation.

**ВСТУП** Цукровий діабет (ЦД), який сьогодні називають неінфекційною епідемією XXI століття, є глибокою проблемою не лише ендокринологів, а й лікарів інших спеціальностей, зокрема кардіологів. Багатьма дослідниками доведено, що у хворих на цукровий діабет ризик розвитку серцево-судинної патології у 2-4 рази вищий, ніж в інших хворих.

Так, ІХС розвивається у 7,5-20% хворих на діабет у віці після 45 років, ризик розвитку інфаркту міокарда становить від 10 до 24%. Повторний інфаркт міокарда розвивається у 72% хворих на діабет та у 44% хворих без діабету.

ЦД притаманні ураження усіх ділянок системи кровообігу, які проявляються змінами артерій і капілярів (мікроангіопатії) і судин великого та середнього калібру (макроангіопатії). На думку більшості дослідників, за своїми морфологічними особливостями макроангіопатії повністю ідентичні атеросклерозу відповідних судинних басейнів, а термін макроангіопатії використовується з метою підкреслити вираженість і швидкість атеросклеротичного процесу при ЦД [2,4,6, Bierman E. L. 1992]. Проте деякі автори відмічають наявність чітких морфобіохімічних особливостей ураження великих судин у хворих на ЦД. При імуногістохімічному дослідженні коронарних артерій хворих з ЦД виявлено підвищений вміст в атеросклеротичних бляшках судин продуктів неензиматичного глікозування [6, Nakamura Y et al. 1993]. Глюкозовані ЛП легше піддаються оксигенації і модифікації [6, Luops T. J., 1991 Bierman E. L., 1992]. Оксигеновані ЛПНЩ відіграють, за сучасними уявленнями, ключову роль у формуванні атеросклеротичної бляшки в судинній стінці [6]: безпосередньо беруть участь у пошкодженні ендотеліальної стінки [1,3,6], сприяють міграції циркулюючих моноцитів в субендотеліальний простір [6], стимулюють утворення ендотеліоцитами вазоконстрикторного фактора – ендотеліну [6, Wolpert H.A., 1993, Ferri C., 1995], пригнічують утворення ендотелієм оксиду азоту – потужного природного ендотеліального релаксуючого фактора судин [6, Chin J. H. 1992].

Існує гіпотеза, що гіперглікемія в результаті активації ряду біохімічних процесів (аутооксидації глюкози, нагродження поліолів, посилення синтезу простаноїдів, глікозування білків) може призводити до посиленого нагромадження вільних радикалів, які, в свою чергу, порушують функцію ендотелію і зумовлюють швидкий розвиток атеросклерозу [6, Giugliano D. Et al., 1996 Taniduchi N et al., 1997].

Ендотеліальна дисфункція, зі своєї сторони, є одним із можливих етіологічних факторів розвитку синдрому інсулінорезистентності, оскільки активність мембранозв'язаних білків залежить від ліпідного оточення, то в умовах вільнорадикальної атаки на ліпіди мембран такі білки особливо чутливі до цієї атаки, змінюють свою активність і плинність мембран [1,3,5,8].

На думку професора Тимочка М.Ф. – основоположника теорії формування кисневого гомеостазу в екстремальних умовах, вільнорадикальні реакції та реакції ПОЛ є фізіологічним процесом, скерованим на підтримання гомеостазу кисню шляхом його ендogenous утворення в умовах гіпоксії. При надмірній активації вільнорадикальних реакцій та реакції пероксидації ліпідів спрацьовує система антиоксидантного захисту, в ролі якої можуть виступати самі вільні радикали – тоді розгалужений процес ВРР завершується обриванням ланцюга шляхом реакції радикал-радикальної анігіляції та відновлення цитохрому –с, а також активації системи антиоксидантного захисту – глутатіону, каталази, СОД. Проте в умовах тривалої гіпоксії ці процеси є недостатніми, розбалансованими. Наслідком таких процесів є енергетичний голод клітин, втрата бар'єрної функції клітин [7]. В 1985-1999 рр. професором Тимочко М. Ф. висунута гіпотеза, підтверджена рядом досліджень, про позитивний ефект інтервальних гіпоксичних тренувань у

підтримці гомеостазу прооксидантно-антиоксидантних систем. При короткотривалій гіпоксичній експозиції нагромаджені продукти ПОЛ при переході до реоксигенації значно активують окисно-відновні процеси внаслідок нагромадження надлишку ендogenousного кисню. Висока спряженість процесів індукує синтез антиоксидантних ферментів. Цей ефект всебічно і переконливо підтверджений у дослідженнях на практично здорових людях за допомогою повторних короткочасних гіпоксичних експозицій (2-3хв) з 5-ти хвилинною реоксигенацією при 3-6 повтореннях за 1 сеанс [7].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Метою нашого дослідження було дослідження впливу ендogenousного дихання за допомогою дихального тренажера Фролова (ТДІ-01) на клінічний перебіг стенокардії у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, динаміку ЕКГ, рівень перекисного окислення ліпідів, ліпідний спектр крові, динаміку показників цукру крові.

Обстежено 48 хворих віком від 57 до 72 років з стабільною стенокардією II-III ФК, 36 - в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Хворі були рандомізовані на три групи. В першу групу увійшли 12 хворих на стенокардію, які отримували загальноприйняте лікування, в другу - 16 хворих на стенокардію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, які отримували загальноприйняте лікування; у третю - 20 хворих на стенокардію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, які, окрім загальноприйнятого лікування, займалися ендogenousним диханням на ТДІ-01. Хворих обстежували на 1-2 день поступлення в стаціонар і при виписці зі стаціонару. Ефективність застосування ендogenousного дихання оцінювали на основі скарг хворих, даних ЕКГ, показники перекисного окислення ліпідів визначали за вторинним посередником ПОЛ- МДА, ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ЛПНЩ, ЛПВЩ за допомогою стандартних наборів фірми «SimkoLtd.»; динаміку цукру крові оцінювали шляхом дослідження цукру в капілярній крові о 7.00, 9.00, 18.00, 21.00 глюкозооксидазним методом.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Встановлено, що клінічні прояви захворювання (больовий, астено-вегетативний синдроми) усувались значно швидше у хворих, які, окрім загальноприйнятого лікування, займалися ендogenousним диханням на ТДІ-01. У цій групі хворих зменшилась потреба в нітратах, підвищилась толерантність до фізичних навантажень уже з 5-8 днів застосування дихальної гімнастики. На 3-8 день лікування відмічалась позитивна динаміка ЕКГ, яка проявлялась нормалізацією зубця Т, сегмента S-T. У хворих першої групи на момент поступлення в лікарню рівень МДА перевищував норму на 36,2%, на 45,6% у хворих на цукровий діабет ( $p < 0,005$ ). Проте уже на 10-14 день МДА у хворих, що займалися ендogenousним диханням, наближався до норми, в той час як у хворих першої і другої груп знижувався незначно (перевищував норму на 22,3%), ( $p < 0,005$ ).

Отримані результати вказують на інтенсифікацію процесів пероксидації, більш виражену у хворих на цукровий діабет. Застосування ТДІ-01 дозволяє знизити інтенсифікацію процесів ПОЛ, що позитивно впливає на відновлення ендотеліальної функції. На фоні відновлення ендотеліальної функції покращувалась функція інтегральних білків, білків-транспортів глюкози, що проявлялось нормалізацією рівня цукру капілярної крові (зниження цукру із  $(14,5 \pm 1,2)$  до  $(5,4 \pm 0,9)$ ).

Про активацію процесу ПОЛ свідчить достовірне підвищення рівня ЛПНЩ ( $3,7 \pm 1,1$ ), які легше окислюються, на фоні підвищення рівня холестерину ( $6,9 \pm 1,2$ ) у всіх групах пацієнтів, більш виражене у хворих на цукровий діабет. При аналізі жирнокислотного спектра після проведеного курсу ендogenousного дихання відмічено зниження ЛПНЩ ( $2,11 \pm 0,3$ ) при зростанні ЛПВЩ ( $1,43 \pm 0,3$ ) на фоні зниження показників холестерину ( $4,25 \pm 0,9$ ). Зниження ЛПНЩ при нормалізації процесів перекисного окислення ліпідів сприяє зниженню процесу атерогенезу, особливо активного на фоні цукрового діабету.

**ВИСНОВОК** Застосування ендogenousного дихання на ТДІ-01 в комплексному лікуванні хворих на стабільну стенокардію у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу позитивно впливає на перебіг захворювання. На фоні дихальних тренувань у хворих значно швидше усуваються клініко-лабораторні ознаки хвороби, ніж при традиційному лікуванні, швидше відновлюється працездатність. При використанні ендogenousного дихання у хворих спостерігається нормалізація показників перекисного окислення ліпідів, зниження кількості ЛПНЩ, підвищення ЛПВЩ, зменшення коефіцієнта атерогенності та нормалізація рівня глікемії.

#### Література

1. Амосова Е. Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журн. АМН України. – Т. 6, №3. – С. 508-517.
2. Вернигородський В. С. Зміни в коронарних та церебральних судинах при цукровому діабеті 2 типу. Клініко-морфологічні зіставлення // Ендокринологія. – 2004 – Т.9, №1. – С.33-37.
3. Дзяк Г. В., Коваль Е. А. Атеросклероз и воспаление // Проблемы старения и долголетия. – 1999. – №3. – С. 316-326.
4. Єфімов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. Укр. І-т Ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. – Київ – 128 с.
5. Ланкин В.З. Роль перекисного окислення липидов в етиологии патогенеза атеросклероза // Вопросы медицинской химии. - 1989-, №3. – С. 18-24.
6. Маньковский Б.Н., Соколова Л.А. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете // Український медичний часопис. -1999 - № 1(9)-ІІІ. – С. 5-15.
7. Тимочко М.Ф., Єлисеєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів 1999 - 265 с.
8. Титов В.Н. Дифференциальная диагностика инсулиннезависимого сахарного диабета и атеросклероза // Клин. лабор. диагностика. - 1999- №9. – С.8.
9. Фролов Г.Ф. Медицина третеве тысячелетия. -2003. - 306 с.

**ЗМЕНШЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ З СУПРОВІДНОЮ ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ**

**Інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України**

ЗМЕНШЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ З СУПРОВІДНОЮ ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ – В результаті проведених досліджень було підтверджено, що застосування ізофону дозволяє зменшити частоту розвитку медикаментозного гепатиту на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи хворих на ВДТБ, а при її загостренні – швидше стабілізувати показники печінкових проб та скоротити терміни встановлення позитивної рентгенологічної динаміки.

УМЕНЬШЕНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ – В результате проведенных исследований было подтверждено, что изофон позволяет уменьшить частоту развития медикаментозного гепатита у больных с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне сопутствующей патологии печени, а при ее активации – в более краткие сроки стабилизировать показатели печеночных проб, способствовать более быстрой рентгенологической динамике.

THE DIMINISHING OF FREQUENCY OF MEDICINAL HEPATITIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH FIRSTLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS AND CONCOMITANT CHRONIC LIVER PATHOLOGY – As the result investigations it was confirmed that the use of isofon allows to decrease the frequency of medicinal hepatitis development on the background of chronic hepatobiliary system pathology in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, but at exacerbation of the latter to stabilize the indices of the hepatic tests more quickly and to shorten the terms of positive X-ray dynamics revealing.

**Ключові слова:** ізофон, туберкульоз легень, медикаментозний гепатит.

**Ключевые слова:** исофон, туберкулез легких, медикаментозный гепатит.

**Key words:** isofon, pulmonary tuberculosis, medicamentous hepatitis.

**ВСТУП** Однією з складових перебігу туберкульозного процесу на сьогоднішній день є досить висока питома вага супровідної патології у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) [1, 4]. У хворих з супровідною патологією частіше виникають ускладнення хіміотерапії, що утруднюють проведення повноцінного лікування, призводять до тимчасової або повної відміни протитуберкульозних препаратів (ПТП), уповільнюючи рентгенологічну динаміку, подовжують строк перебування хворих у стаціонарі [1, 3]. Одне з провідних місць у супровідній патології належить хронічним захворюванням гепатобіліарної системи, що, за даними різних авторів, складають 4,3 % - 19,4 % [1, 2].

Мета дослідження – дослідити можливості препарату Ізофон у зменшенні частоти розвитку медикаментозного гепатиту (МГ) у хворих на ВДТБ з супутньою хронічною патологією печінки.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** обстежено 40 хворих на ВДТБ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні фізіопульмонології ІФП ім. Ф. Г. Яновського. Хворих поділили на 2 групи – основну (ОГ) та контрольну (КГ), по 20 хворих у кожній. Критерієм участі у дослідженні були анамнестичні, клініко-лабораторні дані про порушення функції печінки (перенесені гепатити вірусної етіології та (або) алкогольне ураження печінки).

Найбільш частими клінічними формами туберкульозу в основній групі були: інфільтративний – 9 (45,00 %), дисемінований – 7 (35,00 %). Порожнини розпаду визначались у 18 (90,00 %) пацієнтів. КГ була аналогічна за статеві-віковим складом, а туберкульозний процес мав схожий клінічний перебіг.

Хіміотерапія проводилася за стандартними схемами. Відмінності в схемах лікування досліджуваних груп полягали в призначенні хворим ОГ ізофону (Hz) в дозі 800 мг на добу через день, чередуючи з прийомом ізоніазиду (H) у дозі 0,45 г протягом 2 місяців лікування з наступним призначенням хворим ОГ H у дозі 0,45 г/добу щоденно. КГ отримувала стандартну терапію. Всім хворим призначали препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди, полівітаміни, препарати з холекінетичними властивостями.

Функціональний стан печінки оцінювали за результатами біохімічного дослідження крові (визначали рівень білірубину та його фракцій, ферменту аланінамінотрансферази (АлАТ), залишкового азоту, сечовини, електролітів, загального білка, досліджували коагулограму. Ступінь активності МГ оцінювали за рівнем АлАТ.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При виявленні ураження печінки ступінь порушення її функції оцінювали за рівнем АлАТ. Порушення легкого ступеня діагностували при збільшенні рівня АлАТ у 2-5 разів; помірного – у 5-10; вираженого – більше ніж у 10 разів. Результати визначення ступеня порушення функції печінки за результатами рівня АлАТ відображені у таблиці.

**Таблиця. Динаміка порушення функції печінки у хворих на ВДТБ протягом 4 місяців лікування**

Ступінь порушення функції печінки	Строки спостереження					
	1 міс		2 міс		4 міс	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
легкий	3/15,0%	2/10,0%	2/10,0%	2/10,0%	2/10,0%	3/15,0%
помірний	2/10,0%	2/10,0%		2/10,0%		
виражений		3/15,0%				
Всього	5/25,0%*	7/35,0%	2/10,0%*	4/20,0%	2/10,0%*	3/15,0%

Примітки: \* – відмінність між показником в основній групі та показником групи контролю статистично вірогідна, p < 0,05.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, у хворих ОГ частота розвитку медикаментозного гепатиту (МГ) була вірогідно меншою, порівняно з групою контролю, та характеризувались більш легким перебігом процесу (див. табл.). У 5 (25%) осіб КГ у зв'язку з розвитком МГ тимчасово відміняли гепатотоксичні ПТП (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід) з поступовим введенням їх після нормалізації печінкових проб або після стабілізації їх на рівні, що відповідав легкому ступеню порушення функції печінки. Серед хворих ОГ тимчасова відміна аналогічних препаратів була застосована до 2 (10%) осіб. Середні терміни стабілізації показ-

ників (на рівні нормальних значень або легкого порушення) становили (12,33 ± 9,61) днів у ОГ та (19,5 ± 8,83) у хворих КГ. При оцінці рентгенологічної динаміки позитивні зміни спостерігались в середньому через (2,1 ± 0,45) міс. у хворих основної та (2,3 ± 0,73) міс. – КГ.

**Література**

1. Валецький Ю. М. Частота та аналіз супутньої хронічної патології хворих на туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. - №. – С. 245.
2. М. М. Кужко, С. М. Куріло, Н. М. Гульчук та ін. Сучасний погляд на лікування туберкульозу легень із застосуванням нового препарату гру-

пи ГІНК // Актуальні проблеми фізіотерапії і пульмонології: матеріали науково – методичної конференції. – Тернопіль, 2005. – С. 91 – 97.

3. Никольский И. С. и др. Клинико-иммунологические исследования эффективности иммунала // Часопис. — 1998. — №2. — 4.

4. Подымова С. Д., Надинская М. Ю. Оценка эффективности препарата гелтрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клиническая медицина. — 1998. — № 10. — С. 45 - 48.

**Пасечко Н.В., Сидоренко О.Л., Швед А.М., Гевко О.В., Свистун І.І., Сарапук Г.С., Сопель О.М., Гулько Н.Я.**  
**РЕНОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ АНТАГОНІСТА АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ КАНДЕСАРУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕФРОПАТІЄЮ, ЩО РОЗВИНУЛАСЬ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського**

**РЕНОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ АНТАГОНІСТА АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ КАНДЕСАРУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕФРОПАТІЄЮ, ЩО РОЗВИНУЛАСЬ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ** – Обстежено 32 пацієнта з цукровим діабетом 2-ого типу з метою вивчення нефропротекторних властивостей антигіпертензивних препаратів (інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністів рецепторів до ангіотензину ІІ) у хворих з початковими стадіями діабетичної нефропатії. При використанні антагоніста рецепторів до ангіотензину ІІ кандесару спостерігали більш виражений нефропротекторний та гіпотензивний ефекти, а також нормалізацію параметрів ліпідного та пуринового обмінів.

**РЕНОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ АНТАГОНІСТА АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ КАНДЕСАРУ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОПАТИЕЙ, РАЗВИНУВШЕЙСЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ТИПА** – Обследовано 32 пациента с сахарным диабетом 2-го типа с целью изучения нефропротекторных свойств антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина ІІ) у больных с начальными стадиями диабетической нефропатии. При исследовании антагониста рецепторов ангиотензина ІІ кандесара наблюдали более выраженный нефропротекторный и гипотензивный эффекты, а также нормализацию параметров липидного и пуринового обменов.

**RENOPROTECTIVE EFFECT OF ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST CANDESAR IN TREATMENT OF PATIENTS WITH NEPHROPATHY WHICH DEVELOPED AGAINST BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS TYPE II** – There were examined 32 patients with diabetes mellitus type II and initial stages of diabetic nephropathy with the purpose to study nephroprotective properties of antihypertensive remedies (inhibitors of angiotensin-transforming enzymes and angiotensin ІІ-receptor antagonists). There were found the most significant nephroprotective and antihypertensive effects, normalization of parameters of lipid and purin metabolism in treatment with angiotensin ІІ-receptor antagonist candesar.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, кандесар, лізиноприл.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, артериальная гипертензия, кандесар, лизиноприл.

**Key words:** diabetic nephropathy, microalbuminuria, arterial hypertension, candesar, lisinopril.

**ВСТУП** Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне прогресуюче ускладнення цукрового діабету (ЦД), одна з найнебезпечніших ангіопатій. Вже на початку захворювання може виявлятися мікроальбумінурія у 30 % хворих на ЦД. Серед пацієнтів, які хворіють більше 25 років, ДН виявляють у 48 % при 1 типі та у 55 % при 2 типі ЦД [5]. Проходячи низку стадій, через 15-25 років від моменту виникнення ЦД діабетична нефропатія призводить до розвитку термінальних стадій хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Була встановлена необхідність ранньої діагностики та адекватного лікування ДН з метою попередження її прогресування [1,4,13]. У численних дослідженнях доведено, що значну роль у підтримці патологічного процесу відіграє локальна активація ренін-ангіотензинової системи (РАС). Через дію ангіотензину ІІ відбувається „координація” цього багатокomпонентного патологічного процесу [7, 8, 15].

У наукових дослідженнях виявлено, що на початкових стадіях можливим є зупинка прогресування уражень нирок,

тоді коли на пізніх – можна тільки дещо сповільнити прогресування нефропатії [9, 10, 11, 14]. Вчасно розпочате лікування у хворих з мікроальбумінурією дозволяє продовжити тривалість початкових стадій нефропатії і не допустити їхнього переходу у більш пізні протягом багатьох років, можливий навіть зворотний розвиток патологічного процесу [6, 12].

Крім того, ДН часто супроводжується артеріальною гіпертензією, яка є як її проявом, так і причиною прогресування. Формується замкнуте коло – підвищення АТ пришвидшує появу та прогресування нефропатії, а з іншого боку, на більш пізніх стадіях ДН виникає ренопаренхіматозна АГ.

Отже, метою даної роботи стало вивчення нефропротекторних властивостей антигіпертензивного препарату кандесару у хворих на ЦД 2-го типу із початковими стадіями ДН.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 32 хворих з початковими ознаками ДН (гіперфільтрацією, мікроальбумінурією, АГ). Було обстежено 21 чоловіка і 11 жінок, середній вік хворих складав (48,8±1,6) років (від 31 до 74 років). Тривалість захворювання складала (9,1±0,7) років. Всім хворим проводили добовий моніторинг АТ з визначенням середнього рівня систолічного і діастолічного АТ під час активного періоду доби, середню частоту серцевих скорочень. Вимірювання АТ проводили щоденно протягом 10-14 днів на початку дослідження та щотижня протягом терміну спостереження, який становив 8 тижнів.

Гіперфільтрацію діагностували за пробою Тареева-Рейберга у тих випадках, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) перевищувала 140 мл/хв. Визначення мікроальбумінурії проводили за допомогою тест-смужок Albu-rhan фірми Pliva. Мікроальбумінурію діагностували при добовій екскреції білків у межах 30-300 мг/д.

Окрім цього, аналізували показники ліпідного (холестерин, тригліцериди) та пуринового (сечова кислота) обмінів, визначали гліколізований гемоглобін.

Обстеження проводилися при поступленні хворих в стаціонар та через 4 і 8 тижнів лікування.

Всі хворі отримували гіпоглікемічні засоби, ефективність яких забезпечувала досягнення та підтримку задовільної компенсації ЦД, а також – стандартну терапію, спрямовану на лікування ускладнень ЦД та супровідної патології у разі їхньої наявності.

Хворі були поділені на 2 групи, зрівняні за віком, статтю та основною клінічною симптоматикою. Хворі контрольної групи (n=15) отримували інгібітор АПФ – лізиноприл. У хворих із транзиторним підвищенням АТ добова доза препарату складала 2,5 мг/д. У хворих, в яких на початку спостереження відмічалась АГ, початкова доза лізиноприлу складала 5-10 мг/д. Якщо діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) у положенні сидячи був вище 90 мм рт. ст. після 4 тижнів лікування, доза кожного препарату подвоювалася. Друга група хворих (n=17) отримувала антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ кандесар в дозі 8 мг/д.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

В обстежених хворих на ЦД рівень гліколізованого гемоглобіну був нижчим 7 %, що свідчило про добру компенсацію захворювання. Разом з тим, у них виявлено мікроальбумінурію, що свідчить про початкову стадію ДН. В обох групах

було діагностовано АГ – підвищення офісного АТ до 140/90 мм рт. ст. і вище (цільовим рівнем АТ для хворих на ЦД визначають рівень 130/80 мм рт. ст. [2, 3]). Також виявлено підвищення індексу маси тіла та дисліпідемію із суттєвим зростанням рівня холестерину та тригліцеридів (табл. 1).

**Таблиця 1 Початкові характеристики обстежених хворих**

Показник	Хворі, які отримували лізіноприл (n=15)	Хворі, які отримували кандесар (n=17)
Вік, роки	52,7±1,2	56,4±1,6
Тривалість захворювання, роки	7,9±0,5	8,9±0,7
Гліколізований гемоглобін, %	6,51±0,51	6,31±0,52
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,64±3,81	32,93±4,60
Пульс (ЧСС), уд/хв	98,8±9,3	92,9±8,9
САТ, мм рт. ст.	160,0±13,3	183,0±13,6
ДАТ, мм рт. ст.	96,0±7,2	104,2±7,7
Холестерин, ммоль/л	5,93±0,46	5,87±0,39
Тригліцериди, ммоль/л	2,16±0,12	2,21±0,12
Сечова кислота, мкмоль/л	0,580±0,022	0,585±0,021
Мікроальбумінурія, % від загальної кількості хворих	100	100

При використанні лізіноприлу впродовж 8 тижнів виявлено достовірне зниження мікроальбумінурії та рівнів

САТ і ДАТ, нормалізувалась частота серцевих скорочень. Параметри ліпідного обміну суттєво не змінилися (табл. 2).

**Таблиця 2 Ефективність використання інгібітора АПФ лізіноприлу**

Показник	До лікування (n=15)	Через 4 тижні (n=15)	Через 8 тижнів (n=15)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,64±3,81	30,82±2,18	29,46±1,87
САТ, мм рт. ст.	160,0±13,3	138,0±10,1	130,2±6,8*
ДАТ, мм рт. ст.	96,0±7,2	87,0±7,3	80,1±5,6*
Пульс (ЧСС), уд/хв	98,8±9,3	71,9±7,0*	70,2±6,5*
Холестерин, ммоль/л	5,93±0,46	5,62±0,38	5,51±0,36
Тригліцериди, ммоль/л	2,16±0,12	2,10±0,11	2,03±0,12
Сечова кислота, мкмоль/л	0,580±0,022	0,576±0,013	0,561±0,011
Мікроальбумінурія, %	100	84,2	76,4*
Гліколізований гемоглобін, %	6,51±0,51	6,04±0,37	5,64±0,18

Примітка: \* - достовірність досліджуваних даних порівняно з вихідними показниками, P<0,05.

При використанні кандесару відмічено зниження кількості хворих з мікроальбумінурією, що було достовірно більш вираженим, порівняно з групою осіб, які отримували

інгібітор АПФ (p<0,05). Крім того, нормалізувались параметри ліпідогамі і вміст сечової кислоти. Рівень АТ досяг цільового вже через 4 тижні лікування (табл. 3).

**Таблиця 3 Ефективність використання АРА II кандесару**

Показник	До лікування (n=17)	Через 4 тижні (n=17)	Через 8 тижнів (n=17)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	32,93±4,60	31,42±2,10	30,81±1,68
САТ, мм рт. ст.	183,0±13,6	127,2±8,7*	125,1±6,8*
ДАТ, мм рт. ст.	104,2±7,7	87,6±3,2*	79,2±4,1*
Пульс (ЧСС), уд/хв	92,9±8,9	77,9±4,2	74,3±5,1*
Холестерин, ммоль/л	5,87±0,39	4,42±0,19*	4,14±0,27*
Тригліцериди, ммоль/л	2,21±0,12	1,99±0,13	1,69±0,10*
Сечова кислота, мкмоль/л	0,585±0,021	0,498±0,012	0,490±0,020*
Мікроальбумінурія, %	100	72,1*	66,1*
Гліколізований гемоглобін, %	6,31±0,52	5,93±0,42	5,64±0,68

Примітка: \* - достовірність досліджуваних даних порівняно з вихідними показниками, P<0,05.

**ВИСНОВКИ**

1. Отримані дані свідчать про високу ефективність кандесару як препарату з вираженою нефропротекторною дією у хворих на цукровий діабет 2-го типу, про що свідчить достовірне зниження кількості осіб з мікроальбумінурією, порівняно з контрольною групою хворих.

2. При прийомі кандесару спостерігався суттєвий антигіпертензивний ефект, який виявлено вже через 4 тижні лікування, відмічено нормалізацію параметрів ліпідного (холестерин, тригліцериди) та пуринового обмінів

(рівня сечової кислоти) у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

**Література**

1. Дедов І.І., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – Москва, 2000. – 238 с.
2. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension//J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
3. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 10. – P. 185-192.



4. Barkis G. Hypertension and nephropathy // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 115 (Suppl. 8A). – P. 49S-54S.
5. Bretzel R.G. Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy // *Am. J. Hypertension.* – 1997. – Vol. 10, Pt. 2. – P. 208S-217S.
6. Epstein M., Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal disease // *Current Hypertension Report.* – 2001. – Vol. 3. – P. 422-428.
7. Gavras I., Gavras H. Angiotensin II – Possible adverse effects on arteries, heart, brain and kidney: experimental, clinical and epidemiological evidence // *The Renin-Angiotensin System* / Eds. J. I. Robertson, M. G. Nichols. – Gower Medical Publishing: London, 1993. – Vol. 1. – P. 26.1-26.43.
8. Hall J.E., Brands M.W. Intrarenal and circulating angiotensin II and renal function // *The Renin-Angiotensin System* / Eds. J. I. Robertson, M. G. Nichols. – Gower Medical Publishing: London, 1993. – Vol. 1. – P. 40.1-40.11.
9. Hansson L., Zanchetti A. et al. Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
10. Klag M.J., Whelton P.K. et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 13-18.
11. Lazarus J.M., Bourgoingnie J.J., Buckalew V.M. et al. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P. 641-650.
12. Mogensen C.E. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and 2 diabetes // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 254. – P. 45-66.
13. Nosadini R., Tonolo G. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl. 10). – P. S1-S5.
14. UK Prospective Diabetes Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38 // *B. M. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
15. Zucchelli P., Zuccala A. The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis: nephrologist's view // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994. – Vol. 9. – P. 223-225.

**Лебець І.С., Кашкалда Д.А., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В.  
РОЛЬ ФЕРМЕНТІВ У РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ**

**Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, м.Харків**

РОЛЬ ФЕРМЕНТІВ У РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ – Враховуючи збільшення частоти остеоартрозу в молодому віці, тенденцію до інвалідизації хворих і з метою покращання діагностики захворювання на ранніх етапах розвитку в підлітків 12-18 років вивчено активність протеолітичних та лізосомальних ферментів із урахуванням наявності в них гіпермобільності суглобів (ГМС). Встановлено активацію цих ферментів у хворих на остеоартроз незалежно від наявності ГМС. Виявлено, що протеолітичні ферменти більш часто підвищуються в 12-14 років, лізосомальні – в 15-18 років. Отримано дані, які підтверджують вплив ГМС на частоту активації протеолітичних ферментів.

РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ В РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ У ПОДРОСТКОВ – Учтивая увеличение частоты остеоартроза в молодом возрасте, риск инвалидизации больных и с целью улучшения диагностики заболевания на ранних этапах развития у подростков 12-18 лет изучена активность протеолитических и лизосомальных ферментов с учетом наличия у них гипермобильности суставов (ГМС). Установлена активация этих ферментов у больных остеоартрозом независимо от наличия ГМС. Выявлено, что протеолитические ферменты более часто повышаются в 12-14 лет, лизосомальные – в 15-18 лет. Получены данные, которые подтверждают влияние ГМС на частоту активации протеолитических ферментов.

ROLE OF FERMENTS IN DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS IN ADOLESCENTS – Taking into account the increase of osteoarthritis frequency in the young age and aiming at the improvement of diagnosis of the disease in adolescents aged from 12 to 18, the activity of proteolytic and lysosomal ferments has been studied considering the presence of hypermobile syndrome (HMS). Activation of those ferments has been established in patients with osteoarthritis independently on HMS presence. It has been revealed that the level of proteolytic ferments increases more often at the age of 12-14 years, and that of lysosomal ferments rises at the age from 15 to 18 years. The data obtained show the influence of HMS on the frequency of proteolytic ferments activation.

**Ключові слова:** остеоартроз, підлітки, патогенез, ферменти  
**Ключевые слова:** остеоартроз, подростки, патогенез, ферменты.  
**Key words:** osteoarthritis, adolescents, pathogenesis, ferments.

**ВСТУП** Остеоартроз (ОА) належить до дегенеративних захворювань суглобів, частота яких зростає з віком. Проте, як свідчать дослідження останніх років, ОА розвивається і в підлітків [6, 10 13]. ОА – найпоширеніша форма суглобової патології, яка має високу соціальну значущість в зв'язку з частою утратою хворими працездатності, їх інвалідизацією, значним погіршенням якості життя пацієнтів [2, 3]. Формування та особливості подальшої еволюції захворювання пов'язують із певним впливом різних факторів ризику, серед яких обговорюються, крім похилого віку, жіноча стать, травма, ожиріння [4]. У наш час увага дослідників привертається до ролі у розвитку ОА дисплазії сполучної

тканини, одним із проявів якої є гіпермобільний синдром (ГМС). Останній нерідко зустрічається в дітей та підлітків, і саме в цьому віці його значущість для появи ознак ОА збільшується [5, 8, 9]. Патогенез цього захворювання залишається остаточно нез'ясованим. За даними досліджень останніх років важлива роль у патогенетичних процесах належить ферментам – лізосомальним, протеолітичним [4].

Головними структурними елементами хряща є протеоглікани і колаген, переважно II типу. Особливе значення у функціонуванні хрящової тканини має система еластин – еластаза – інгібітори, яка забезпечує еластичність хряща і одночасно із колагеном, – стійкість до компресії. При розвитку ОА переважають катаболічні процеси над анаболічними, які потенціюються і підтримуються протеолітичними ферментами, зумовлюючи дегенерацію колагену і еластину [11, 12]. Припускають, що при ОА виникає локальне порушення балансу між продукцією металопротеїназ та їх інгібіторів [14]. Визначення активності колагенази та еластази в синовіальній рідині дозволяє виявляти наявність запалення у суглобах при ОА і, можливо, відображає ступінь деструктивного патологічного процесу.

У публікаціях останніх років відсутні дані щодо уточнення патогенезу ОА в підлітків, зокрема участі в механізмах розвитку захворювання протеолітичних і лізосомальних ферментів і, перш за все, на тлі ГМС, якому притаманна своєрідність у метаболізмі сполучнотканинних структур. Значна поширеність ОА серед населення, його соціально-економічна значущість, "омолодження", тенденції до формування у підлітків та невивчені питання патогенезу захворювання у цьому віці зумовили виконання даного дослідження.

Мета роботи – вдосконалення діагностики ОА у підлітків на тлі ГМС на підставі уточнення значущості протеолітичних і лізосомальних ферментів у розвитку дегенеративних змін у суглобах.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 53 підлітки, хворих на ОА, віком 12-18 років. У 36 осіб ОА сформувався на тлі ГМС, у 21 – ГМС був відсутній. У більшості підлітків ГМС мав виражений ступінь. Групу контролю склали 18 здорових дітей ідентичного віку. Біохімічні дослідження включали визначення в плазмі крові активності колагенази [7], в сироватці крові – еластази та рівень її інгібіторів, активності кислої та лужної фосфатази [1].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** ОА у підлітків незалежно від наявності ГМС характеризувався ураженням переважно колінних суглобів. Основними клінічними проявами захворювання був біль у суглобах, як правило надвечір, після денного фізичного навантаження (97, 6 %), метеозалежність (68,9 %), сезонність (55,4 %), хрускіт у суглобах у вигляді грубих і гучних клацань. Рентгенологічні зміни включали такі важливі діагностичні ознаки, як нерівномірність суглобових поверхонь кісток, загостреність та подовження міжвиросткових підвищень великогомілкових кісток, звуження суглобових щілин. Остеофіти визначалися рідко (5,34 %).

При вивченні активності ферментів катаболізму колагену й еластину в підлітків, хворих на ОА, як на тлі ГМС, так і при його відсутності, визначено значні зміни. Отри-

мано дані, які свідчать, що незалежно від наявності ГМС активність колагенази підвищується більш ніж у два рази порівняно зі значеннями в контрольній групі. При цьому активність еластази хоч і незначно (у середньому на 16,7 %), але достовірно знижувалася ( $p < 0,05$ ). Вміст інгібіторів еластази у хворих обох груп не змінювався (табл.1).

Відомо, що фізіологічними особливостями обміну сполучної тканини в 12-14 років є різке зниження інтенсивності процесів метаболізму сполучнотканинних структур, яке продовжується до 18 років, і тому у цьому відношенні зазначений віковий період належить до критичного. Приймаючи до уваги таку вікову своєрідність, нами проведено порівняльний аналіз активності ферментів у хворих із урахуванням віку та статі й визначено деякі відмінності (табл.2).

**Таблиця 1 Показники ферментів катаболізму колагену та еластину у підлітків, хворих на ОА**

Групи хворих	Показники		
	Колагеназа, мкмоль/л.ч	Еластаза, мкмоль/л.ч	Інгібітори еластази, г/л
Контрольна	8,06 ± 0,72	43,25 ± 4,39	0,34 ± 0,05
Хворі на ОА при відсутності ГМС	19,14 ± 1,45*	35,82 ± 2,34*	0,36 ± 0,04
Хворі на ОА на тлі ГМС	17,46 ± 1,28*	36,44 ± 3,07*	0,36 ± 0,02

Примітка. \* $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

**Таблиця 2 Показники ферментів катаболізму колагену та еластину у підлітків, хворих на ОА, із урахуванням віку та статі**

Вік	Стать	Показники		
		Колагеназа, мкмоль/ч.л	Еластаза, мкмоль/ч.л	Інгібітори Еластази, г/л
12-14 Роки	Дівчатка	16,88 ± 1,50	32,69 ± 3,52	0,39 ± 0,03
	Хлопці	21,61 ± 2,04*	50,31 ± 5,59*	0,36 ± 0,03
15-18 років	Дівчатка	15,38 ± 2,36	32,82 ± 8,62	0,34 ± 0,03
	Хлопці	19,32 ± 1,97	34,26 ± 2,97**	0,34 ± 0,03

Примітки: \*  $p < 0,05$  порівняно з дівчатками,

\*\* $p < 0,05$  порівняно з хлопцями 12-14 років.

Слід відмітити, що у дівчаток з віком достовірних змін щодо активності протеолітичних ферментів не визначалося. У хлопців більш виражені відхилення реєструвалися в 12-14 років, аніж у старшій групі. Так, активність еластази збільшувалася на 76,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з підлітками 15-18 років. Виявлені дані свідчать, імовірно, про посилення метаболічних процесів в сполучній тканині у хлопців більш молодого віку.

Виявлено також, що у віці 12-14 років у хлопців, порівняно з дівчатками, спостерігалася більш висока активність ферментів катаболізму основних білків сполучної тканини ( $p < 0,05$ ). Ці дані свідчать про підвищення рівня порушень процесів метаболізму в сполучнотканинних структурах у хлопців, порівняно з дівчатками. Слід відмітити, що у хлопців 12-14 років поєднання ОА і ГМС сприяло посиленню активації еластази, показники якої склали 58,24±5,51 мкмоль/л.ч, на відміну від 41,38±5,00 мкмоль/ч.л у підлітків, хворих на ОА без ГМС ( $p < 0,05$ ), що вказує на можливу залежність ступеня вираженості змін у метаболічних процесах від наявності ГМС.

При вивченні кислоти та лужної фосфатази встановлено підвищення активності цих ферментів у більшості хворих підлітків (відповідно 61,9 % і 90,3 %). Особливе значення в розвитку деструкції хряща при ОА належить кістковому ізоферменту лужної фосфатази, який є маркером процесів перебудови кісткових структур і може сприяти збільшенню

вався у хворих на ОА на тлі ГМС в 22,3 % осіб, при відсутності ГМС – в 33,4 % випадках, статевих відмінностей у цих групах не виявлено. Вважаємо зазначене важливим щодо формування ОА у даному віці, коли переважно реєструються початкові етапи еволюції захворювання. Аналіз цих ферментів в залежності від віку показав, що як кислота, так і лужна фосфатаза частіше підвищуються в старшій віковій групі, особливо кістковий ізофермент лужної фосфатази ( $p < 0,05$ ). Оцінюючи відхилення показників кісткового ізоферменту і рентгенологічні ознаки, необхідно відмітити, що зміни у субхондральній кістці частіше визначалися саме у підлітків із підвищеними його значеннями.

#### ВИСНОВКИ

1. У підлітків, хворих на ОА, незалежно від наявності ГМС відбувається активація протеолітичних і лізосомальних ферментів, які включаються у патогенетичні механізми розвитку захворювання.

2. У хворих на ОА протеолітичні ферменти більш часто підвищуються в 12-14 років, лізосомальні – у 15-18 років, що в цілому сприяє деструктивному процесу у хрящі.

3. Виявлено зв'язок між більш частотою активацією протеолітичних ферментів і ГМС, що підтверджує її роль в патогенезі захворювання.

Перспективним вважаємо проведення подальших досліджень для встановлення конкретного патогенного впливу активації ферментів на метаболізм окремих сполучнотканинних структур.

**Література**

1. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г. Определение активности эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов //Клин. лаб. диагностика. – 1992. - № 5 – 6. – С.58 – 61.
2. Гайко Г.В. Остеоартроз – медико-социальная проблема та шляхи її вирішення //Вісн. ортопедії, травматології, протезування. – 2003. –№ 4. – С. 5-8.
3. Зазірний І.М. Сучасні погляди на етіологію і патогенез остеоартрозу //Лікар. справа. – 2003. – № 2. – С.7-12.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. – К.: Морион, 2003. – 448 с.
5. Коршунов Н.И., Гауэрт В.Р. Синдром гипермобильности: клиническая характеристика и особенности РА и ОА, развившихся на его фоне //Терапевт. арх. –1997. – № 12. – С.23-27.
6. Лебедь І.С. Діагностика деформуючого остеоартрозу у дітей і підлітків// Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1997. – № 1. – С.17-19.
7. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П.Н.Шараев, В.Н.Пишков, Н.Г.Зворыгина и др. //Лаб. Дело. – 1987. – № 1. – С. 60-62.
8. Остеоартроз и гипермобильность суставов /И.Слепец, Е.В.Матвиенко, Н.А.Костюрина, И.Н.Нелина //Травма. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 262 – 266.
9. Сименач Б.І. Спадково-схильні захворювання суглобів: теоретичне методологічне обґрунтування (на моделі колінного суглоба). – К: Моріон, 1998. – 222 с.
10. Difinition et epidemiology de la gonarthrose. Ravand Philippe? Dougados Maxime // Rev. Rheum. Ed. fr. – 2000. – Vol. 67, suppl. 3. – P.130-137
11. Estimation of prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States / R.C. Lawrence, C.G. Helmic, F.C. Arnett et al. //Arthritis Rheum. – 1998. - № 41 (5). – P. 778-779.
12. Harbingham T.E. Dynamics of bone and cartilage metabolism // Proteoglycans and glycosaminoglycans, San Diego: Academic Press. – 1999. – P. 71-81.
13. Ingvarsson, Hagg Lund Gumner, Lohmander L. Stefan. Prevalence of hip osteoarthritis in Iceland //Ann. Rheum. Diseases. – 1999. – Vol.58, № 4. – P. 201-207.
14. Shinmei M., Sanamori Y. The potential of cartilage markers in joint fluid for drug evaluation //Articular Cartilage and Osteoarthritis. – N.Y., 2004. –P. 597-609.

**Заремба Є.Х., Шатинська-Мицик І.С., Рибак О.С.**

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ, ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ, ГЕМОСТАЗУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (ІХС) В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ**

**Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького**

ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ, ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ, ГЕМОСТАЗУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (ІХС) В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ – Обстежено 48 жінок віком від 38 до 54 років з ІХС. До першої групи увійшли 24 жінки з відсутністю менструацій (не ≤ 12 міс.). До другої групи увійшли 24 жінки з ІХС і збереженою функцією яєчників. У першій групі спостерігалось зниження естрадіолу (0,35±0,04) нмоль/л, ЛГ (7,0±0,3) мОд/мл і підвищення ФСГ (10,8±1,3) мОд/мл. Рівень статевих гормонів у другій групі відповідав збереженій функції гонад. При дослідженні імунної системи у першій групі виявлено зниження клітинного імунітету (CD4+/ CD8+ - 1,3±0,018), у другій – в межах норми (CD4+/ CD8+ - 1,9±0,016). В обох групах було виявлено дисліпідемію, в першій переважав ІІа, ІІв типи, а у другій – ІV тип. У першій було виявлено схильність до гіперкоагуляції, у другій – показники були в межах норми. За даними РІА, у 10 пацієнток першої групи виявлено гіпотиреоз, у 3-х – гіпертиреоз, у другій групі - в 3-х – діагностовано гіпотиреоз, в 1-ї – гіпертиреоз, що вказує на взаємозв'язок гіпоестрогенії та гормональних порушень з боку щитоподібної залози.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ, ГЕМОСТАЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ – Обследовано 48 женщин в возрасте от 38 до 54 лет с ИБС. В первую группу вошли 24 женщины с отсутствием менструаций (не ≤ 12 мес.), во вторую – 24 женщины с ИБС и сохраненной функцией яичников. В первой группе наблюдалось снижение эстрадиола (0,35±0,04) нмоль/л и ЛГ (7,0±0,3) мОд/мл, повышение ФСГ (10,8±1,3) мОд/мл. Уровень половых гормонов во второй группе соответствовал сохранной функции гонад. В первой группе наблюдалось снижение уровня клеточного звена иммунитета (CD4+/ CD8+ - 1,3±0,018), во второй – в границах нормы. В обеих группах выявили дислипидемию, в 1-ой превалировал ІІа, ІІв типы, во 2-ой – ІV тип. В первой выявлена гиперкоагуляция, во второй – показатели были в границах нормы. По данным РІА, у 10 пациенток первой группы был выявлен гипотиреоз, у 3 – гипертиреоз, во второй – у 3-х диагностирован гипотиреоз, у 1-й – гипертиреоз, что свидетельствует о взаимосвязи гипоэстрогении и гормональных сдвигов со стороны щитовидной железы.

PARTICULARITIES OF CELLULAR IMMUNITY, BLOOD LIPID SPECTRUM, HAEMOSTASIS AND FUNCTIONAL STATE OF THYROID GLAND IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE DURING MENOPAUSE – We observed 48 women aged from 38 to 54 with ischemic heart disease (IHD). 24 women with absent menstrual bleedings for at least 12 months were included into the 1<sup>st</sup> group. 24 women with similar diagnosis but with normal function of gonades entered the 2<sup>nd</sup> group. Patients in the 1<sup>st</sup> group had respectively menopausal levels of E2 0,35±0,04 nmol/l, and LH – 7,0±0,3 MU/ml, FSH – 10,8±1,3 MU/ml. The sex hormones level in the 2nd group showed normal gonadal function.

The reduction of cellular immunity occurred in the 1<sup>st</sup> group (CD4+/ CD8+ - 1,3±0,018), in the 2<sup>nd</sup> it showed the bordering rates. In both groups we revealed dyslipidemy (in the 1<sup>st</sup> group – type ІІа, ІІb in the 2<sup>nd</sup> group – type ІV). In the 1<sup>st</sup> group an aptitude to hypercoagulation was revealed, in the 2<sup>nd</sup> – coagulation properties were on the upper border of norm. In the 1<sup>st</sup> group РІА revealed hypothyreosis in 10 patients, hyperthyreosis in 3 patients; in the 2<sup>nd</sup> group 3 patients showed hypothyreosis, 1 patient had hyperthyreosis, that leads us to suspect the correlative relationship between hypoestrogeny and functional state of the thyroid gland in menopausal women with IHD.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, менопауза, клітинний імунітет, дисліпідемія, гіперкоагуляція.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, менопауза, клеточный иммунитет, дислипидемия, гиперкоагуляция.

**Key words:** ischemic heart disease, menopause, cell immunity, hypercholesterolemia, hypercoagulation.

**ВСТУП** За даними Фремінгемського дослідження, до метаболічних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), окрім загальноприйнятих, відносять менопаузу [4]. Виявлено кореляційну залежність між гіпоестрогенією та підвищенням рівня тригліцеридів, гемостатичних та гемореологічних факторів [1, 2]. У період менопаузи відбуваються значні зрушення у функції щитоподібної залози, які, у свою чергу, обтяжують перебіг ССЗ [3].

Метою дослідження є дослідити особливості клітинного імунітету, ліпідного спектра крові, коагуляційного гемостазу та функції щитоподібної залози в жінок з ІХС в період менопаузи.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 48 жінок віком від 38 до 54 років (середній вік (48,4±5,8 року) з ІХС (стабільною стенокардією ІІ-ІІІ ФК), які перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні ЛШМД м. Львова. Діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів (ЕКГ, Ехо-КГ). Критерієм включення була стабільна стенокардія ІІ та ІІІ ФК. До першої групи увійшли 24 жінки в період менопаузи з відсутністю менструацій (не ≤ 12 міс.). Часовий проміжок після останньої менструації становив (16±2) місяці. До контрольної групи увійшли 24 жінки з ІХС, але збереженою функцією яєчників. Рівень естрадіолу

(E<sub>2</sub>), фолікулоstimулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), тиреотропного гормонів (ТТГ), трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), тироксину (Т<sub>4</sub>) у крові визначали радіоімунологічним методом (PIA). Усі пацієнтки були обстежені гінекологом. У хворих першої групи спостерігався знижений рівень E<sub>2</sub> (0,35±0,04) нмоль/л та ЛГ(7,0±0,3) мОд/мл і підвищений рівень ФСГ (10,8±1,3) мОд/мл. Рівень статевих гормонів у другій групі був у межах норми. У першій групі спостерігалось зниження CD4+ (хелперів)-(0,6±0,012 Г/л), підвищення CD8+ (супресорів)-(0,55±0,022) Г/л, є зниження співвідношення CD4+/ CD8+ до 1,3±0,018). У контрольній групі показники клітинного імунітету залишались у межах норми (CD4+ - 0,9±0,02 Г/л, CD8+ - 0,31±0,05 Г/л, CD4+/ CD8+ - 1,9±0,016). В обох групах виявлена дисліпідемія (в першій групі переважав ІІа, ІІв типи, у другій – ІV тип). Коефіцієнт атерогенності в першій групі був вищим 2,48±1,34, ніж у другій 2,16±2,15. У першій групі виявлено схильність до гіперкоагуляції. Згортальна активність на другій хвилині інкубації (А) склала 32,4 ±5,34 %; максимальна амплітуда згортання (МА) – 98,4±2,64 %, тоді як у другій групі показники були в межах норми (А-25±2,3 %, МА-96,3±2,49 %). За даними PIA, у 8-ми пацієнток першої групи був вперше виявлений гіпотиреоз, у 2-х – латентний гіпотиреоз, у 3-х – помірний гіпертиреоз. У 3-х пацієнток контрольної групи гормональний

фон відповідав гіпотиреоїдному стану, в 1-ї – виявлено клінічні та лабораторні ознаки гіпертиреозу. У решти пацієнток спостерігався еутиреоїдний стан.

**ВИСНОВКИ** На фоні прогресивного зниження естрогенів у жінок з ІХС в період менопаузи спостерігається зниження клітинного імунітету, схильність до гіперкоагуляції та тромбобутворення. Для них більш характерна дисліпідемія ІІа та ІІв типів, тоді як для жінок з ІХС аналогічного віку без ознак гіпоестрогенії – ІV тип. Гіпоестрогенія та порушення функції щитоподібної залози у жінок з ІХС в період менопаузи погіршують перебіг захворювання серця.

**Література**

1. Гончаренко Н.В., Старостина Т.А. Заместительная гормональная терапия как одно из средств профилактики коронарной болезни сердца // Заместительная гормональная терапия – гармоническая зрелость женщины: Сб. статей / Под ред. В.И. Кулакова. -М.: МИК, 2000. – С. 8-20.
2. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Особенности липидного профиля у женщин в период постменопаузы как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Российские медицинские вести. – 2003. – № 2. – С. 22-27.
3. Fozzard H., Haber E., Morgan H. et al. The heart and cardiovascular system // Raven Press. – 1991. – Vol. 2. – P. 1709-1729.
4. Kannel W.B. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study // American Heart J. – 1987 Aug. – V. 114, № 2 – P. 413-419.

**Коробко Л.Р., Євтушенко О.В., Рижковський В.О.  
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА І ФРАКЦІЇ ВИКИДУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ ТА ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

**Рівненський державний медичний коледж, Рівненська обласна лікарня**

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА І ФРАКЦІЇ ВИКИДУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ ТА ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНОЮ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ – В статті наведено результати дослідження електричної активності міокарда і фракції викиду у хворих з панкреатитом та у хворих з супровідною серцево-судинною патологією. Встановлено, що малий об'єм при відкритій лапаротомії (який можливо здійснити лише при сформованому, обмеженому некрозі) і малоінвазивний метод з тиском карбоксиперитонеуму 8-11 мм рт. ст. є оптимальними методами оперативного лікування у хворих із деструктивним панкреатитом та одночасною депресією сегмента ST і достовірному зниженні фракції викиду.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА И ФРАКЦИИ ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ И БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – В статье приведенные результаты исследования электрической активности миокарда и фракции выброса у больных с панкреатитом и у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Установлено, что небольшой объем при открытой лапаротомии (который можно исполнить только при сформированом, ограниченном некрозе) и малоинвазивный метод с давлением карбоксиперитонеума 8-11 мм рт. ст. является оптимальными методами оперативного лечения у больных с деструктивным панкреатитом и одновременной депрессией сегмента ST и достоверному снижению фракции выброса.

RESEARCH OF MYOCARDIUM ELECTRICAL ACTIVITY AND EJECTION FRACTION AT PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS AND PATIENTS WITH CONCOMITANT CARDIAC-VASCULAR PATHOLOGY – The article adduces the results of research of myocardium electrical activity and ejection fraction in patients with pancreatitis and in patients with accompanying cardiac-vascular pathology. It was revealed that small volume at open abdominal laparotomy (that is possible for carrying out only at generated, limited necrosis) and miniinvasive method with pressure of carboxyperitoneum 8-11 mm of mercury column are the optimal methods of operative treatment in patients with destructive pancreatitis and simultaneous depression of ST segment and authentic reduction of ejection fraction.

**Ключові слова:** електрична активність міокарда, панкреатит, серцево-судинна патологія.

**Ключевые слова:** электрическая активность миокарда, панкреатит, сердечно-сосудистая патология.

**Key words:** myocardium electrical activity, pancreatitis, cardiac-vascular pathology.

**ВСТУП** Проблема виникнення кардіального синдрому при гострому панкреатиті (ГП) є важливою в сучасній клінічній медицині. Автори, які висвітлювали дану тему, пропонували своє пояснення щодо виникнення кардіального синдрому при панкреатитах та їх взаємозв'язку [1-5]/Проведений аналіз як вітчизняної, так і зарубіжної літератури з цього питання свідчить про неоднозначність та суперечливість цих досліджень.

Мета – вивчити функціональний стан та зміни гемодинаміки міокарда у хворих на гострий панкреатит та їх взаємозв'язок.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Електрокардіографічний (ЕКГ) контроль було проведено за 80 хворими. У 49 пацієнтів спостерігалися зміни ЕКГ, що не відповідали віковій нормі: із них 31 хворий мав гострий або хронічний панкреатит без супровідної серцево-судинної патології, а 18 – панкреатит та ІХС, гіпертонічна хвороба, атеросклероз та ін. Функціональний стан міокарда і деякі показники внутрішньосерцевої та центральної геодинаміки вивчали за методом ехокардіоскопії (ЕхоКС).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Почастішання серцевого ритму спостерігалось у 97 % хворих на панкреатит. Із них у 9,25 % спостерігалася тахікардія >=120 на хв з одночасною депресією сегмента ST.

Зауважимо, що на момент госпіталізації на стандартній ЕКГ у момент гострого больового напади спостерігали у 61,25 % хворих електрокардіографічні порушення (табл. 1). Після проведеного лікування у 32,5 % хворих вищевказаних ознак не зареєстровано. Щодо електрокардіографічних порушень, то превалював відсоток порушення процесів реполяризації (71,25 %) та синусової тахікардії (32,75 %). Стосовно форми гострого панкреатиту, то найбільший відсоток серцево-судинних змін (61,75 %) був характерний для інфікованого панкреонекрозу – 25 пацієнтів (табл. 1). Відсоток змін ЕКГ при асептичному панкреонекрозі становив 17,5 % лише за рахунок меншої

Таблиця 1. Показники скоротливої здатності міокарда у хворих на гострий панкреатит

Показники форми панкреатиту	До лікування ( 1-2 ) доба			Після лікування		
	ФВ %	УО мл	ΔS%	ФВ %	УО мл	ΔS %
Набряковий панкреатит	65,38 ± 2,47*	79,63± 7*	36,39± 1,88*	65,38 ± 2,47*	79,63± 7*	36,39± 1,88*
Асептичний панкреонекроз	59,7± 0,33*	81,5± 4,33*	31,03± 0,066*	60± 1*	89± 4*	32,7± 0,813*
Інфікований панкреонекроз	59,3± 4,509*	71,2± 4,55*	32,29± 378*	56,5± 5,18*	71,5± 3,82*	30,44± 3,83*
Контрольна група	68,60± 2,28	75,37± 2,65	38,24± 2,11	68,60± 2,28	75,37± 2,65	38,24± 2,11

Примітка: \* – p < 0,05.

кількості хворих – 8 пацієнтів, а при набряковому панкреатиті – 39,75 % (34 хворих).

Більшість пацієнтів, у котрих встановили синдром ранньої реполяризації шлуночків, були з набряковим панкреатитом та асептичним панкреонекрозом (n= 26). З'ясували, що наявність синдрому ранньої реполяризації шлуночків при набряковому панкреатиті та асептичному панкреонекрозі на показники скоротливої здатності міокарда ΔS (36,38 ± 1,88 %, 32,7 ± 0,81 % P> 0,05), фракції викиду (65,36±2,47 і 64,60± 1 P>0,05) % і ударного об'єму (79,62± 7 і 89±4, P>0,05) мл лівого шлуночка істотно не впливає. Щодо деструктивного панкреатиту, а особливо пацієнтів вікової групи 61,8 ± 2,99 то частота серцево-судинних ускладнень мали виражений характер, фракція викиду становила 50,5-62,11 %, а показники артеріального тиску – у межах вікової норми.

Під час лікування 19 хворих з гострим ускладненим панкреатитом дотримувались активновичікувальної тактики у зв'язку з вираженою патологією серцево-судинної системи на момент госпіталізації та термінами формування обмежених зон некрозів. Хірургічне втручання в таких хворих здійснювали в "холодному періоді" [6, 7]. При проведенні аналізу функціонального стану міокарда у 16 хворих із депресією сегмента ST та фракцією викиду 48-58 % на момент госпіталізації і під час превентивної доопераційної підготовки на 6-7 добу, встановили, що при верхньо-середній лапаротомії на момент виписування із стаціонару показники фракції викиду були значно меншими порівняно з доопераційним рівнем

(55,21± 4,47 і 60,6± 4,067, p<0,05) %, хоча менша різниця спостерігалася (55,21± 4,47 і 56,07±2,74, p<0,05) % порівняно з вихідними даними (табл. 2); лапароскопічної пункції з тиском карбоксиперитонеуму 12-13 мм рт. ст. (65 ± 0,67 і 62 ± 0,66, p<0,05) %, лапароскопічної пункції з тиском карбоксиперитонеуму 8-11 мм рт. ст. ( 54,1±1,12 і 54,69±1,50 p<0,05) % практично різниці не було ( табл. 3 ).

**ВИСНОВОК** Таким чином, комплексний підхід до вивчення клінічної картини: депресії сегмента ST, порушень ритму, стану скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка в умовах панкреонекрозу, кіст підшлункової залози дозволив адекватно визначити операційно-анестезіологічний ризик, вибрати хірургічну тактику, а також встановити, що малий об'єм при відкритій лапаротомії (який можливо здійснити лише при сформованому, обмеженому некрозі) і малоінвазивний метод з тиском карбоксиперитонеуму 8-11 мм рт.ст. є оптимальними методами оперативного лікування у хворих із деструктивним панкреатитом та органічними захворюваннями серцево-судинної системи для зменшення частоти, тяжкості інтра- і післяопераційних серцево-судинних ускладнень та кращої післяопераційної реабілітації міокарда у таких хворих.

**Література**

1. Заздранов А.А. Клініко-сонографічні ознаки хронічного панкреатиту у хворих на ІХС // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. пр. – Київ, Луганськ, Харків, 1999. – Вип. 6 (26). – С. 89-92.

Таблиця 2. Показники скоротливої здатності міокарда у хворих на деструктивний панкреатит залежно від супровідної серцево-судинної патології при відкритій лапаротомії

Показники скоротливої здатності міокарда		Деструктивний панкреатит +ІХС
ФВ %	1-2 доба	56,07 ± 2,743 *
УО мл		77,57 ± 7,89 *
ΔS %		29,89 ± 1,87 *
ФВ %	5-7 доба	60,6 ± 4,067 *
УО мл		89,8 ± 6,2 *
ΔS %		33,17 ± 2,756 *
ФВ %	16-21 доба	55,21 ± 4,467 *
УО мл		77,79 ± 7,533 *
ΔS %		29,36 ± 3,078 *

Примітка: \* – p < 0,05.

Таблиця 3. Показники скоротливої здатності міокарда у хворих на деструктивний панкреатит при лапароскопічній пункції

Показники скоротливої здатності міокарда	Тиск карбоксиперитонеуму мм рт. ст.			
	12-13 мм рт. ст.		8-11 мм рт. ст.	
	1-2 доба	17-21 доба	1-2 доба	17-21 доба
ФВ %	65 ± 0,67	62 ± 0,66	54,1±1,12	54,69±1,50
УО мл	82 ±5,33	79,5 ± 5	83,05±3,75	83,43± 3,2
ΔS %	35,96 ±0,51	34,01 ±0,45	28,57±0,35	29± 0,39

p < 0,05

2. Заздранов А.А. Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на ІХС // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. пр. – Київ, Луганськ, Харків. – 2000. – Вип. 5 (31). – С. 22-25.

3. Криворучко І.А. Поліорганна недостатність при гострому панкреатиті та її роль у виборі лікувальної і хірургічної тактики (експериментально-клінічне дослідження): Дис. д-ра мед. наук – Харків, 1996. – 375 с.

4. Шумко Г.І. Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту в осіб літнього віку із супутньою ішемічною хворобою серця // Буковинський мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 138.

5. Park A.E., Heniford B.T. Therapeutic Laparoscopy of the Pancreas // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 236, № 2. – P. 149-158.

6. Rosenberg J., Jorgensen L., Rasmussen V. Hypoxaemia and myocardial ischaemia during and after endoscopic cholangiopancreatography: call for further studies // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 27, № 8. – P. 717-720.

7. Rosenberg J., Rasmussen V., Jessen F. Late postoperative episodic and constant hypoxaemia and associated ECG-abnormalities // Br. J. Anaesth. – 1990. – Vol. 65, № 5. – P. 684-691.

Новожилова І.О.

## РЕЗУЛЬТАТИ 20-РІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ВІКОВОЇ СТРУКТУРИ ПОМЕРЛИХ ВІД ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ – НЕГАТИВНА ТЕНДЕНЦІЯ ОСТАНЬОГО ДЕСЯТИРІЧЧЯ

Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, м. Київ

РЕЗУЛЬТАТИ 20-РІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ВІКОВОЇ СТРУКТУРИ ПОМЕРЛИХ ВІД ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ – НЕГАТИВНА ТЕНДЕНЦІЯ ОСТАНЬОГО ДЕСЯТИРІЧЧЯ – 20-річний моніторинг вікової структури померлих від туберкульозу органів дихання в Україні виявив низку негативних тенденцій, пов'язаних з епідемією туберкульозу. Найбільш несприятливими з них були: різке зміщення смертності у молодші вікові групи (15-24, 25-34 роки), значне зростання в структурі смертності питомої ваги померлих у працездатному віці (2/3 усіх летальних завершень) та померлих у репродуктивному віці жінок (у 2,04 раза). Перспективою є вивчення летальних завершень туберкульозу за соціальними групами, групами соціального ризику та аналіз смертності за віком у групах, що дозволить перейти до епідеміологічного прогнозу.

РЕЗУЛЬТАТИ 20-ЛЕТНЕГО МОНІТОРИНГА ВОЗРАСТНОЇ СТРУКТУРИ УМЕРШИХ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ – НЕГАТИВНАЯ ТЕНДЕНЦИЯ ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ – 20-летний мониторинг возрастной структуры умерших от туберкулеза органов дыхания в Украине выявил ряд негативных тенденций связанных с эпидемией туберкулеза. Наиболее неблагоприятными из них были: резкое смещение смертности в младшие возрастные группы (15-24, 25-34 лет), значительный рост в структуре смертности удельного веса умерших в трудоспособном возрасте (2/3 всех летальных исходов) и умерших в репродуктивном возрасте женщин (в 2,04 раза). Перспективой является изучение летальных исходов туберкулеза по возрасту у групп, что позволит перейти к эпидемиологическому прогнозу.

OUTCOMES OF 20-YEAR MONITORING OF AGE STRUCTURE OF RESPIRATORY ORGANS OF PATIENTS WHO DIED FROM TUBERCULOSIS – NEGATIVE TENDENCY OF LAST DECADE – The 20-year monitoring of age structure of respiratory organs of patients who died from tuberculosis, in Ukraine has revealed a number of negative tendencies related to epidemic of tuberculosis. The most unfavorable of them were sharp displacement of death rate into younger age groups (15-24, 25-34 years), considerable growth of specific weight in structure of death rate at patients who died in able-bodied age (2/3 of all lethal outcomes) and women who died in genesial age, (in 2,04 times). An outlook is the analysis of death rate from tuberculosis by age in cohorts and study of lethal outcomes in social groups and risk groups. That will allow to proceed to the epidemiological forecast.

**Ключові слова:** туберкульоз органів дихання, вікова структура померлих, моніторинг.

**Ключевые слова:** туберкулез органов дыхания, возрастная структура умерших, мониторинг.

**Key words:** tuberculosis of respiratory organs, age structure of died patients, monitoring.

**ВСТУП** Смертність від туберкульозу має велику епідеміологічну і соціальну значущість, а також є одним із критеріїв оцінки поширення цього захворювання [5,6]. Соціально-економічна криза в Україні спричинила серйозні негативні зміни в життєздатності населення, які проявляються у підвищенні смертності і низькій тривалості життя. Негативних рис набула смертність за причинами, оскільки в ній збільшилася частка причин смерті, які за умов соціальної та економічної стабільності усувались або відсувались на старший вік засобами медицини. Швидкими темпами зростає смертність, обумовлена маргіналізацією населення, зокрема, смертність від туберкульозу [7]. Г.Л.

Рідер [2] вирізняє три основних фактори, які визначають особливості смертності від туберкульозу. Це – вікові відмінності в смертності, в кожній групі та під час певних періодів або подій (наприклад, війни). Враховуючи вищевикладене, а також те, що аналіз вікової структури померлих від туберкульозу проводився у нечисленних групах та охоплював малі проміжки часу [1,3,4], що є недостатнім для простеження певних тенденцій у динаміці цього процесу, нами проведено 20-річний моніторинг вікової структури померлих від туберкульозу органів дихання.

Метою даного дослідження було виявлення особливостей вікової структури померлих від туберкульозу органів дихання під час епідемії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** На підставі даних статистичних звітів адміністративних територій України (ф. С – 8 “Розподіл померлих за статтю, віковими групами та причинами смерті”) та даних відділу медичної статистики МОЗ України, вивчена віково-статєва структура померлих від туберкульозу органів дихання в цілому в Україні за 20 років (1985 – 2004 рр.). Вищезазначений період охоплює два десятиріччя: до епідемії (1985 – 1994 рр.) та під час епідемії (1995 – 2004 рр.). Динаміка смертності від туберкульозу у різних вікових групах під час епідемії вивчалася методом порівняння її з аналогічними даними до епідемії.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний розподіл за статтю та віком померлих від туберкульозу органів дихання до та під час епідемії подано в таблиці. Як свідчать результати аналізу, загальна кількість померлих від туберкульозу органів дихання під час епідемії зросла у 2,1 раза (90146 чоловік проти 43324 до епідемії). Серед померлих збільшилась кількість чоловіків ((88,01 ± 0,12) проти (86,32 ± 0,18) % до епідемії; (p < 0,05). Дещо збільшилось співвідношення чисельності померлих чоловіків до чисельності померлих жінок – 7,3 : 1 проти 6,3 : 1.

Розподіл померлих обох статей за віковими групами встановив, що, як до так й під час епідемії, найбільше померлих припадало на вік 35 – 64 роки. Як бачимо, навіть у цьому віковому проміжку простежується чітка тенденція до зміщення числа померлих у більш молоді вікові групи. До епідемії найбільше померлих було у віці 45 – 54 роки (27,40 ± 0,41) %, дещо менше – у віці 55 – 64 роки (24,13 ± 0,42) % та ще менше – у 35 – 44 роки (20,92 ± 0,43) %. На відміну від цього, під час епідемії розподіл померлих у даному віковому проміжку був наступним: 35 – 44 роки – (29,29 ± 0,28) %, 45 – 54 роки – (28,36 ± 0,28) % та 55 – 64 роки – (16,53 ± 0,30) %; p < 0,05 – 0,001 порівняно з аналогічними групами до епідемії.

Розподіл померлих за наймолодшими віковими групами підтвердив негативну тенденцію щодо збільшення серед числа померлих осіб молодого віку, а саме: під час епі-

демії у віці 15 – 24 роки померло ( $2,91 \pm 0,33$ ) проти ( $1,14 \pm 0,48$ ) % до епідемії, у віці 25 – 34 роки – ( $13,74 \pm 0,31$ ) проти ( $8,99 \pm 0,46$ ) % відповідно; різниця статистично вірогідна при  $p < 0,05 - 0,001$ . Проте під час епідемії зменшилась смертність у старших вікових групах: 65 – 74 роки – ( $7,24 \pm 0,32$ ) %, 75 – 84 роки – ( $1,80 \pm 0,34$ ) %, у яких до епідемії вона була нижчою (( $11,22 \pm 0,45$ ) та ( $5,55 \pm 0,47$ ) % відповідно); різниця статистично вірогідна при  $p < 0,001$ . У віковій групі 85 та більше років смертність зменшилась незначно ( $0,24 \pm 0,33$  проти  $0,75 \pm 0,48$  % до епідемії;  $p > 0,05$ ).

Порівнюючи розподіл за віком померлих від туберкульозу органів дихання чоловіків до та під час епідемії, ми виявили суттєву різницю. Так, до епідемії найбільше число померлих чоловіків було у віці: 45 – 54 роки ( $29,13 \pm 0,44$ ) %, 55 – 64 роки ( $24,92 \pm 0,45$ ) % та 35 – 44 роки ( $22,23 \pm 0,46$ ) %. Під час епідемії ці вікові групи померлих чоловіків також були найчисленнішими, а саме: 35 – 44 роки ( $29,76 \pm 0,30$ ) %, 45 – 54 роки ( $29,37 \pm 0,30$ ) % та 55 – 64 роки ( $17,00 \pm 0,32$ ) %. Встановлено, що відсоток чоловіків померлих у віковій групі 35 – 44 роки під час епідемії був значно більшим, аніж до епідемії ( $p < 0,001$ ). У віковій групі 55 – 64 роки, навпаки, відсоток померлих під час епідемії чоловіків був меншим, аніж до епідемії ( $p < 0,001$ ). Майже незмінним залишився відсоток померлих чоловіків у 45 – 54-річному віці ( $p > 0,05$  порівняно з відсотком померлих до епідемії). Суттєвих змін під час епідемії зазнав відсотковий розподіл померлих чоловіків у наймолодших вікових групах: 15 – 24 роки ( $2,66 \pm 0,35$ ) проти ( $0,90 \pm 0,52$ ) %;  $p < 0,01$  та 25 – 34 роки ( $13,10 \pm 0,33$ ) проти ( $9,05 \pm 0,49$ ) %;  $p < 0,001$ . Зворотний процес мав місце відносно розподілу померлих під час епідемії чоловіків у старших вікових групах: 65 – 74 роки ( $6,72 \pm 0,34$ ) проти ( $9,62 \pm 0,49$ ) % до епідемії та 75 – 84 роки ( $1,21 \pm 0,35$ ) проти ( $3,73 \pm 0,51$ ) % до епідемії;  $p < 0,001$ ). У найстаршій віковій групі чоловіків (85 та більше років) статистично вірогідної різниці не виявлено (померло  $0,13$  % під час епідемії та  $0,43$  % – до епідемії;  $p > 0,5$ ).

Ще більш несприятливих змін під час епідемії зазнала вікова структура померлих жінок. Найбільший тягар летальних завершень до епідемії припадав на старші вікові групи: 65 – 74 роки ( $21,34 \pm 1,15$ ) проти ( $11,11 \pm 0,91$ ) % під час епідемії), 55 – 64 роки ( $19,20 \pm 1,17$ ) проти ( $12,68 \pm 0,90$ ) % відповідно) та 75 – 84 роки ( $3,73 \pm 0,51$ ) проти ( $1,21 \pm 0,35$ ) %;  $p < 0,001$ . Під час епідемії відбулося різке зміщення питомої ваги померлих жінок у молодшій віковій групі, а саме: 35 – 44 роки ( $25,84 \pm 0,83$ ) проти ( $12,69 \pm 1,21$ ) % до епідемії), 45 – 54 роки ( $20,91 \pm 0,86$ ) проти ( $15,64 \pm 1,19$ ) % відповідно) та 25 – 34 роки ( $18,43 \pm 0,87$ ) проти ( $8,59 \pm 1,24$ ) % відповідно;  $p < 0,001$ ). Як у наймолодшій (15 – 24 роки), так й у найстаршій (85 і більше років) вікових групах жінок, які померли до та під час епідемії ( $2,70 \pm 1,28$ ;  $4,78 \pm 0,94$  та  $2,83 \pm 1,28$ ;  $1,06 \pm 0,95$  % відповідно), статистично вірогідної різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Зіставляючи ідентичні вікові групи чоловіків та жінок, які померли від туберкульозу органів дихання до епідемії, встановили деякі відмінності. Так, у вікових групах: 35 – 44, 45 – 54 та 55 – 64 роки питома вага померлих чоловіків була значно більшою, аніж жінок (( $22,23 \pm 0,46$ ) та ( $12,69 \pm 1,21$ ) %; ( $29,13 \pm 0,44$ ) та ( $15,64 \pm 1,19$ ) %; ( $24,92 \pm 0,45$ ) та ( $19,20 \pm 1,17$ ) % відповідно;  $p < 0,001$ ). У старшому віці (65 – 74 та 75 – 84 роки), навпаки, чоловіків вмерло менше, аніж жінок (( $9,62 \pm 0,49$ ) та ( $21,34 \pm 1,15$ ) %; ( $3,73 \pm 0,51$ ) та ( $17,02 \pm 1,18$ ) % відповідно;  $p < 0,001$ ). Серед померлих під час епідемії ця тенденція збереглася. А саме, серед померлих у вікових групах: 35 – 44, 45 – 54 та 55 – 64 роки переважали чоловіки, а у вікових групах: 65 – 74 та 75 – 84 роки – жінки; різниця статистично вірогідна при  $p < 0,001$ .

Якщо до епідемії у 25 – 34-річному віці дещо більше вмирало чоловіків, аніж жінок (( $9,05 \pm 0,49$ ) проти ( $8,59 \pm 1,24$ ) %; різниця статистично не вірогідна ( $p > 0,05$ )), то під час епідемії - значно більше жінок (( $18,43 \pm 0,87$ ) проти ( $13,10 \pm 0,33$ ) %; різниця статистично вірогідна при  $p < 0,001$ ). У наймолодшій віковій групі (15 – 24 роки) жінок вмирало більше, аніж чоловіків, й під час епідемії ця різниця була суттєвою – ( $4,78 \pm 0,94$ ) проти ( $2,66 \pm 0,35$ ) %;  $p < 0,05$  (до епідемії – ( $2,70 \pm 1,28$ ) проти ( $0,90 \pm 0,52$ ) %;  $p > 0,05$ ). У найстаршій віковій групі померлих (85 і більше років) до та під час епідемії різниця між чоловіками та жінками була не суттєвою ( $p > 0,05$ ).

Нами встановлено, що 2/3 летальних завершень туберкульозу органів дихання у чоловіків та жінок припадає на офіційний працездатний вік. Питома вага померлих у працездатному віці чоловіків під час епідемії зросла з ( $75,30 \pm 0,22$ ) до ( $84,62 \pm 0,13$ ) %, а жінок – з ( $39,54 \pm 0,63$ ) до ( $69,65 \pm 0,44$ ) % або у 1,8 раза;  $p < 0,001$ .

Вкрай негативним явищем, яке погіршує й без цього несприятливу демографічну ситуацію в Україні, є висока смертність від туберкульозу органів дихання жінок репродуктивного віку. Встановлено, що питома вага жінок померлих у віці 15 – 44 роки до епідемії складала ( $23,93 \pm 1,13$ ) % від числа усіх жінок померлих за цей період, а під час епідемії – (( $48,83 \pm 0,69$ ) %,  $p < 0,001$ ), тобто їхня питома вага зросла у 2,1 раза. У цілому під час епідемії у віці 15-44 років померло 5300 жінок проти 1421 до епідемії.

**ВИСНОВКИ** Збільшення у 2,1 раза загальної чисельності померлих від туберкульозу органів дихання за останнє десятиріччя, порівняно з попередніми 10 роками, є свідченням дуже напруженої епідеміологічної ситуації з туберкульозу в країні. Вивчення динаміки смертності від туберкульозу органів дихання населення різних вікових груп дозволило встановити низку несприятливих тенденцій, пов'язаних з епідемією туберкульозу. Найбільш вагомими з них є: різке зміщення смертності у молоді вікові групи (15-24, 25-34 роки), значне зростання в структурі смертності питомої ваги померлих у працездатному віці (2/3 усіх летальних завершень) та померлих у репродуктивному віці жінок (у 2,04 раза).

Очевидно, що вкрай несприятливі зміни, які відбулися у структурі смертності від туберкульозу органів дихання різних вікових груп, пов'язані з соціальною та економічною нестабільністю. Це диктує необхідність вивчення летальних завершень туберкульозу за соціальними групами і групами соціального ризику захворювання на туберкульоз в умовах епідемії. Окрім цього, для більшої інформативності даних щодо смертності від туберкульозу, необхідно провести аналіз смертності за віком у групах, як це пропонує Рідер [2]. Зробивши це, можна буде від описової епідеміології перейти до прогностичної епідеміології: очікуване число смертей від туберкульозу.

#### Література

1. Закопайло Г.Г. Анализ смертности больных туберкулезом легких в течение года после его выявления // Пробл. туб. 1996. – № 3. – С. 14-16.
2. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом // Изд-во «Весь мир» – 2001. – 192 С.
3. Сарафян М.Д., Николян Л.Т. Анализ смертности больных туберкулезом в Армении // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 5. – С. 12-13.
4. Соловьева И.П., Оздоева Е.Н. Смертность от туберкулеза в мегаполисе // Архив патологии. – 1999. – Том 61. – № 5. – С. 79-81.
5. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 902 С.
6. Фещенко Ю.І., Турченко Л.В., Мельник В.М. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 3. – С. 5-10.
7. Фойгт Н.А. Загальні тенденції смертності та тривалості життя в Україні в умовах соціально-економічної трансформації // Журн. практич. лікаря. – 2002. – № 3. – С. 6-10.

## ДИНАМІКА ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ТЕРАПІЇ ЛІЗИНОПРИЛОМ ТА ІНДАПАМІДОМ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ДИНАМІКА ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ТЕРАПІЇ ЛІЗИНОПРИЛОМ ТА ІНДАПАМІДОМ – Метою нашої роботи було вивчити вплив лізиноприлу та індапаміду на мінеральну щільність кісток у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ), з врахуванням антигіпертензивної ефективності цих препаратів. Обстежено 69 хворих з II стадією есенціальної АГ з 2-м (помірним) ступенем АГ. Визначення мінеральної щільності кісток (МЩК) проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar. Визначали кальцій (Ca) і паратиреоїдний гормон (ПТГ) в крові, проводили добове моніторування артеріального тиску (АТ). Обстежені пацієнти склали дві групи: до I групи увійшли 27 хворих, які були на монотерапії лізиноприлом (Лізиноприл-ратіофарм) в дозі 10-20 мг/д, до II групи – 42 хворих, які приймали комбіновану терапію лізиноприлом в добовій дозі 10-20 мг та індапамідом (Індопрес) в дозі 2,5 мг/д. Дослідження проводили до лікування і через 6 місяців. Після проведеного лікування зниження АТ до цільового рівня в I групі досягли 18 хворих (66,7%), у II групі – 35 хворих (83,3%). Після монотерапії лізиноприлом спостерігалась тенденція до збільшення МЩК у хворих з есенціальною АГ і супутнім остеопорозом. Комбінована терапія лізиноприлом та індапамідом у пацієнтів з АГ і остеопорозом сприяла достовірному підвищенню МЩК. Показники Ca і ПТГ в крові у хворих обох груп після проведеного лікування достовірно не змінилися.

ДИНАМІКА ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЭС-СЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ – Целью нашей работы было изучить влияние лизиноприла и индапамида на минеральную плотность костей у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), с учетом антигипертензивной эффективности этих препаратов. Обследовано 69 больных с II стадией эссенциальной АГ с умеренной степенью АГ. Определение минеральной плотности костей (МПК) проводили двофотонным рентгеновским денситометром DXA фирмы Lunar. Определяли кальций (Ca) и паратиреоидный гормон (ПТГ) в крови, проводили суточное мониторирование артериального давления (АД). Обследованные пациенты составили две группы: в I группу вошли 27 больных, которые были на монотерапии лизиноприлом в дозе 10-20 мг/сут, во II группу – 42 больных, которые принимали комбинированную терапию лизиноприлом в суточной дозе 10-20 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг/сут. Исследование проводили до лечения и через 6 месяцев. После проведенного лечения снижения АД до целевого уровня в I группе достигли 18 больных (66,7%), в II группе – 35 больных (83,3%). После монотерапии лизиноприлом наблюдалась тенденция к увеличению МПК у больных с эссенциальной АГ и сопутствующим остеопорозом. Комбинированная терапия лизиноприлом и индапамидом у пациентов с АГ и остеопорозом способствовала достоверному повышению МПК. Показатели Ca и ПТГ в крови у больных обеих групп после проведенного лечения достоверно не изменились.

DYNAMICS OF THE DENSITOMETRICAL INDEXES AT ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS IN COMBINED LISINAPRIL AND INDAPAMID THERAPY – The aim of our research was to study the influence of lisinopril and indapamid on the bone mineral density of patients with essential arterial hypertension (AH), including the antihypertensive effects of these drugs. 69 patients with the II stage of AH and the 2-nd (moderate) degree of AH were examined. Determination of mineral bone density was provided by the X-ray densitometer produced by Lunar company. The calcium and paratireoide hormone were determined in patients' blood, the daily monitoring of arterial pressure (AP) was carried out. The examined patients were divided into two groups: the I group included 27 patients with lisinopril (lisinopril-ratiopharm) monotherapy – the dose 10-20 mg per day. The II group included 42 patients with combined lisinopril therapy – the dose 10-20 mg and indapamid therapy – the dose 2,5 mg per day. The investigations were carried out before the treatment and in 6 months. In 18 patients (66,7%) of the I group the level of AP reduced to needed one after the treatment. In the II group this result was attained by 35 patients (83,3%). After the lisinopril monotherapy the tendency to growing up the bone mineral density in essential arterial hypertension and accompanying osteoporosis patients was observed. The combined lisinopril and indapamid therapy in essential arterial hypertension and osteoporosis patients contributed to the reliable increase of mineral bone density. The indexes of calcium and paratireoide hormone in patients' blood of both groups were not changed for certain after the treatment.

**Ключові слова:** мінеральна щільність кісток, есенціальна гіпертензія, лізиноприл, індапамід.

**Ключевые слова:** минеральная плотность кости, эссенциальная гипертензия, лизиноприл, индапамид.

**Key words:** bone mineral density, essential arterial hypertension, lisinopril, indapamid.

**ВСТУП** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і діуретики (тіазидні та тіазидоподібні) належать до антигіпертензивних препаратів I ряду. За відомими на сьогодні даними, за впливом на прогноз артеріальної гіпертензії (АГ) вони в цілому не мають доведених переваг перед іншими групами антигіпертензивних препаратів першого ряду [2]. Щодо вибору конкретного препарату в межах групи ІАПФ або діуретиків, то питання залишається відкритим щодо того, чи можуть ефекти, виявлені для одного препарату, належати до іншого препарату цієї ж групи. Так, в рамках дослідження MADAM було виявлено, що інгібітор АПФ моєксиприл подавляє кісткову резорбцію, стимулює вану ангіотензином, і є ефективним щодо затримки прогресування остеопорозу у жінок в період постменопаузи [5]. Відомо, що при прийманні тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, як у чоловіків, так і у жінок, покращується всмоктування кальцію в кишечнику, зменшується екскреція кальцію проксимальним відділом каналів нирок і знижується ризик розвитку остеопорозу [1,3]. За деякими спостереженнями, переломи кісток значно рідше спостерігаються у хворих на АГ, які лікувались тіазидними діуретиками порівняно з хворими, які отримували інші антигіпертензивні препарати [1].

В сучасній кардіологічній практиці одним з найбільш популярних ІАПФ став лізиноприл, ймовірно, завдяки активному використанню в крупних контрольованих дослідженнях у хворих з АГ та ІХС. В літературі є окремі повідомлення щодо використання лізиноприлу у хворих з АГ при остеопорозі. Невідомий характер впливу тривалого застосування лізиноприлу на процеси ремоделювання кісткової тканини при остеопенії чи остеопорозі, а також ймовірні механізми здійснення цього впливу.

Метою нашої роботи було вивчити вплив лізиноприлу та індапаміду на мінеральну щільність кісток у хворих з гіпертонічною хворобою, тобто есенціальною АГ, з врахуванням антигіпертензивної ефективності цих препаратів.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ** Обстежено 69 хворих з II стадією есенціальної АГ з 2-м (помірним) ступенем АГ. Всім хворим проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження для верифікації діагнозу есенціальної АГ за загальноприйнятими критеріями ВООЗ (1996 р.). Обстежені пацієнти склали дві групи: 27 увійшли до I групи і 42 – до II групи. Хворі обох груп були подібні за віком: відповідно (46,3±2,7) і (48,9±3,5) років (від 34 до 62 років), тривалістю хвороби відповідно (9,1±2,5) і (8,6±2,9) років і статевим складом. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб такого ж віку і статі. Визначення мінеральної щільності кісток (МЩК) проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar (США). Аналізували наступні показники: BMD - bone mineral density – мінеральну щільність губчастої кістки хребців L1-L4 поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки в г/см<sup>2</sup>, відносні показники T і Z у одиницях стандартних відхилень і у відсотках: T - від рівня здорових молодих людей і Z - стосовно здорових людей своєї вікової групи. Результати вимірювання МЩК інтерпретували згідно з рекомендаціями ВООЗ. Визначення кальцію (Ca) в крові проводили фотометричним методом, паратиреоїдного гормону – імуноферментним методом. Контроль АТ



проводили методом стандартної сфїгмоманометрії за методом Н.С.Короткова вранці до приймання препарату в сидячому положенні (реєстрували середнє значення трьох вимірів). Добове монітування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичної системи холтерівського монітування АТ "АВР-02" (Сольвейг, Україна). Оцінку добового двофазного ритму АТ проводили за ступенем зниження систолічного АТ (САТ) в денний і нічний час з розрахунком добового індексу (ДІ).

Всі хворі після відміни антигіпертензивної терапії, яка не забезпечувала цільовий рівень АТ нижче 140/90 мм рт.ст., були переведені на монотерапію інгібітором АПФ лізиноприлом (лізиноприл-ратіофарм, Ratiopharm, Німеччина) в добовій дозі 10-20 мг 1 раз на добу, з врахуванням клінічних показань для призначення ІАПФ і при виявленні у них методом денситометрії зниженої МЩК, тобто остеопенії чи остеопорозу. Протягом 2-3 тижнів проводили корекцію дози лізиноприлу для зниження АТ не менше ніж на 10/5 мм рт.ст. Хворі з задовільним гіпотензивним ефектом (27 чол.) склали І групу і продовжили монотерапію лізиноприлом. Хворим, у яких антигіпертензивний ефект від лізиноприлу був недостатній, до лікування додавали індапамід 2,5 мг/д (Індопрес, ЗАТ НВЦ, "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна). Ці пацієнти ввійшли до ІІ групи (42 чол.). Дослідження проводили до лікування і через 6 місяців.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми Excel (Microsoft USA). Середні значення показників подані з їх стандартними похибками ( $M \pm m$ ). Достовірність результатів оцінювали за  $t$ -критерієм Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка середніх значень АТ за даними його реєстрації за стандартною методикою сфїгмоманометрії в ранковій годині до приймання препарату свідчить, що середні значення САТ і ДАТ в групі спостереження до призначення лізиноприлу були відповідно:  $(162 \pm 9)$  мм рт.ст. і  $(101 \pm 4)$  мм рт.ст. В І групі хворих, які були на монотерапії лізиноприлом, через 6 місяців лікування рівень САТ знизився до  $(147 \pm 4)$  мм рт.ст. (на 15 мм рт.ст.), ДАТ – до  $(92 \pm 3)$  мм рт.ст. (на 9 мм рт.ст.). Достовірних змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) в процесі монотерапії лізиноприлом не спостерігалось. В ІІ групі хворих, які приймали комбіновану терапію лізиноприлом і індопресом, рівень САТ знизився до  $(139 \pm 3)$  мм рт.ст. (на 23 мм рт.ст.), ДАТ – до  $(87 \pm 3)$  мм рт.ст. (на 14 мм рт.ст.). ЧСС практично не змінилось. За даними ДМАТ середньодобові показники САТ і ДАТ знизувались у І групі відповідно на 13 і 8 мм рт.ст., в ІІ групі – на 18 і 10 мм рт.ст. Зниження САТ і ДАТ відбувалось як в спокої в нічний час, так і в денний час при виконанні звичайних для хворих фізичних навантажень. При цьому у пацієнтів-діперів зберігся наявний у них нормальний добовий ритм АТ, а з 7 не-діперів, завдяки більш суттєвому зниженню САТ і ДАТ в нічний час, 3 хворих перейшли в групу діперів. В ІІ групі наявний у хворих нормальний добовий ритм також не порушувався, в групу діперів перейшли 4 хворих з 11 не-діперів. Середній показник ступеня нічного зниження ДІ САТ після проведеного лікування відповідав в І групі  $(10,2 \pm 2,1)$  %, а в ІІ групі –  $(11,0 \pm 1,8)$  % порівняно з вихідним ДІ  $(9,1 \pm 1,6)$  %. Через 6 місяців зниження АТ до цільового рівня в І групі досягли 18 хворих (66,7 %), у ІІ групі – 35 хворих (83,3 %).

Вихідний середній показник МЩК поперекового відділу хребта в І групі обстежених хворих склав  $(0,912 \pm 0,027)$  г/см<sup>2</sup>, в ІІ групі –  $(0,903 \pm 0,025)$  г/см<sup>2</sup>. Середні значення показників стандартних відхилень МЩК від рівня здорових молодих людей Т і від рівня здорових людей своєї вікової групи Z становили в І групі відповідно  $(-1,80 \pm 0,05)$  од. і  $(-1,42 \pm 0,04)$  од., в ІІ групі  $(-1,87 \pm 0,05)$  од. і  $(-1,46 \pm 0,04)$  од. МЩК проксимального відділу стегнової кістки у пацієнтів І групи до лікування лізиноприлом становило

$(0,869 \pm 0,023)$  г/см<sup>2</sup>, в ІІ групі, які в подальшому були на комбінованій терапії лізиноприлом і індапамідом, –  $(0,848 \pm 0,024)$  г/см<sup>2</sup>, показники стандартних відхилень Т і Z склали відповідно  $(-1,40 \pm 0,05)$  од. і  $(-1,22 \pm 0,04)$  од. в І групі пацієнтів та  $(-1,53 \pm 0,05)$  од. і  $(-1,35 \pm 0,04)$  од. в ІІ групі обстежених хворих. Потрібно зауважити, що у хворих з остеопенією і остеопорозом показники МЩК поперекового відділу хребта були нижчими у L1 і L2 хребцях – відповідно  $(0,902 \pm 0,019)$  г/см<sup>2</sup> і  $(0,908 \pm 0,021)$  г/см<sup>2</sup> порівняно з L3 і L4 хребцями –  $(0,921 \pm 0,023)$  г/см<sup>2</sup> і  $(0,914 \pm 0,020)$  г/см<sup>2</sup>. Проведений аналіз даних за показниками МЩК, Т і Z свідчив про найглибші зміни в трикутнику Варда порівняно з величиною в шийці, великому вертлюзі і загальним показником у проксимальній ділянці стегнової кістки. У хворих з АГ з супутніми остеопенією чи остеопорозом виявлено зниження вмісту загального Са у плазмі венозної крові, найнижчим він був при остеопорозі  $(2,07 \pm 0,03)$  ммоль/л. Разом з цим, у цих же хворих з АГ і супутнім остеопорозом спостерігався найвищий рівень ПТГ –  $(73 \pm 12)$  нг/л і його концентрація виявилась в 2 рази більшою ніж у контрольній групі.

У хворих І групи, які були на монотерапії лізиноприлом, середнє значення МЩК поперекового відділу хребта після лікування стало  $(0,955 \pm 0,018)$  г/см<sup>2</sup>, що свідчить про деяке покращення денситометричних показників, особливо в пацієнтів з остеопенією. В групі хворих, які приймали комбіновану терапію лізиноприлом і індапамідом, виявилось достовірне збільшення МЩК до  $(0,982 \pm 0,016)$  г/см<sup>2</sup> ( $P < 0,05$ ). Після проведеного лікування лізиноприлом в І групі хворих показники Т і Z дещо зменшились, тобто спостерігалась тенденція до покращення денситометричних показників, хоча їх достовірних змін, як і МЩК, не відбувалось. В ІІ групі пацієнтів після тривалого комбінованого застосування лізиноприлу і індапаміду показник Т зменшився з  $(-1,53 \pm 0,05)$  од. до  $(-1,36 \pm 0,03)$  од. ( $P < 0,05$ ), Z зменшився з  $(-1,35 \pm 0,04)$  од. до  $(-1,21 \pm 0,03)$  од. ( $P < 0,05$ ). Відомо, що тіазидні та тіазидоподібні діуретики, покращуючи всмоктування кальцію в кишечнику і знижуючи його екскрецію з сечею, попереджують розвиток вторинного гіперпаратиреозу і тим самим обумовлюють профілактичний вплив на розвиток остеопорозу [3]. Згідно з отриманими нами даними, тривале застосування ІАПФ лізиноприлу попереджує прогресування остеопорозу [4]. Ймовірно, саме комбіноване застосування ІАПФ лізиноприлу і тіазидоподібного діуретика індапаміду спричинило достовірне підвищення МЩК. Показники Са і ПТГ в крові у хворих обох груп після проведеного лікування достовірно не змінились.

**ВИСНОВКИ 1.** При монотерапії лізиноприлом спостерігається тенденція до збільшення МЩК у хворих з есенціальною АГ і супутнім остеопорозом.

2. Комбінована терапія лізиноприлом та індапамідом у пацієнтів з АГ і остеопорозом сприяє достовірному підвищенню МЩК.

#### Література

1. Барт Б.Я., Кузина Е.В., Мальцев Б.И. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: результат многоцентровых клинических исследований и практическая реализация и использование в поликлинических условиях // Рос. кард. журн. – 2003. – № 3(41). – С. 60-64.
2. Марцевич С.Ю. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл: особенности применения в кардиологии с учетом данных доказательных исследований // Рос. кард. журнал. – 2004. – №3. – С. 55-57.
3. Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина D и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза // Русский мед. журн. – 1997. – № 5. – С. 978-982.
4. Ярема Н.І. Вплив лізиноприлу на мінеральну щільність кісток і вегетативну регуляцію у жінок з есенціальною гіпертензією у період пост менопаузи // Укр. кардіол. журн. – 2006 -№2. – С. 86-89.
5. Edling O., Bao G., Feclisch M. Moexipril, a new angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor: pharmacological characterization and comparison with enalapril // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – Vol. 275. – P. 854-863.

Швед М.І., Мазур О.П., Мазур П.Є.

**ЗМІНИ ЕХОСТРУКТУРИ СЕРЦЯ ТА ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРУВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ЗМІНИ ЕХОСТРУКТУРИ СЕРЦЯ ТА ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРУВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ – З метою вивчення змін ехоструктури серця, функції зовнішнього дихання та взаємозв'язку показників ехокардіоскопії та спірографії із ступенем тяжкості хронічних обструктивних захворювань легень та наявної супутньої артеріальної гіпертензії обстежено 56 хворих на хронічні обструктивні захворювання легень II і III ступенів тяжкості із артеріальною гіпертензією та без неї. Встановлено, що вказані показники корелювали зі ступенем тяжкості хронічних обструктивних захворювань легень та супутньої артеріальної гіпертензії.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭХОСТРУКТУРЫ СЕРДЦА И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ – С целью изучения изменений эхоструктуры сердца, функции внешнего дыхания и взаимосвязи показателей эхокардиоскопии и спирографии со степенью тяжести хронических обструктивных заболеваний легких и сопутствующей артериальной гипертензией обследовано 56 больных на хронические обструктивные заболевания легких II и III степеней тяжести с артериальной гипертензией и без нее. Установлено, что указанные показатели коррелировали со степенью тяжести хронических обструктивных заболеваний легких и сопутствующей артериальной гипертензией.

CHANGES OF HEART ULTRASOUND STRUCTURE AND FUNCTION OF EXTERNAL BREATHING IN PATIENTS WITH BLOOD HYPERTENSION COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – With the aim to study changes of heart ultrasound structure, function of external breathing and correlation of indexes of echocardiography and spirometry with stage of severity of chronic obstructive pulmonary disease and blood hypertension were investigated 56 patients with chronic obstructive pulmonary disease of the II and III severity stages with blood hypertension and without it. Studied indexes correlated with severity degree of chronic obstructive pulmonary diseases and blood hypertension.

**Ключові слова:** хронічні обструктивні захворювання легень, артеріальна гіпертензія, ехокардіоскопія, спірографія.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия, эхокардиоскопия, спирография.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary diseases, blood hypertension, echocardiography, spirometry.

**ВСТУП** В світі досить помітна тенденція до збільшення захворюваності на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ). Усього на це захворювання страждають біля 600 млн осіб. ХОЗЛ займає четверте місце в структурі смертності. Великий відсоток інвалідизації через дане захворювання пов'язаний з тяжким характером ускладнень, прогресуючим розвитком дихальної та серцевої недостатності [1, 2, 7]. Кількість хворих на ХОЗЛ із поєднаною патологією в останні роки невпинно зростає, при цьому системна артеріальна гіпертензія (АГ) трапляється більш ніж у 38,0 % осіб. У 36,6 % випадків її розцінювали як гіпертонічну хворобу (ГХ), у 63,4% – як симптоматичну гіпертензію [3]. Хронічні обструктивні захворювання легень закономірно призводять до гіпертрофії і дилатації правого шлуночка (ПШ), а системна АГ – до зміни структури і функції лівого шлуночка (ЛШ). Функціональні і структурні зміни серця при різних пошкоджуючих факторах призводять до його ремоделювання, яке супроводжується змінами синхронної діяльності шлуночків і включає в себе процеси адаптації і дезадаптації [4, 5, 6]. За даними наукових досліджень, порушення гемодинаміки і ураження серця при ХОЗЛ відбувається в декілька стадій. На початку хвороби спостерігається помірна альвеолярна гіпоксія, яка виникає тільки при фізичному навантаженні, активація інфекції, що веде до розвитку транзиторної легеневої гіпертензії (ЛГ) і гіперфункції міокарда як компенсаторна реакція, яка спрямована на попередження гіпоксії і пошкодження тканин. Значне і тривале зниження парціального тиску

кисню в повітрі, яке вдихається, супроводжується стабілізацією ЛГ і зривом компенсаторних можливостей міокарда з негативним зміщенням енергетичного балансу, що є метаболічною основою розвитку міокардіодистрофії. В міру прогресування запально-склеротичного процесу в легенях альвеолярна гіпоксія призводить не тільки до підвищення тиску в системі легеневої артерії, але й сприяє розвитку артеріальної гіпоксемії і тканинної гіпоксії [7]. Одночасно зазначимо, що в літературі відсутні дослідження взаємозалежності порушень внутрішньосерцевої геодинаміки і функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЛ в поєднанні з системною артеріальною гіпертензією.

Тому метою нашого дослідження було вивчити зміни ехоструктури серця та функції зовнішнього дихання у хворих із артеріальною гіпертензією в поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Ехоструктуру серця та функцію зовнішнього дихання (ФЗД) вивчено у 56 хворих (38 чоловіків та 18 жінок) на ХОЗЛ, яких поділили на 4 групи: I (n = 13) – хворі на ХОЗЛ II ступеня тяжкості із нормальним рівнем артеріального тиску (АТ), II (n = 16) – хворі на ХОЗЛ II ступеня тяжкості із підвищенням АТ, III (n = 13) – хворі на ХОЗЛ III ступеня тяжкості із нормальним рівнем артеріального тиску, IV (n = 14) – хворі на ХОЗЛ III ступеня тяжкості із підвищенням АТ. Контрольну групу становили 20 практично здорових людей. Середній вік обстежених хворих становив (58,48±3,11) року, тривалість захворювання – (16,45±1,12) року.

Ехокардіоскопічне дослідження виконували згідно із рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства (1989) за допомогою апарата "Аloka SSD 2000" ("Аloka", Японія) датчиком із частотою 2,5 МГц. Визначали стандартні морфометричні показники, параметри діастолічного наповнення правого шлуночка (ПШ) серця – пікової швидкості ранньодіастолічного (Е) і пізньодіастолічного (А) наповнення та співвідношення Е/А, час ізволюмічного розслаблення (IVRT). Діастолічну дисфункцію (ДД) ПШ визначали як версію співвідношення Е/А (Е/А менше 1), фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) – за методом Сімпсона. Легеневу гіпертензію визначали при середньому тиску в легеневій артерії (СТЛА) більше 20 мм рт.ст.

Функції зовнішнього дихання оцінювали за допомогою спірографії. Для аналізу використовували показники ЖЕЛ, ОФВ1, МВЛ, ОФВ1/ЖЕЛ.

Статистичну обробку матеріалу проведено на персональному комп'ютері із застосуванням електронних таблиць Excel 2000 for Windows (Microsoft, USA). Результати вважалися статистично достовірними при P < 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Отримані результати показали, що у всіх хворих на ХОЗЛ показники ФЗД були достовірно гіршими, ніж у контрольній групі. Слід відмітити, що параметри спірограми були суттєво нижчими при ХОЗЛ III ступеня, ніж у хворих на ХОЗЛ II ступеня. При цьому не виявлено достовірної різниці між показниками ФЗД у хворих із нормальним рівнем АТ та при артеріальній гіпертензії (табл.1).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ розвивається діастолічна дисфункція ПШ, що проявилось зростанням кінцево-діастолічного розміру (КДР) ПШ, потовщенням стінки ПШ та збільшенням ФВ. Окрім того, діагностували погіршення параметрів діастолічного наповнення ПШ, а саме зниження Е, збільшення А, що зумовлювало зменшення співвідношення Е/А, а також – зростання показників IVRT. Потрібно зауважити, що вираженість погіршення ехокардіоскопічних

Таблиця 1. Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ (М ±m)

Показники	Контрольна група, n=20	Хворі на ХОЗЛ II, n=29	Хворі на ХОЗЛ III, n=27	P1	P2
ЖЕЛ, %	87,2±4,1	79,4±3,4	55,4±2,3	>0,05	<0,05
ФЖЕЛ, %	77,3±3,4	72,7±3,3	59,7±2,7	>0,05	<0,05
ОФВ1, %	79,3±3,6	67,3±3,1	40,3±1,6	>0,05	<0,05
ОФВ1/ЖЕЛ, %	82,1±4,3	73,4±3,3	61,1±2,8	>0,05	<0,05

Примітка: P1 – достовірність різниці між параметрами у контрольній групі і хворих на ХОЗЛ II ступеня; P2 – достовірність різниці між параметрами у хворими на ХОЗЛ II і ХОЗЛ III.

показників залежала як від ступеня тяжкості ХОЗЛ, так і від наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Відмітимо, що ехокардіоскопічні параметри у хворих на ХОЗЛ II ступеня не відрізнялися суттєво від таких у контрольній групі. При цьому параметри ЕхоКС у хворих на ХОЗЛ II ступеня з АГ, порівняно з ХОЗЛ III ступеня з нормальними рівнями АТ, значно не погіршувалися (табл. 2).

Згідно з даними літератури, у розвитку уражень ПШ при ХОЗЛ відіграють роль як функціональні (рефлекс Савицького-Ейлера-Лильєстранда, збільшення хвилиного об'єму крові, недостатня активність вазодилатуючих факторів, підвищення внутрішньогрудного тиску, тиску в брон-

хах, розвиток бронхіально-пульмональних анастомозів і розширення бронхіальних судин, підвищення в'язкості крові), так і редукція судиноного русла легеневої артерії [9, 10]. Вказують на високу частоту поєднання ХОЗЛ і АГ. У літературних джерелах є дані щодо змін ЛШ у хворих з ХОЗЛ [8]. Разом з тим, у доступній нам літературі не виявлено даних щодо змін ехокардіоскопічних показників ПШ у хворих з ХОЗЛ і АГ [8].

Проведені дослідження показали, що у хворих на ХОЗЛ із АГ розвивається ДД ПШ, вираженість якої корелює як із ступенем тяжкості основного захворювання, так і з підвищенням АТ (r=0,532...0,612).

Таблиця 2. Ехокардіоскопічні показники у хворих на ХОЗЛ у поєднанні із артеріальною гіпертензією (М ±m)

Показники	Контрольна група, n=20	Хворі на ХОЗЛ II, n=13	Хворі на ХОЗЛ II із АГ, n=16	Хворі на ХОЗЛ III, n=13	Хворі на ХОЗЛ III із АГ, n=14	P1	P2	P3	P4
КДР ПШ, см	1,92±0,08	2,02±0,1	2,42±0,13	3,33±0,17	4,21±0,23	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Стінка ПШ, см	0,25±0,02	0,28±0,02	0,38±0,03	0,47±0,01	0,57±0,01	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ФВ, %	53,3±2,8	55,2±2,6	66,3±3,2	66,7±3,5	80,2±4,1	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Е, м/с	86,4±4,1	83,5±4,3	69,1±3,6	65,2±3,1	53,8±2,7	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
А, м/с	43,1±2,3	44,4±2,3	53,3±2,8	60,2±3,2	73,1±3,7	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
IVRT, мс	70,0±3,3	73,2±3,8	88,3±4,2	94,7±4,5	114,2±5,5	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
ЛГ, мм рт.ст.	19,1±0,7	19,3±0,8	23,2±1,3	26,8±1,4	35,3±1,8	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка: P1 – достовірність різниці між параметрами у хворих на ХОЗЛ II без АГ і контрольній групі; P2 – достовірність різниці між параметрами у хворих на ХОЗЛ II із АГ та без неї; P3 – достовірність різниці між параметрами у хворих на ХОЗЛ III і ХОЗЛ II із АГ; P4 – достовірність різниці між показниками у хворих на ХОЗЛ III із АГ та без неї.

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень наявний синдром діастолічної дисфункції та легеневої гіпертензії, який проявляється збільшенням кінцево-діастолічного розміру правого шлуночка, потовщенням стінки правого шлуночка, збільшенням фракції викиду, зниженням пікової швидкості ранньодіастолічного наповнення, збільшенням пікової швидкості пізньодіастолічного наповнення, зниженням співвідношення Е/А та збільшенням показників часу ізоволюмічного розслаблення.

2. Наведені результати клініко-інструментального спостереження за хворими на хронічні обструктивні захворювання легень у поєднанні із артеріальною гіпертензією стали обґрунтуванням для розробки диференційованих програм лікування та профілактики прогресування серцевої недостатності у даних хворих.

**Література**

1. Александров А.Л., Востряков Т.Г., Перлей В.Г. Диагностическое значение клинических признаков недостаточности правого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом // Клиническая медицина – 1999. – № 1. – С. 35 – 37.  
 2. Александров А.Л., Востряков Т.Г., Перлей В.Г. Состояние сократительной способности миокарда у больных с ХОБ // Терапевтический архив. – 1994. – № 3. – С. 39 – 41.

3. Бородин А.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В., Иванов С.Г., Бородин В.И. О механизмах развития легочной гипертензии при хронических обструктивных болезни легких // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 120-123.  
 4. Городецкий В.Е. Функциональный стан лівого шлуночка серця у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 4. – С. 73-75.  
 5. Кокосов А.Н., Матковский С.К., Качан., Александров А.Л., Особенности течения легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер. архив. – 1988. – № 12. – С. 124-127.  
 6. Кудайбердыев З.О. О диагностике гипертрофии правого желудочка при легочном сердце у больных хроническим бронхитом // Клини. медицина. – 1991. – № 5. – С. 90-94.  
 7. Нейко Є.М., Кожевнікова І.В., Яцишин Р.І. Механізми виникнення дисфункції міокарда у хворих на хронічний обструктивний синдром // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 2(6). – С. 29 – 32.  
 8. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н., Рыбкина Г.В. Диастолическая функция правого желудочка у пульмонологических больных по данным импульсной эхоплерокардиографии // Кардиология. – 1992. – № 2. – С. 75-78.  
 9. MacNee W., Skwarski K.M. Right-heart failure and cor pulmonale // Cardiology/ Eds. M.H. Crawford, J.P. DiMarco, W.J. Paulus. – 2<sup>nd</sup> ed. – Elsevier Ltd, 2004. – P. 1017-1036.  
 10. Marangoni S., Scalvini S., Schena M. Right ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease // Eur. Respir. J. – 1992. – Vol. 5. – P. 438-443.

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МАСОЮ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ПОРУШЕННЯМИ  
ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ГІРНИКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ  
З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**Дніпропетровська державна медична академія**

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МАСОЮ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ПОРУШЕННЯМИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ГІРНИКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – На підставі вивчення показників варіабельності серцевого ритму у працівників гірничорудної промисловості, хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднанні з ішемічною хворобою серця, встановлено, що виражена гіпертрофія лівого шлуночка у працівників гірничорудної промисловості асоціюється з високою частотою поєднання АГ та ІХС та значним зниженням ВСР. Це свідчить про значне зниження адаптаційних можливостей і функціонального стану серцево-судинної системи та значно підвищує ризик раптової серцевої смерті у цієї категорії хворих.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МАССОЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И НАРУШЕНИЯМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ГОРНОРАБОЧИХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – На основании изучения показателей вариабельности сердечного ритма у горнорабочих с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца установлено, что выраженная гипертрофия левого желудочка у горнорабочих ассоциируется с высокой частотой сочетания АГ и ИБС и значительным снижением ВСР. Это свидетельствует о значительном снижении адаптационных возможностей и функционального состояния сердечной-сосудистой системы и значительно повышает риск внезапной сердечной смерти у этой категории пациентов.

CONNECTION BETWEEN LEFT VENTRICL TE'S MASS AND DISORDERS OF HEART RHYTHM VARIATION WHICH MINING WORKERS HAVE WITH ARTERIAL HYPERTENSION CONNECTED WITH ISHAEMIC HEART DISEASE – According to indicators of heart rhythm variation which mining workers have with arterial hypertension and ischaemic heart disease we can say that definite hypertrophy of left ventricle which mining workers have is associated with high frequency combination of arterial hypertension and ischaemic heart disease and greates decreasing of heart rhythm variation. It shows definite decreasing of adaptation possibilities and functional status of cardiovascular system and more over rising greatly risk of sudden deth in this category of patients.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, маса міокарда лівого шлуночка, працівники гірничорудної промисловості.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, масса миокарда левого желудочка, работники горнорудной промышленности.

**Key words:** ischaemic heart disease, arterial hypertension, heart rhythm variation, left ventricle's mass, mining workers.

**ВСТУП** Вивчення функціонального стану серця, в тому числі варіабельності серцевого ритму (ВСР), у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) є актуальною проблемою сучасної медицини, що обумовлено значною поширеністю та великою питомою вагою цих захворювань у структурі причин смертності [3].

Незважаючи на те, що на сьогодні існують праці, у яких вивчалась ВСР у хворих на ІХС та АГ (1,2,4,8), таких досліджень, які стосуються працівників гірничорудної промисловості при поєднаній патології, проведено недостатньо [6].

Мета роботи – дослідження показників варіабельності серцевого ритму залежно від маси міокарда лівого шлуночка та фізичного навантаження у працівників гірничорудної промисловості, хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднанні з ішемічною хворобою серця.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Критерії включення до дослідження:

- можливість проведення добового моніторування серцевого ритму;
- наявність АГ, ІХС або поєднання АГ з ІХС;
- відсутність клінічних ознак серцевої недостатності;
- відсутність супутньої патології.

У дослідження включено 58 гірників чоловічої статі, хворих на ГХ II стадії (відповідно до класифікації ВООЗ та

Українського товариства кардіологів, 2000) віком від 32 до 55 років. Середній вік  $44 \pm 3,64$  роки. У 34 пацієнтів мала місце супутня ІХС: стенокардія напруги I-II функціонального класу. Хворих поділено на дві групи: перша – 30 гірників, умови праці яких пов'язані зі значним фізичним навантаженням, друга – 28 гірників, праця яких не пов'язана з фізичним навантаженням. Групу контролю склали 30 практично здорових гірників такого ж віку.

Структурно-функціональний стан серця досліджували за допомогою двомірної і одномірної ехокардіографії згідно зі стандартною методикою [7]. Визначали товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП). Маса міокарда (ММ) лівого шлуночка розраховували за формулою R. V. Devereux і N. Reiches [6], індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) обчислювали за відношенням ММ ЛШ до площі поверхні тіла [4]. За критерій гіпертрофії міокарда лівого шлуночка приймали ІММ ЛШ що дорівнював  $125 \text{ г/м}^2$  і більше.

Добове моніторування електрокардіограми проводили за допомогою портативного монітора "Кардіотехніка-4000АД" (фірма "ИНКАРТ", Санкт-Петербург). Аналіз ВСР проводився з використанням статистичного методу і методу аналізу ВСР за Р.М. Баввським. Визначали такі часові показники ВСР: SDNN, RMSSD, pNN50, де SDNN – середньоквадратичне відхилення послідовних інтервалів R-R (мс), інтегральний показник, що характеризує ВСР в цілому; RMSSD – стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів R-R (мс), який має значення для оцінки високочастотних компонентів варіабельності; pNN50 – відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс (%) – для орієнтовної оцінки стаціонарності процесу. Розраховували спектральні показники серцевого ритму: VLF – потужність спектра на частоті менше ніж 0,05 Гц, LF – потужність спектра на частоті 0,05- 0,15 Гц. HF – потужність спектра на частоті 0,03- 0,4 Гц, LF/HF – співвідношення низько- і високочастотного компонентів, показник балансу симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, а також показники варіаційної пульсометрії: індекс напруги (ІН) величина якого відображає активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи, варіаційний розмах (dX), що відображає активність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики з використанням парного і непарного t-тесту Стьюдента за допомогою пакета SPSS v.6.1 на ПК Pentium-II 266, за достовірні відмінності приймали  $p < 0.05$ . Для виявлення зв'язку між показниками ІММ ЛШ та показниками ВСР застосовували кореляційний аналіз.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Як видно з таблиці, показники ТЗСЛШ, ТМШП та ІММЛШ були вищими у гірників, хворих на ІХС та ГХ порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). У хворих першої групи вони були найвищими при поєднанні ГХ з ІХС, порівняно з хворими на ізольовану ГХ та ІХС та хворими другої групи, і свідчили про наявність вираженої гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Під час аналізу показників ВСР виявилось, що загальна потужність спектра ВСР у хворих I групи нижча, ніж у хворих II групи і здорових гірників. При цьому у хворих на ізольовану ГХ та ІХС достовірне зниження показників спектральної потужності виникло за рахунок HF і меншою мірою – LF компонентів, а спектральна по-

тужність коливань дуже низької частоти (VLF) залишилась практично незмінною. Відносно збільшення частки VLF відображає перехід з вегетативного (рефлекторного) рівня регуляції на більш повільний – гуморально-метаболический.

При поєднанні АГ та ІХС у хворих першої групи загальна потужність спектра значно знижена. Стан нейрогуморальної регуляції у цієї категорії хворих характеризується найбільш виразними, порівняно з хворими на ізолювану ГХ та хворими з ІХС, змінами ВСР і відповідно низьким

рівнем вагусних, симпатичних та нейро-гуморальних впливів. Спостерігається відносно збільшення гуморально- метаболических впливів. Така ситуація є характерною для загального зменшення вегетативної регуляції ритму серця та централізації серцевого ритму, що свідчить про погіршення прогнозу у цих хворих та підвищення ризику раптової серцевої смерті. Показники варіаційної пульсометрії також свідчать про переваження систем вегетативної регуляції при ізолюваній ГХ та ІХС і особливо при їх поєднанні.

Таблиця

Показники	Контроль	ПЕРША ГРУПА			ДРУГА ГРУПА		
		ГХ	ІХС	ГХ+ ІХС	ГХ	ІХС	ГХ +ІХС
ТЗСЛШ см	1,1±0,02	1,2±0,01	1,1±0,001	1,3±0,01**	1,1±0,02	1,1±0,02	1,2±0,001*
ТМШП см	1,0±0,01	1,1±0,01*	1,0±0,01	1,2±0,01**	1,1±0,001*	1,04±0,02*	1,1±0,02*
ІММЛШ г/м <sup>2</sup>	82,9±2,31	144 ±3,1*	135±4,8 *	167 ± 5,2**	132±9,1*	130±4, *6	138 ±6,14*
SDNN мс	179±8,4	144,2±3,6*	138±2,2*	127 ±2,4**	149±9,4*	141±5,6*	140±3,2*
RMSSD мс	51,2±5,3	40,2±4,2*	31,7±5,2*	28,2±4,3**	41,6±4,8*	41,2±5,3	39,2±2,7*
pNN50%	38,8±6,2	16,1±4,3*	17,5±2,2*	6,4±3,6**	23,7±3,1*	20,8±3,2*	15,1±2,1*
VLF мс <sup>2</sup>	2843±62	2754±47	2302±38*	2028±21**	2735±42	2414±26	2192±37*
LF мс <sup>2</sup>	1692±36	1471±61*	1117±52*	688±49*	1452±51	1277±36	987±58*
HF мс <sup>2</sup>	1254±44	667±30*	496±29*	408±31**	772±49	578±27	589±26*
LF/HF	1,37±0,28	3,22±0,4*	2,7±0,38*	1,42±0,14**	2,2±0,24	2,1±0,18	1,98,±0,31
ІН у.о.	37,3±5	68,0±12*	192±16*	286±22**	144±13	157±21	214±23*
dX мс	387,8±25	297±18*	204±12*	146,6±14**	325±21	307±30	269±19*

\* - p< 0,05 відносно контролю, \*\* відносно хворих з ізолюваною ГХ та ІХС.

**ВИСНОВКИ** 1. У гірників, хворих на ізолювану ГХ та ІХС, має місце зниження ВСР з відносним збільшенням у структурі спектральної потужності серцевого ритму хвиль дуже повільного періоду, що свідчить про значне зниження адаптаційних можливостей і функціонального стану серцево-судинної системи. 2. Виражена гіпертрофія лівого шлуночка у працівників гірничорудної промисловості асоціюється з високою частотою поєднання ГХ та ІХС та значним зниженням ВСР. 3. У гірників, умови праці яких пов'язані з великими фізичними навантаженнями, при поєднанні ГХ та ІХС спостерігається найбільш низький рівень вагусних, симпатичних та нейро-гуморальних впливів, що значно підвищує ризик раптової серцевої смерті у цієї категорії хворих.

**Література**

1. Алексеева М.И., Ларионов Ю.П. Вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца в покое. Санкт-Петербургская государственная академия им. Мечникова // Российский национальный конгресс кардиологов "От исследований к клинической практике": Сборник тезисов конгресса. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 11.  
2. Дворников В.Е., Грибанов А.Н. Регуляторные механизмы поддер-

жания гомеостаза артериального давления при активной ортостатической пробе в норме и при мягкой и умеренной гипертензии по данным вариабельности сердечного ритма // Функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 33-40.  
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 3. – С. 4-8.  
4. Чабан Т.І. Варіабельність серцевого ритму у хворих із серцевою недостатністю залежно від систолічної та діастолічної дисфункції міокарда // Український терапевтичний журнал. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 19-21.  
5. Черненко Е.А., Черненко Р.А., Жуков Г.В., Бондарчук Н.А. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных ИБС и гипертонической болезнью // Вестник аритмологии: Всероссийский научно-практический семинар "Современные возможности холтеровского мониторинга". – Санкт-Петербург, 25-29 мая 2000. – С. 78.  
6. Devereux R.V., Reichec N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method // Circulation. – 1997. – Vol. 55. – P. 613-618.  
7. Feigenbaum H. Echocardiographic measurements and normal values// Echocardiography. –Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. – P. 658-683.  
8. Nola N.T., Batin P.D. Andrew S.R. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure// Circulation. 1998. V. 98. P. 1510-1516.

**Ільницький І.Г., Костик О.П., Ільницька Л.І., Пурська М.Б., Вівчар І.С., Скалат А.П.  
СТАН І СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ  
РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького**

СТАН І СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ – Проаналізована епідеміологічна ситуація і співвідношення основних статистичних показників легеневого і позалегового туберкульозу серед населення семи областей західного регіону України за 1991-2005 рр. Визначено основні тенденції розвитку захворювання туберкульозом, вивчено особливості патоморфозу туберкульозу в умовах пандемії.

СОСТОЯНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ ТУБЕРКУЛЕЗА – Проанализированы эпидемиологическая ситуация и соотношения основных статистических показателей легочного и внелегочного туберкулеза среди сельского и городского населения семи областей западного региона Украины за 1991 – 2005 гг. Определены основные тенденции туберкулеза, изучены особенности патоморфоза туберкулеза в условиях пандемии.

STATE AND MODERN APPROACHES TO OPTIMISATION OF PHTHISIO-PULMONOLOGIC AID FOR PEOPLE OF DIFFERENT AGE GROUPS IN CONDITIONS OF TUBERCULOSIS EPIDEMY – The epidemiologic situation and interrelations of principal statistical parameters of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among rural and urban population in 7 districts of Western region of Ukraine during 1991-2005 have been analyzed. The main tendencies of tuberculosis in different age groups have been determined. The pathomorphologic peculiarities of tuberculosis in presentday conditions have been studied.

**Ключові слова:** туберкульоз, епідеміологія, різні вікові групи населення, діагностика.

**Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, различные возрастные группы населения, диагностика.

**Key words:** tuberculosis, epidemiology, various age groups of population, diagnosis.

**ВСТУП** Епідемія туберкульозу в усіх країнах світу розвивається за одними і тими ж законами, але ступінь її прискорення в кожній країні різний і залежить від часу започаткування протитуберкульозних заходів, матеріально-технічних можливостей системи охорони здоров'я, а також від стану соціально-економічного рівня кожної держави [6, 9-12]. У країнах Східної Європи і особливо в державах СНД погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу відбувалося в умовах поєднання несприятливих факторів, таких як соціальні потрясіння, значне погіршення матеріально-побутових умов життя, прискорення міграційних процесів. В Україні до соціально-економічних чинників додалися ще й несприятливі екологічні фактори, пов'язані з аварією на Чорнобильській АЕС, що призвело протягом короткого часу до росту резервуару туберкульозної інфекції, значно підвищило ризик інфікування населення, сприяло зниженню імунної реактивності макроорганізму, росту захворюваності на туберкульоз [1-6].

Метою даного дослідження був моніторинг епідеміологічної ситуації з туберкульозу в західному регіоні України з вивченням особливостей його патоморфозу в сучасних умовах та пошуком шляхів удосконалення фтизіопульмонологічної допомоги населенню різних вікових груп.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Проведений аналіз виявив погіршення основних епідеміологічних показників з початку 90-х років. Захворюваність населення на туберкульоз в Україні за цей період зросла з 32,0 до 77,5 на 100 тис. населення, або у 2,5 раза, а в західному регіоні за цей період – з 31,3 до 63,8 на 100 тис. населення, або в 2 рази [3, 5, 8]. Ріст захворюваності на туберкульоз відзначено в усіх областях західного регіону, але найбільших значень це зростання досягло у Львівській (72,4), Рівненській (69,7), Івано-Франківській (69,7), Тернопільській (62,6) та Волинській (65,5) областях; дещо нижчих значень – у Закарпатській

(55,6) та Чернівецькій (56,5) областях. Високий рівень захворюваності серед міського населення в регіоні, особливо у Львівській (71,8), Волинській (64,4) та Івано-Франківській (63,1) областях.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За останні п'ять років хворобливість дорослого населення регіону зросла з 200 до 261,5 на 100 тис. населення, причому темпи зростання захворюваності на туберкульоз серед населення в західному регіоні дещо вищі, ніж в Україні в цілому. Так, якщо захворюваність на туберкульоз у державі з 1991 до 2005 рр. зросла в 1,6 раза (з 185 до 295,9 на 100 тис. населення), то в західному регіоні – в 1,7 раза (з 155 до 261,5 на 100 тис. населення).

Структура захворюваності на туберкульоз легень характеризувалася тенденцією до росту поширених деструктивних форм туберкульозу, а саме дисемінованого і фіброзно-кавернозного, причому у 2005 р. цей показник був найвищий серед міського населення в Івано-Франківській (80,4) та Львівській (63,5) областях, а найнижчий – у Закарпатській (42,5), Тернопільській (56,4) та Чернівецькій (56,0) областях.

Захворюваність на туберкульоз органів дихання серед сільського і міського населення регіону за цей період зросла на 30 %, причому захворюваність в селах практично зрівнялася із захворюваністю в містах. Зокрема, захворюваність на туберкульоз органів дихання міського населення зросла з 48,4 в 1998 р. до 63,5 на 100 тис. населення у 2005 р., а сільського населення – з 47,5 до 60,8.

Показник смертності від туберкульозу за період з 1991 до 2005 р. зріс у західному регіоні в 2,1 раза (з 8,3 до 17,6 на 100 тис. населення) і значно нижчий від середньоукраїнського показника, який сягає 21,8 на 100 тис. населення. Найвища смертність у західному регіоні у 2005 р. зареєстрована у Волинській (26,6), Закарпатській (20,5) та Львівській (17,4) областях. Смертність від туберкульозу з 1998 до 1999 рр. у Львівській області зросла на 42,6 % (з 12,9 до 18,4 на 100 тис. населення), у 2002 порівняно з 2001 р. – лише на 8,9 % (з 16,9 до 18,4 на 100 тис.), а у 2005 р. цей показник в області знизився до 17,4 на 100 тис. населення. Спостерігається тенденція до зменшення кількості хворих, які померли до 1 року спостереження (9,6 проти 9,9 %).

Зростання захворюваності серед дорослого населення спричинило до зростання інфікування та захворюваності на туберкульоз серед дитячого та підліткового населення, яка за період з 1991 до 2005 р. зросла в західному регіоні в 1,4 раза (з 4,7 до 6,6 на 100 тис. дитячого населення) і є аналогічною до загальноукраїнської тенденції. У 2005 р. захворюваність серед дітей та підлітків регіону знизилася до 5,2 на 100 тис. населення, залишаючись найвищою у Чернівецькій (8,7) та Тернопільській (7,8) областях, а найнижчою – у Закарпатській (1,9), Волинській (4,3) та Рівненській (4,2) областях.

За останні роки виявлено тенденцію до зниження рівня захворюваності на туберкульоз органів дихання серед дитячого та підліткового населення з 9,7 до 4,8 на 100 тис., що є прогностично сприятливою ознакою для епідеміологічної ситуації.

Особливу тривогу викликає рівень захворюваності серед контактних осіб в осередках туберкульозної інфекції. З 1995 до 2005 р. інтенсивний показник захворюваності контактів серед усіх вікових груп населення в Україні зріс в 1,6 раза і становив 5,3 проти 3,4 на 1000 контактних осіб, а в

західних областях України захворюваність зросла до 4,5 на 1000 контактних, залишаючись найвищою у Рівненській (9,1) та Волинській (6,7) областях, з найнижчою – у Закарпатській (0), Львівській (3,4) та Івано-Франківській (3,5) областях.

Серед дітей та підлітків з осередків туберкульозної інфекції спостерігається високий рівень захворюваності на туберкульоз, який сягнув в Україні 10,6 на 1000 контактів у 2005 р., тоді як в західному регіоні він є значно нижчим і становить в середньому 5,3 на 1000 контактів. Ця величина не відображає справжньої картини захворювання підлітків з осередків туберкульозної інфекції в регіоні, оскільки у Львівській та Рівненській областях він становив у 2005 р. відповідно 17,2 і 17,4 на 1000 контактів, а у таких областях, як Закарпатська, Івано-Франківська, Тернопільська та Чернівецька таких випадків захворювання не було виявлено взагалі. Ці цифрові характеристики не є достовірними, вони не відображають реальну картину підліткової захворюваності, радше, навпаки, вказують на дефектуру в лікувально-профілактичній діяльності загальної медичної мережі, у тому числі педіатрів, лікарів підліткових кабінетів і сімейних лікарів.

Патоморфоз туберкульозу характеризувався в останні роки ростом його генералізованих форм, коли одночасно з туберкульозом легень уражається один або декілька інших органів, що призводить до збільшення питомої ваги позалегенових форм [12]. Причому частота позалегенових форм туберкульозу у високорозвинених країнах складає від 1/4 (Австралія, Німеччина, Швеція) до 1/3 (США) або 1/2 (Канада) серед усіх вперше виявлених хворих, а в Україні від 1/8 до 1/10, що свідчить про недовиявлення випадків туберкульозу позалегенової локалізації, а також про недостатню поінформованість лікарів загальної медичної мережі щодо позалегенових форм туберкульозу.

Позалегеновий туберкульоз в Україні в 1998 р. становив 6,5 % серед усіх форм цього захворювання, причому провідне місце займав кістково-суглобовий туберкульоз (33,4 %), туберкульоз сечостатевих органів (30,5 %), периферичних лімфатичних вузлів (14,9 %), очей (7,2 %), мозкових оболонок (4,4 %) та інших локалізацій (9,5 %) [8]. Захворюваність позалегеновими формами туберкульозу в областях західного регіону характеризується значним коливанням; якщо в 1998 р. найнижча захворюваність цими формами спостерігалася у Закарпатській області (1,5), а найвища – у Волинській (6,7), то уже в 2003 р. найвищою вона була у Тернопільській області (5,3), а найнижчою продовжувала залишатися в Закарпатській (2,0).

Одним із шляхів боротьби з туберкульозом є підвищення ефективності лікування, оскільки існуючі на даний час протитуберкульозні препарати значною мірою вичерпали свій потенціал. Підвищення ефективності лікування можливе за рахунок диференційованого використання шляхів введення препаратів. Клінічну ефективність при лікуванні хворих полірезистентними формами показали

фторхінолони, макроліди та захищені пеніциліни, особливо при їх ступеневому введенні. Одним із напрямків підвищення ефективності хіміотерапії і основою для її оптимізації є шлях експериментальних розробок, пошук і розробка принципу нових протитуберкульозних препаратів.

**ВИСНОВКИ** 1. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в західному регіоні України характеризується зростанням частоти туберкульозу легеневої локалізації і незадовільним виявленням позалегенових форм туберкульозу, про що свідчить значне коливання цього показника в різних областях.

2. Захворюваність на туберкульоз серед дітей та підлітків з осередків туберкульозної інфекції в областях західного регіону є нижчою від загальноукраїнського показника, але це не відображає реальної картини дитячої та підліткової захворюваності, а вказує на дефектуру в лікувально-профілактичній діяльності загальної медичної мережі.

3. Ріст захворюваності серед контактних осіб різних вікових груп з туберкульозу і заданих форм серед вперше виявлених хворих й зростання хіміорезистентного туберкульозу серед населення вимагають удосконалення організаційних заходів і науково-методичних розробок, спрямованих на боротьбу з туберкульозом у сучасних соціально-економічних умовах.

#### Література

1. Костик О.П., Ільницький І.Г., Личковська Н.Е., Ільницька Л.І. Проблеми туберкульозу у дітей, що мешкають на забруднених радіонуклідми територіях // Укр. пульмон. журн. – 1999. – № 2. – С. 20-23.
2. Мельник В.М. Нова стратегія профілактики, виявлення і лікування туберкульозу: за і проти // Укр. пульмон. журн. – 1994. – № 4. – С. 12-16.
3. Мельник В.М. Туберкульоз в Україні на сучасному етапі й прогностичні оцінки // Укр. пульмон. журн. – 1999. – № 3. – С. 61-63.
4. Москаленко В.Ф., Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // Укр. пульмон. журн. – 2001. – № 1. – С. 5-8.
5. Порівняльні дані про розповсюдженість туберкульозу та ефективність діяльності протитуберкульозних закладів України за 2002 та 2003 р. / Під ред. Ю.І. Фещенко. – Київ, 2004. – 67 с.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – Київ: Логос, 1998. – 284 с.
7. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Коблянська А.В. Основні тенденції динаміки статистичних показників з туберкульозу в Україні за останні 10 років // Укр. пульмон. журн. – 2000. – № 4. – С. 5-9.
8. Фещенко Ю.І., Ільницький І.Г., Мельник В.М., Панасюк О.В. Туберкульоз позалегенової локалізації. – Київ: Логос, 1998. – 376 с.
9. Хоменко А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути уменьшения резервуара инфекции // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 2. – С. 4-6.
10. Хрулева Т.С. Резервуар туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 6. – С. 11-14.
11. Raviglione M.C., Kochi A., Rieder H.L. et al. Secular trends of tuberculosis in western Europe // Bull. WHO. – 1992. – V. 70, N 2. – P. 297-306.
12. Dolin P.J., Raviglione M.C., Kochi A. Туберкулез: заболеваемость и смертность в мире в 1990-2000 гг. // Бюлл. ВОЗ. – 1994. – Т. 72. – № 2. – С. 27-34.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУ З ШЕСТИХВИЛИННОЮ ХОДОЮ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО ВИНИКЛА НА ГРУНТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ОЗНАКАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Івано-Франківський державний медичний університет

РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУ З ШЕСТИХВИЛИННОЮ ХОДОЮ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО ВИНИКЛА НА ГРУНТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ОЗНАКАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ – Тест шестихвилинної ходи (ТШХ) високо корелює з результатами велоергометрії та тредмілу, тому його використовують для оцінки фізичної активності у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). У статті оцінено показники виконаної роботи і потужності під час виконання ТШХ у пацієнтів з ХСН, зумовленою артеріальною гіпертензією з ознаками метаболічного синдрому.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТА С ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПРИЗНАКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМОМА – Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) высоко коррелирует с результатами велоэргометрии и тредмила, по этому его используют для оценки физической активности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В статье оценены показатели исполненной работы и мощности в ходе проведения ТШХ у пациентов с ХСН, обусловленной артериальной гипертензией с признаками метаболіческого синдрома.

THE 6-MINUTE WALK TEST OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, WHICH AROSE AGAINST BACKGROUND OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH SIGNS OF METABOLIC SYNDROME – The 6-minute walk test (SWT) is used for assessment of physical activity and highly correlative with a treadmill test or bicycle exercise test in patients with chronic heart failure. This article gives the assessment of working-capacity indices of patients with heart failure, stipulated by arterial hypertension with signs of metabolic syndrome, after the 6-minute walk test.

**Ключові слова:** тест з шестихвилинною ходьбою, серцева недостатність, метаболічний синдром Х.

**Ключевые слова:** тест с шестиминутной ходьбой, сердечная недостаточность, метаболіческий синдром Х.

**Key words:** 6-minute walk test, heart failure, metabolic syndrome.

**ВСТУП** В останні роки великий науковий та практичний інтерес викликають питання діагностики метаболічного синдрому Х (МС-Х) та обговорення його ролі в розвитку найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, в тому числі і хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1, 4, 6]. ХСН – патологічний процес, в розвитку якого велике значення мають як нейрогуморальні, метаболічні, так і гемодинамічні фактори [2]. Тест з шестихвилинною ходьбою (ТШХ) як спосіб оцінки фізичної активності, що високо корелює з результатами велоергометрії та тредмілу, вперше запропонував Lipkin в 1986 році [5]. У клінічній практиці цей тест використовують для об'єктивізації функціонального стану та контролю лікування ХСН [2].

Мета дослідження – оцінка фізичної активності та доцільності проведення ТШХ у хворих з ХСН, що виникла на ґрунті артеріальної гіпертензії (АГ) та метаболічного синдрому.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Обстежено 100 хворих обох статей (середній вік  $56,7 \pm 5,21$ ) з ХСН та ознаками метаболічного синдрому (верифіковано згідно з критеріями АТР III, 2001), яких розподілили на чотири рівночисельні групи; у кожній групі пацієнти розподілено згідно з функціональним класом (ФК) ХСН (II - IV) на підгрупи. Пацієнти першої групи отримували традиційну терапію ХСН (інгібітор АПФ та  $\beta$ -адреноблокатор в індивідуально підібраних дозах, діуретик, при потребі – серцево глікозиди), II групи – додатково глутаргін (0,75 г/добу), III групи – додатково тіотриазолін (0,2 г/добу), а пацієнти IV групи – додатково глутаргін (0,75 г/добу) та тіотриазолін (0,2 г/добу). Контрольну групу склали 25 осіб такого ж віку з ХСН, що виникла на ґрунті АГ. Всім пацієнтам проводилося загальноклінічне обстеження, оцінка серцевої недостатності за шкалою ШОКС, ЕхоКС, ЕКГ; якість життя оцінювали за допомогою Мінесотського опитувальника.

ТШХ проводили в лікарняному коридорі, довжину якого попередньо точно виміряли. Перед першим тестуванням пацієнта ознайомили з методикою дослідження, він прогулювався по коридору. Потім через 15 хвилин відпочинку пацієнт ходив протягом 6 хв. Якщо в момент проходження дослідження з'являлися симптоми дистресу (запаморочення, напад стенокардії чи біль в скелетних м'язях), тест припиняли і повторювали через 30 хв, після чого визначали середню довжину двох пройдених дистанцій [7]. Проводили тест в день госпіталізації та через 2 місяці після проведення адекватної фармакотерапії. У дослідження не включали пацієнти з вираженою патологією опорно-рухового апарату, гострим коронарним синдромом, наявністю шлуночкових екстрасистол високих градацій, гемодинамічною нестабільністю ХСН. В ході виконання проби вираховували згідно з формулами показники потужності й роботи [3, 8], що дає змогу оцінити працездатність пацієнта. Також до і після проведення ТШХ оцінювали зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС). Ступінь достовірності результатів дослідження оцінювали за допомогою варіаційно-статистичного методу аналізу та програми MS Excel.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Згідно з об'єктивними даними та результатів додаткових методів обстеження, серцева недостатність I-ї стадії діагностована у 45 (36%) хворих, II А – 70 (56%) та II Б – у 10 (8%) відповідно. Пацієнти із ХСН III ст. в групі обстежених нами хворих не ввійшли, оскільки лікування даної категорії пацієнтів навіть найпрогресивнішими лікарськими засобами та за сучасними технологіями є низькоефективним, а виконання необхідних інструментальних, лабораторних досліджень досить часто є неможливим або неаксним через тяжкість стану.

Навантажувальний тест показав наступні суб'єктивні ознаки ХСН: задишка – у 90 (72%), кашель – у 10 (8%), загальна слабкість – у 100 (80%), серцебиття – у 110 (88%) пацієнтів відповідно. Згідно з пройденою дистанцією, у 18 (72%) осіб контрольної групи та 72 (72%) основної верифіковано ФК II і III, а IV ФК у 7 (28%) та 28 (28%) відповідно. Середня вага у контрольній групі склала ( $67,56 \pm 3,79$ ) кг, у досліджуваних групах (між собою) вона достовірно не відрізнялася і становила ( $96,67 \pm 0,42$ ) кг. Частота серцевих скорочень до лікування була у всіх групах достовірно вищою, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), як до проведення проби з фізичним навантаженням (ФН), так і після неї. Ці показники зіставні при всіх ФК ХСН. Це, можливо, свідчить про більш низькі резерви в групі досліджуваних пацієнтів.

За результатами проби у досліджуваних було обчислено показники роботи та потужності (табл.1). Пройдена дистанція до лікування у всіх групах достовірно відрізнялася порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) і була на майже на 5 % нижчою; при зіставленні результатів пройдених відстаней по ФК між досліджуваними групами достовірної різниці не виявлено.

Показники потужності й роботи були достовірно меншими в підгрупах з більш високими ФК ХСН. В підгрупі IV ФК і дистанція, і показники виконаної роботи й потужності були мінімальними. Однак, як ми бачимо з таблиці, пацієнти досліджуваних груп, незважаючи на пройдену меншу відстань, виконували достовірно ( $p < 0,05$ ) більшу роботу з більшою потужністю порівняно з контрольною групою на 35,33% при II ФК, 53,29% та 24,37% при III і IV ФК відповідно. Це пояснюється тим, що у пацієнтів досліджуваних груп більш як на 40% вища маса тіла порівняно з контролем.



Таблиця 1. Динаміка показників тесту з шестихвилинною ходою під впливом проведеного лікування у хворих з серцевою недостатністю (M ± m)

Групи	ФК ХСН	Пройдена відстань, м		Робота, кг х м		Потужність, кг х м/с	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Контроль	II	372±7,3	433±1,5*	25029±1203	29047±1546*	69,5±3,3	80,7±4,3*
	III	289±2,0	337±2,3*	19018±859	22034±908*	52,8±2,4	61,2±2,5*
	IV	147,5±0,9	160±2,6*	10915±449	10461±592	30,3±1,3	29,0±1,6
I група	II	349±2,6	371±5,4*	33649±1367	35657±1282	93,5±3,8	99,1±3,6
	III	282±3,7	301±3,2*	29789±1382	32197±1322	82,8±3,8	86,9±3,7
	IV	141±1,7	145±1,6	13911±763	14017±746	38,6±2,1	38,9±2,1
II група	II	354±5,5	414±5,4*	34122±1528	39471±1713*	94,9±4,3	109,6±4,7*
	III	280±3,1	314±3,4*	29322±872	32289±906*	81,5±2,4	89,7±2,5*
	IV	139±2,4	154±1,7*	13382±520	14063±582	37,2±1,5	39,0±1,6
III група	II	351±5,6	390±9,4*	34214±1117	37310±1045*	95,0±3,1	103,6±2,9*
	III	277±4,5	310±4,7*	29083±537	31998±736*	80,8±1,5	88,9±2,0*
	IV	142±1,7	152±2,0*	14028±503	14702±505	39,0±1,4	40,8±1,4
IV група	II	350±6,4	406±7,1*	33507±1196	37926±1290*	93,0±3,3	105,4±3,6*
	III	279±3,2	315±3,6*	28417±590	31389±589*	78,9±1,6	87,2±1,6*
	IV	140±2,3	155±1,7*	13239±453	14093±449	36,8±1,3	39,2±1,3

Примітка: \* – різниця результатів достовірна, p < 0,05.

Після проведеного лікування пройдена дистанція достовірно зросла у всіх групах (p < 0,05), однак приріст роботи та потужності не був таким однорідним. Так, у всіх пацієнтів IVФК зміни цих показників були несуттєвими, те ж спостерігалось у I групі (традиційне лікування без використання метаболічних препаратів).

Результати нашої роботи відповідають даним літератури про те, що нижчі показники пройденої відстані при проведенні ТШХ характерні для пацієнтів з більш високим ФК ХСН [2, 3]. При зростанні ФК ХСН достовірно нижчі показники роботи й потужності, причому ця різниця достовірна і між сусідніми функціональними класами, на відміну від пройденої дистанції. Адже відстань, що проходиться за певний відрізок часу, характеризує тільки швидкість ходи пацієнта, а цього показника недостатньо, щоб судити про працездатність людини [3].

У результаті проведеного лікування у пацієнтів з II і III ФК достовірно збільшилися значення пройденої дистанції, і відповідно зросли показники потужності й роботи. У пацієнтів IV функціонального класу достовірного приросту цих показників не відмічалось.

**ВИСНОВКИ** 1. Показники потужності та виконаної роботи, що визначаються при проведенні ТШХ у пацієнтів з ознаками метаболічного синдрому, є більш чутливими для діагностики того чи іншого ФК ХСН в процесі лікування порівняно з ізольованим визначенням пройденої дистанції.

2. В ході лікування у хворих з ХСН II і III ФК працездатність достовірно підвищується.

3. Працездатність у хворих IV ФК ХСН є обмеженою й

суттєво не змінюється в процесі лікування. Очевидно, це пояснюється виснаженням компенсаторних можливостей організму.

#### Література

- Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика. – 2000. – № 2. – С.7 – 13.
- Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність: Практичний посібник. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 198 с.
- Ткаченко О.В., Серик С.А. Результати теста шестиминутной ходьбы у больных сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 4. – С. 14-19.
- Шелест А.Н., Харприт Синг Хира, Салех С.Х. Назар Патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности у больных с метаболіческим синдромом X: аспекты лечения // Врачебная практика. – 2005. – № 4. – С.19 – 25.
- Bautmans I., Lambert M., Mets T. The six-minute walk test in community dwelling elderly: influence of health status // <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>.
- Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 683-689.
- Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.N. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2996-3007.
- Peeters P., Meys T. The 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? // Am. Heart J. – 1998. – Vol. 136, N 3. – P. 449-457.

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РИТМУ СЕРЦЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖИТЕЛІВ ГІРСЬКОЇ ЗОНИ ЗАКАРПАТТЯ

Ужгородський національний університет

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РИТМУ СЕРЦЯ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖИТЕЛІВ ГІРСЬКОЇ ЗОНИ ЗАКАРПАТТЯ – У статті розглянуто особливості показників ВРС при ІХС та супутній ГХ у мешканців гірської зони Закарпаття порівняно з мешканцями низинних районів. Виявлені відмінності свідчать про зниження чутливості серцево-судинної системи до автономних впливів та більшу напруженість гуморальної ланки регуляції у горян, при одночасному зростанні ішемічного навантаження.

ВАРІАБЕЛЬНОСТЯ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ІШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ЗОНЫ ЗАКАРПАТТЯ – В статье рассмотрены особенности показателей ВРС при ИБС и сопутствующей ГБ у жителей горной зоны Закарпаття в сравнении с жителями низинных районов. Выявленные отличия свидетельствуют о снижении чувствительности сердечно-сосудистой системы к автономным влияниям и о большей напряженности гуморального звена регуляции у горян при одновременном увеличении ишемической нагрузки.

HEART RATE VARIABILITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WHO LIVE IN THE TRANSCARPATHAN MOUNTAIN ZONE – The paper deals with the features of heart rate variability in hypertensive patients with ischemic heart disease who live in the Transcarpathian mountain zone comparatively to the lowlanders. The differences observed suggest the lower cardiovascular sensitivity to the autonomic influences and augmented humoral activity in highlanders accompanied by an increased ischemic burden.

**Ключові слова:** варіабельність ритму серця, ішемічна хвороба серця, гірська зона Закарпаття.

**Ключевые слова:** вариабельность ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, горная зона Закарпаття.

**Key words:** heart rate variability, ischemic heart disease, Transcarpathian mountain zone.

**ВСТУП** Ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонічна хвороба (ГХ) займають чільне місце в структурі захворюваності та смертності населення України, причому ці показники мають тенденцію до зростання [2]. Показано, що артеріальна гіпертензія (АГ) прискорює атерогенез і сприяє дестабілізації атеросклеротичних уражень [5]. Перебіг та прогноз ІХС тісно пов'язані з нейрогуморальною модуляцією серцево-судинної системи, вегетативну ланку якої можна оцінити, вимірюючи показники варіабельності ритму серця (ВРС) [3]. Традиційно вважалося, що ІХС, ГХ та асоційовані фактори ризику притаманні, насамперед, міським жителям, однак проведені епідеміологічні дослідження показали майже ідентичну поширеність чинників ризику та згаданих нозологій серед мешканців міста і села [1]. Разом з тим, умови проживання мешканців сільської місцевості різних регіонів України, – особливо жителів Українських Карпат, можуть відрізнятися, а у вітчизняній літературі бракує ґрунтовних досліджень, присвячених особливостям перебігу серцево-судинних захворювань серед горян.

Мета дослідження Встановити особливості вегетативного забезпечення серцевої діяльності при стабільній хронічній ІХС та супутній ГХ у жителів гірської зони Закарпаття.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Основну досліджувану групу склали 87 пацієнтів – корінних мешканців гірської зони Закарпаття (медіана віку 53 роки, 77 % чоловіків), контрольна група включала 43 пацієнтів-мешканців рівнинних районів Закарпаття (медіана віку 55 років, 67,4 % чоловіків). Усі пацієнти мали хронічну ІХС у вигляді післяінфарктного кардіосклерозу та/або стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класу (ФК), верифікованих за даними електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіоскопії, проби з дозованим фізичним навантаженням або холтеровсько-

го моніторування ЕКГ. Ступінь та стадію ГХ діагностували згідно з критеріями ВООЗ/МТГ (1999). У дослідження не включали пацієнтів з недавнім (менше 3 місяців) анамнезом нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда (ІМ), пацієнтів з важкими неконтрольованими симптомами серцевої недостатності (IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця) та пацієнтів з відомою симптоматичною АГ. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, лабораторне обстеження та ехокардіографічне дослідження у М- та В-режимах. Амбулаторне моніторування ЕКГ проводили за допомогою системи „Сольвейг” (Україна). У день дослідження при можливості відміняли усі препарати, використання нітратів не дозволялось. Аналізували середні значення частоти серцевих скорочень (ЧСС) за весь період моніторування, окремо за активний та пасивний періоди, кількість і тривалість епізодів депресії сегмента ST та їх амплітуду; кількість надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол (НШЕ та ШЕ відповідно). Зміщення сегмента ST оцінювали за відсутності змін кінцевої частини шлуночкового комплексу (наприклад, блокад ніжок пучка Гісса, післяінфарктних змін, приймання серцевих глікозидів тощо). Показники ВРС аналізували за відсутності частих екстрасистол, шлуночкових порушень ритму та надшлуночкових тахіаритмій. Для дослідження ВРС було відібрано 27 пацієнтів основної групи та 22 пацієнти контрольної групи. Дослідження передбачало оцінку наступних часових та спектральних показників ВРС: SDNNindex, SDANN, rMSSD, pNN50, TI, VLF, LF, HF, LF/HF, [6]. Кожен показник оцінювався за весь час моніторування та окремо протягом активного і пасивного періоду запису.

Досліджувані групи суттєво не відрізнялися за основними демографічними та клінічними даними, зокрема 38 (43,7 %) пацієнтів основної групи та 22 (51,2 %) пацієнти контрольної групи мали в анамнезі перенесений ІМ; у 26 (68,4 %) пацієнтів основної групи та у 14 (63,6 %) хворих контрольної групи був діагностований Q-ІМ. Сistolічну дисфункцію лівого шлуночка діагностували у 19 (21,8 %) пацієнтів основної групи та в 7 (16,3 %) пацієнтів контрольної групи.

Для встановлення відмінностей між середніми величинами досліджуваних показників використовували параметричний непарний t-тест Стьюдента та непараметричний тест Мана-Вітні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою оцінки коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистичні гіпотези перевіряли на рівні значущості помилки першого роду 5 %. Необхідні обчислення виконували за допомогою редактора електронних таблиць MS Excel.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Серед горян були виявлені тенденції у бік більшого значення кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка (КСО ЛШ) (80,9±8,0 мл проти 70,0±8,6 мл у контрольній групі, p=0,06) та нижчих показників фракції викиду (ФВ) ЛШ (51,0±2,0 проти 53,9±2,8 %, p=0,09). Маса міокарда (ММ) ЛШ у мешканців гірської зони була вірогідно більшою (341,1±20,2 г проти 311,2±19,3 г, p=0,03).

Між досліджуваними групами не було виявлено вірогідних відмінностей стосовно кількості, тривалості епізодів ішемії та амплітуди девіації сегмента ST (табл. 1).

Аналіз часових показників ВРС у досліджуваних групах виявив вірогідно знижений показник TI серед пацієнтів основної групи (p<0,05 для всього періоду, p<0,01 для активного та пасивного періодів запису; див. табл. 2), що може вказувати на зниження загальної потужності вегетативних впливів на серце у мешканців гірської зони. Дані

Таблиця 1 Порівняльна характеристика даних амбулаторного моніторингу ЕКГ у досліджуваних групах

Показник	Величина показника	
	Основна група	Контрольна група
1	2	3
ЧСС мін., уд/хв	50,5±2,4	53,9±3,5
ЧСС сер., уд/хв	73,1±2,8	73,5±4,0
ЧСС макс., уд/хв	119,2±5,4	118,9±6,6
Кількість НШЕ	130,3±8,4	122,3±10,6
Кількість ШЕ	90,4±4,5	87,4±7,8
Кількість епізодів ішемії	10,3±3,7	8,1±3,6
Тривалість епізодів ішемії, хв	80,4±38,2	75,9±49,9
Максимальна девіація сегменту ST, мм	1,34±0,26	1,16±0,33

відмінності не підтверджувалися змінами показника SDNNindex, який характеризує загальну ВРС. Тенденція у бік більшої напруженості симпатичної та парасимпатичної

ланок ВРС у основній групі (показники SDANN, rMSSD, pNN50) також може свідчити на користь зниженої чутливості серця до вегетативних впливів у горян.

Таблиця 2 Часові та спектральні показники ВРС у досліджуваних групах

Показник	Величина показника (медіана [нижній-верхній кuartиль])	
	Основна група	Контрольна група
SDNNindex, мс	56,4 [50,0-73,3]	47,8 [38,1-62,7]
SDANN, мс	129,2 [117,5-173,2]	116,2 [92,1-143,6]
rMSSD, мс	34,0 [24,9-42,7]	23,5 [20,2-32,9]
pNN50, %	10,4 [4,5-16,9]	4,0 [2,8-11,8]
TI, мс	11,1 [9,2-14,7]	14,1 [12,1-17,6]
VLF, мс <sup>2</sup>	2125,6 [1527,1-3879,8] <sup>†</sup>	1608,9 [1022,6-2616,3]
LF, мс <sup>2</sup>	1125,9 [745,8-2293,2]	690,8 [390,2-1211,9]
HF, мс <sup>2</sup>	636,2 [378,7-842,5]	393,2 [222,7-783,9]
LF/HF	2,9 [2,0-3,9]	2,5 [2,4-2,9]
SDNNindex акт., мс	52,3 [44,2-71,9]	44,4 [37,5-62,3]
SDANN акт., мс	108,9 [97,0-152,8]	95,3 [83,2-123,2]
rMSSD акт., мс	29,4 [22,0-34,4]	21,6 [17,4-24,2]
pNN50 акт., %	6,8 [2,9-11,1]	2,8 [1,1-5,1]
TI акт., мс	13,4 [10,7-17,1] <sup>**</sup>	18,4 [14,9-22,2]
VLF акт., мс <sup>2</sup>	1995,3 [1325,3-2932,5]	1269,7 [1016,3-2024,4]
LF акт., мс <sup>2</sup>	968,2 [558,7-1484,3]	586,3 [344,4-950,7]
HF акт., мс <sup>2</sup>	476,7 [271,7-673,6]	272,4 [173,8-456,8]
LF/HF акт.	2,9 [2,0-4,5]	2,9 [1,7-3,8]
SDNNindex пас., мс	59,3 [49,3-79,7]	51,4 [39,6-71,7]
SDANN пас., мс	176,5 [139,8-206,1]	136,3 [106,6-162,7]
rMSSD пас., мс	41,8 [28,4-50,5]	26,4 [21,9-45,7]
pNN50 пас., %	17,4 [4,3-23,6]	6,2 [2,4-14,8]
TI пас., мс	16,8 [10,1-22,2] <sup>**</sup>	25,4 [18,9-29,5]
VLF пас., мс <sup>2</sup>	2833,4 [1822,4-3861,1] <sup>†</sup>	1755,8 [1042,7-3027,9]
LF пас., мс <sup>2</sup>	1326,4 [788,0-2553,1]	785,3 [493,9-1461,7]
HF пас., мс <sup>2</sup>	799,0 [545,7-1212,5]	507,2 [249,5-1206,0]
LF/HF пас.	2,5 [1,8-3,6]	2,2 [1,4-2,8]

Примітка: <sup>†</sup> - p < 0,05; <sup>\*\*</sup> - p < 0,01.

Частотні характеристики ВРС у досліджуваних групах характеризувалися переважанням низькочастотних компонентів, що є відображенням збільшеного тону симпатичної ланки вегетативної регуляції. Привертає також увагу вірогідно більша спектральна потужність коливань дуже низької частоти (VLF) у пацієнтів основної групи, причому відмінності не виявилися суттєвими протягом активного періоду запису. Виявлені відмінності можуть бути наслідком більшої активності гуморальної ланки механізмів регуляції ВРС у горян.

Кореляційний аналіз виявив негативні зв'язки помірної сили між віком та показниками SDANN та LF/HF акт. у основній групі (r = -0,46 та -0,41 відповідно, p < 0,05) та між віком та SDANN пас. та LF/HF пас. у контрольній групі (r = -0,44 та -0,51 відповідно, p < 0,05), що узгоджується з даними інших авторів [4]. Дослідження кореляційних зв'язків між розмірами і об'ємами ЛШ та показниками ВРС у основній групі виявило негативні кореляції між кінцево-діа-

столічним розміром (КДР) або об'ємом (КДО) ЛШ та LF/HF (r = -0,51, p < 0,01), що може вказувати на зниження чутливості серця до симпатичних впливів при прогресуванні дилатації ЛШ. У контрольній групі були виявлені негативні зв'язки між КДР та TI пас. (r = -0,49, p < 0,05), а також позитивні кореляції між КДР і SDANN (r = 0,48, p < 0,05), що може свідчити про зниження загальної потужності вегетативних впливів на серце при одночасному зростанні активності симпатичної складової нейрогуморальної модуляції. В основній групі були виявлені вірогідні негативні зв'язки між кількістю та тривалістю епізодів ішемії при холтерівському моніторингу та показником TI (r = -0,47 та -0,54 відповідно, p < 0,01), що може відображати зростання ішемічного навантаження за одночасного зниження чутливості серця до вегетативних впливів; у контрольній групі подібних зв'язків не спостерігалось.

**ВИСНОВКИ** Вегетативне забезпечення серцевої діяльності при ІХС на тлі ГХ у мешканців гірської зони Закарпат-

тя характеризується зниженням показників загальної ВРС та зростанням спектральної потужності коливань дуже низької частоти, що може вказувати на зниження чутливості серцево-судинної системи до автономних впливів та більшу напруженість гуморальної ланки регуляції, що підтверджується негативними кореляціями між КДР/КДО ЛШ та показником LF/HF. Зниження чутливості серця до регулюючих впливів у пацієнтів даної групи супроводжувалося зростанням ішемічного навантаження.

**Література**

1. Горбась І.М. Епідеміологія ішемічної хвороби серця серед сільського населення України // *Врачебная практика*. – 2001. – №4. – С.31-34.  
 2. Серцево-судинні захворювання / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.М. Коваленка та проф. М.І. Лутая // *Довідник „VADEMECUM info*

ДОКТОР „Кардіолог”. – К.: ТОВ „ГРА „Здоров’я України”, 2005. – 542 с. – (Серія „Бібліотека „Здоров’я України”).

3. Сметнев А.С., Жаринов О.И., Чубучный В.Н. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти // *Кардиология*. – 1995. - №4. – С.49-52.  
 4. Черняга-Ройко У.П., Жаринов О.И., Сороківський М.С., Тумак І.М. Визначальні фактори та діагностичне значення показників варіабельності ритму серця у хворих на гострий інфаркт міокарда // *Укр. кард. журн.* – 2005. - №5. – С.33-38.  
 5. Neaton J.D., Wentworth D. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 56-64.  
 6. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-1065.

Вірстюк Н.Г., Черкашина О.Є.

**ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

Івано-Франківський державний медичний університет

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ – З метою оцінки ефективності глутаргіну у 96 хворих на артеріальну гіпертензію з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) вивчали показники клітинного і гуморального імунітету залежно від стадії ХСН. Встановлено, що у хворих із ХСН II А стадії ФК III за NYHA і II Б стадії ФК IV за NYHA розвивається вторинний імунodefіцит, який наростає із збільшенням стадії ХСН. Застосування глутаргіну в комплексному лікуванні хворих із ХСН сприяє поліпшенню показників клітинного імунітету та зменшенню вторинного імунodefіциту.

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ – С целью оценки эффективности глутаргина у 96 больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) изучали показатели клеточного иммунитета в зависимости от стадии ХСН. Установлено, что у больных с ХСН II А стадии ФК III по NYHA и II Б стадии ФК IV по NYHA развивается вторичный иммунодефицит, который нарастает с увеличением стадии ХСН. Применение глутаргина в комплексном лечении больных с ХСН содействует улучшению показателей клеточного иммунитета и уменьшению вторичного иммунодефицита.

GLUTARGINE EFFECT ON THE PARAMETERS OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE – With the purpose of estimation of glutargine efficiency in 96 patients suffering from arterial hypertension with chronic heart failure (CHF) studied parameters of cellular immunity depending on CHF stage. It was established, that in patients with CHF IIA stage ФК III by NYHA and IIB stage ФК IV by NYHA develops secondary immunodeficit, which intensifies with increase of CHF stage. The application of glutargine in complex treatment of the patients with CHF promotes the improvement of cellular immunity parameters and decrease of secondary immunodeficit.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, клітинний імунітет, глутаргін.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, клеточный иммунитет, глутаргин.

**Key words:** chronic heart failure, cellular immunity, glutargine.

**ВСТУП** Лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) залишається актуальною проблемою на сьогоднішній день як в Україні, так і у світі. Згідно з експертними оцінками, поширеність симптоматичної ХСН в європейській популяції коливається від 0,4 до 2 %, причому цей показник збільшується з віком хворих [3, 6]. Порушення функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, які є провідними в розвитку ХСН, не завжди пояснюють її прогресування на тлі базисної терапії. В останні роки вивчається роль змін імунної системи в

патогенезі ХСН [2, 4, 5, 6], проте ще не розроблені терапевтичні схеми, які б враховували ці механізми прогресуючого перебігу ХСН і розвитку рефрактерності до лікування. Відомо, що глутаргін не тільки покращує функціональний стан печінки, але і володіє імуномодулюючими властивостями [1], чим обґрунтовується доцільність вивчення його ефективності в комплексній терапії хворих із ХСН.

Метою роботи було вивчення динаміки показників клітинного імунітету у хворих із ХСН під впливом глутаргіну на різних стадіях захворювання.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 96 хворих (45 чоловіків, 51 жінка) на АГ II-III стадії з ХСН, середній вік (65,7±5,9) року, тривалість захворювання (7,6±4,3) року. Серед обстежених було 10 хворих з ХСН I стадії ФК II NYHA, 54 - II А стадії ФК III NYHA, 32 - II Б стадії ФК IV NYHA. В комплексне лікування 44 хворих (30 - із ХСН IIA стадії, 20 - із ХСН IIB стадії) на тлі базисної терапії включали глутаргін по 10 мл 40 % розчину внутрішньовенно краплинно впродовж 5 днів з наступним прийомом середника по 0,5 г тричі на день впродовж 10 днів. Групу порівняння склали 42 хворих (24 - із ХСН IIA стадії, 12 - із ХСН IIB стадії), які отримували базисне лікування. Контролем були 10 практично здорових осіб.

Проведено загальноклінічне, ультразвукове та імунологічне обстеження хворих. Стан клітинного імунітету оцінювали за вмістом в сироватці крові субпопуляції CD3+ лімфоцитів загальних, CD4+Т-лімфоцитів-хелперів (Тх), CD8+Т-лімфоцитів-супресорів (Тс), ІПО47 (HLA-DR) - активованих Т-лімфоцитів, CD24+В-лімфоцитів загальних, CD150 (ІПО3)+В-лімфоцитів активованих, CD56+-природних кілерів та величиною імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ (Тх/Тс), визначення яких проводили імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України і “Sigma” (США) за методами фірм-виробників. Стан гуморального імунітету оцінювали за вмістом у крові ІgА, ІgG, ІgM та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Групою порівняння були 10 здорових донорів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** За результатами дослідження включення глутаргіну в комплексне лікування хворих із ХСН сприяло більш швидкій динаміці її проявів. Зокрема, після курсу лікування

відсутність клінічних проявів захворювання відмітили всі хворі із ХСН I стадії, покращення самопочуття – 33 (97,1 %) хворих із ХСН IIA стадії і 9 (90,0 %) хворих із ХСН IIB стадії, що проявлялося зменшенням задишки, вологих хрипів в нижніх відділах легень, розмірів печінки на  $(1, 88 \pm 0,92)$  см ( $p < 0,05$ ), набряків на нижніх кінцівках, збільшенням фракції викиду за результатами ехокардіоскопії на 23,4 % ( $p < 0,05$ ). У групі порівняння динаміка клінічних проявів була менш вираженою. Зокрема, після курсу лікування відсутність клінічних проявів захворювання відмітили 9 (91,7 %) хворі із ХСН I стадії, покращення самопочуття – 27 (90,0 %) хворих із ХСН IIA стадії і 9 (75,0%) хворих із ХСН IIB стадії.

Аналіз результатів дослідження дозволив встановити, що у хворих на АГ із ХСН відзначалося зменшення кількості CD3+-Т-лімфоцитів, CD4+-Т-лімфоцитів, CD56+-природних кілерів, IPO47-активованих Т-лімфоцитів у крові із зменшенням імунорегуляторного індексу CD4+/CD8 ( $p < 0,05$ ) (табл.1). Такі зміни показників клітинного імунітету вказують на розвиток вторинного імунodefіциту у хворих на АГ із ХСН IIA і IIB стадій, причому вони наростали із збільшенням стадії ХСН.

Після курсу лікування із включенням глутаргіну показники клітинного імунітету у хворих із ХСН IIA стадії нормалізувалися у 17 (38,6 %) хворих ( $p < 0,05$ ), у решти покращилися ( $p < 0,05$ ), із ХСН IIB стадії – вірогідно покращилися ( $p < 0,05$ ), чого не спостерігалось в групі порівняння (табл. 2).

**Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників клітинної ланки імунітету у хворих із хронічною серцевою недостатністю залежно від її стадії (M±m)**

Показники	Контроль, n=10	ХСН I, n=10	ХСН IIA, n=64	ХСН IIB, n=22
CD3+(%)	70,51±4,66	70,27±1,45	62,91±4,05*	55,27±3,60*•
CD4+(%)	45,76±2,80	44,00±2,37	37,72±2,83*	31,82±2,75*•
CD8+(%)	32,09±1,92	31,82±0,26	35,90±2,56*	37,81±1,84*
CD24+(%)	15,82±1,04	15,90±1,08	14,35±1,20*	13,09±1,26*•
CD56+(%)	17,38±1,26	16,00±1,55	14,92±1,45*	13,50±1,21*•
CD150(%)	5,28±0,37	4,99±0,31	5,98±0,51*	6,25±0,60*
IPO47(%)	13,12±0,98	13,40±1,05	11,23±0,89*	10,29±1,01*
Th/Ts (CD4+/CD8+)	1,45±0,08	1,40±0,09	1,09±0,09*	0,89±0,08*•

Примітки: \* – вірогідність відмінності показників від таких у контролі,  $p < 0,05$ ;

• – вірогідність відмінності показників при ХСН IIA стадії від таких при ХСН IIB стадії,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих із хронічною серцевою недостатністю під впливом комплексної терапії із включенням глутаргіну (M±m)**

Показники	Контроль, n=10	ХСН IIA, n=30		ХСН IIB, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3+(%)	70,51±4,66	62,91±4,05*	67,54±3,98	55,27±3,60*	61,08±4,22*•
CD4+(%)	45,76±2,80	37,72±2,83*	41,06±3,15*	31,82±2,75*	36,54±2,90*•
CD8+(%)	32,09±1,92	35,90±2,56*	33,52±2,68	37,81±1,84*	35,27±2,63*
CD24+(%)	15,82±1,04	14,35±1,20*	14,97±1,23	13,09±1,26*	14,38±1,30*•
CD56+(%)	17,38±1,26	14,92±1,45*	16,42±1,39*	13,50±1,21*	14,87±1,25*•
CD150(%)	5,28±0,37	5,98±0,51*	5,37±0,45	6,25±0,60*	5,86±0,51*•
IPO47(%)	13,12±0,98	11,23±0,89*	12,60±0,95	10,29±1,01*	11,42±1,07*
(CD4+/CD8+)	1,45±0,08	1,09±0,09*	1,23±0,09*	0,89±0,08*	1,04±0,09*•

Примітки: \* – вірогідність відмінності показників від таких у контролі,  $p < 0,05$ ;

• – вірогідність відмінності показників до і після лікування,  $p < 0,05$ .

Так, у хворих із ХСН IIA стадії кількість CD3+-Т-лімфоцитів у крові наблизилась та такої у здорових ( $p > 0,05$ ), CD4+-Т-лімфоцитів збільшилась на 8,9 % ( $p < 0,05$ ), CD56+-природних кілерів – на 10,1 % ( $p > 0,05$ ), IPO47-активованих Т-лімфоцитів – на 12,2 % ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалося поліпшенням імунорегуляторного індексу – на 12,8 % ( $p < 0,05$ ). У хворих із ХСН IIB показники клітинного імунітету вірогідно поліпшилися ( $p < 0,05$ ), проте не досягли таких у здорових. У хворих групи порівняння показники клітинного імунітету після курсу лікування вірогідно не змінювалися ( $p > 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ** 1. Встановлено, що у хворих із ХСН II A стадії ФК III за NYHA і II B стадії ФК IV за NYHA розвивається вторинний імунodefіцит, який наростає із збільшенням стадії ХСН. 2. Застосування глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на АГ із ХСН сприяє підвищенню ефектив-

ності лікування, поліпшенню показників клітинного імунітету і зменшенню вторинного імунodefіциту.

**Література**

1. Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В. Глутаргін – фармакологічне действие и клиническое применение. – Харьков-Луганск: Элтон-2, 2005. – 455 с.
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. – К., 2002. – 136 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003. – 604 с.
4. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: методические рекомендации. – Киев, 2001. – 50 с.
5. Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейроморальной регуляции при ХСН // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 2, № 8. – С. 3-7.
6. Шевченко О.С. Иммунологичні аспекти патогенезу хронічної серцевої недостатності // Укр. тер. журн. – 2005. – № 4. – С. 20-25.

Шейко С.О., Василенко В.А.

## ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ III-IV ФК ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ

Дніпропетровська державна медична академія

ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ III-IV ФК ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ – 87 хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) було поділено на 2 групи, залежно від наявності анемічного синдрому (АС), що розвивається на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС). В основну групу увійшло 57 хворих з ХСН III-IV ФК та проявами АС (29 жінок і 28 чоловіків). Групу порівняння склали 30 хворих (19 жінок і 11 чоловіків) із клінічною маніфестацією ХСН, але без АС. Середній вік (67,1 ± 8,0) року. Основну групу поділено на 2 підгрупи: першу склали хворі з рівнем гемоглобіну (Hb) 120-100 г/л, другу – з рівнем Hb менше 100 г/л. Холтеровське моніторування ЕКГ проводили з допомогою апарата Arnika-24 ver. 1.0 R 31. У хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу III-IV ФК з рівнем Hb < 100 г/л частіше (у 45,6 % пацієнтів), ніж у пацієнтів з рівнем Hb 100 – 120 г/л (у 26,3 % пацієнтів) реєструються порушення ритму, що загрожують життю: часта, групова, політопна та рання шлуночкова екстрасистоля (ШЕ). Виявлено кореляційний зв'язок ( $r = -0,41$ ) між частотою шлуночкових порушень і концентрацією Hb у хворих основної групи.

НАРУШЕННЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА III-IV ФК С ПРОЯВЛЕНИЯМИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА – 87 больных с ХСН были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия анемического синдрома (АС), развивающегося на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). В основную группу было включено 57 больных (29 женщин и 28 мужчин) с ХСН III-IV ФК и проявлениями АС. Группу сравнения составили 30 больных с клинической манифестацией ХСН, но без анемического синдрома. Среди них было 19 женщин и 11 мужчин. Средний возраст (67,1 ± 8,0) лет. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: первую составили больные с уровнем гемоглобина 120-100 г/л, вторую – с уровнем Hb менее 100 г/л. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили с помощью аппарата Arnika-24 ver. 1.0 R 31. У больных похилого возраста с ХСН ишемического генеза III-IV ФК с уровнем Hb < 100 г/л чаще (у 45,6 % пациентов), чем у пациентов с уровнем Hb 100-120 г/л (у 26,3 % пациентов) регистрируются угрожающие жизни нарушения ритма: частая, групповая, политопная и ранняя желудочковая экстрасистолия. Установлена корреляционная связь ( $r = -0,41$ ) между частотой желудочковых нарушений ритма и концентрацией Hb у больных основной группы.

DISTURBANCES OF HEART RHYTHM AT ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART INSUFFICIENCY OF ISCHEMIC GENESIS OF III-IV FUNCTIONAL CLASS WITH SIGNS OF ANEMIA SYNDROME – The clinical and instrumenta examination of 87 patients with chronic heart insufficiency was carried on. They were divided into 2 groups, depending on presence of anemic syndrome developing against the background of ischemic heart disease. 57 patients (29 women and 28 men) with chronic heart insufficiency of III-IV functional class were included in the main group. The average age of these patients was 69,3 ± 8,8 years. Test group consisted of 30 patients with clinical manifestations of chronic heart insufficiency, but without anemic syndrome. There were 19 women and 11 men among them. The average age was 67,1 ± 8,0 years. The main group was subdivided into 2 groups: the first one consisted of the patients with the level of hemoglobin of 120 -100 g/l the second one with the level of hemoglobin – less than 100 g/l. Cholters monitoring of electrocardiogram was performed by means of apparatus Arnika-24 ver. 1.0 R 31. The elderly individuals with chronic heart insufficiency of III-IV functional class with Hb level < 100 g/l (45,6 % patients) have registration of heart rhythm disturbances more often than the patients with Hb level 100-120 g/l (26,3 % patients). The following rhythm disturbances are shown as ventricular extrasystole III-V class by Laun, the correlational connection ( $r = -0,41$ ) was determined between ventricular impairments of the cardiorythm and the Hb concentration at patients of main group.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, порушення серцевого ритму, анемічний синдром, похилий вік.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, анемический синдром, пожилой возраст.

**Keu words:** chronic heart insufficiency, impairments of cardiorythm, anemic syndrome, elderly age.

**ВСТУП** Клінічна значимість різних порушень серцевого ритму у людей похилого віку нерівноцінна [2]. Такі порушення серцевого ритму, як шлуночкова екстрасистоля (ШЕ),

пароксизмальні тахікардії та тахіаритмії, атріовентрикулярні блокади є проявом серцево-судинної патології. Часта, рання, групова, і політопна ШЕ у людей похилого віку – це порушення ритму, що загрожують життю [2]. Основною причиною серцевих аритмій у хворих похилого віку є ІХС, ускладнена ХСН [1]. АС, що виникає на фоні ІХС у даної групи хворих, сприяє зростанню ішемії, дисфункції міокарда, прогресуванню серцевої недостатності, розвитку порушень серцевого ритму [3, 4]. Проблема поширеності потенційно летальних аритмій у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС на сьогоднішній день потребує подальшого вивчення.

**МЕТА РОБОТИ** – вивчити вплив АС на частоту та структуру порушень серцевого ритму у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу III-IV ФК NYHA.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Критерії включення до дослідження: наявність фремінгемських критеріїв серцевої недостатності у хворих з різними хронічними формами ІХС і АС (рівень Hb < 120 г/л), що виникає після клінічної маніфестації ХСН. Критерії виключення з дослідження: хронічна залізодефіцитна анемія, гострий коронарний синдром, первинні хронічні захворювання нирок, злоякісні новоутворення.

Поглиблене клініко-інструментальне дослідження проведено у 87 хворих з ХСН, яких було поділено на 2 групи залежно від наявності АС. В основну групу увійшло 57 хворих з ХСН III-IV ФК ішемічного генезу та проявами АС. З них 29 жінок і 28 чоловіків. Групу порівняння склали 30 хворих із клінічною маніфестацією ХСН, але без АС. Серед останніх було 19 жінок і 11 чоловіків. Середній вік складав (67,1 ± 8,0) року. Основну групу поділено на 2 підгрупи: першу склали хворі з рівнем Hb 120-100 г/л, другу – з рівнем Hb менше 100 г/л. Визначали рівень Hb сироватки крові, гематокрит (Ht) та індекси насичення еритроцитів гемоглобіном. Холтеровське моніторування ЕКГ проводили за допомогою апарата Arnika-24 ver. 1.0 R 31.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакета аналізу програми "Excel" (Microsoft Office 2000). Проводили кореляційний аналіз та інші стандартні статистичні методи, включаючи критерій Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Із 57 хворих з ХСН ішемічного генезу III-IV ФК, на фоні якої розвинувся АС III ФК ХСН за NYHA, був встановлений у 19 хворих (у 11 чоловіків і 8 жінок), IV ФК ХСН – у 38 хворих (у 22 чоловіків і 16 жінок). Середній вік хворих складав (66,73 ± 6,9) року.

Рівень Hb 100-120 г/л визначений у 29 (53,3 %) хворих основної групи. У 28 (46,6 %) хворих рівень Hb був менше 100 г/л. Середня тривалість захворювання від появи перших симптомів ХСН у хворих досліджуваної групи складала (7,81 ± 3,93) року. З 30 хворих контрольної групи (12 жінок і 6 чоловіків) з ХСН без АС ФК III встановлено у 13 і ХСН ФК IV – у 17 пацієнтів. Середній вік хворих склав (67,1 ± 8,0) року.

Аналіз ЕКГ – змін у хворих з ХСН та проявами АС поряд зі зниженням вольтажу зубців R у стандартних відведеннях, гіпертрофією лівого шлуночка, ішемічними змінами, порушеннями реполяризації виявили такі порушення ритму: фібриляцію передсердь у 5 (8,8 %) хворих; передсердну екстрасистолю у 3 (5,2 %) хворих; ШЕ – 30 екстрасистол на годину і більше; парну ШЕ; більше 3-х послідовних шлуночкових екстрасистол (у 41 хворого; 72,0 %), екстрасистол типу "R на T"; порушення провідності (атріовентрикулярні блокади I-III ступеня, блокади лівої чи

правої ніжок пучка Гіса) – у 5 (8,8 %) хворих; синдром слабкості синусового вузла у 3 (5,2 %) хворих.

Як видно з даних таблиці 1, у хворих з ХСН з рівнем Hb < 100 г/л значно частіше зустрічаються порушення серце-

вого ритму, що загрожують життю порівняно з частотою аритмій у хворих з рівнем Hb 100-120 г/л. Ми встановили кореляційний зв'язок ( $r = - 0,41$ ) між частотою шлуночкових порушень і концентрацією Hb у хворих основної групи.

**Таблиця 1. Структура порушень серцевого ритму у хворих основної групи**

Структура порушень ритму	Кількість хворих з рівнем Hb 100-120 г/л	Кількість хворих з рівнем Hb < 100 г/л
Фібриляція передсердь	2 (3,5%)	3 (5,2%)
Передсердна екстрасистоля	2 (3,5%)	1 (1,7%)
Шлуночкова екстрасистоля 30 екстрасистол на годину і більше	1 (1,7%)	2 (3,5%)
Парна шлуночкова екстрасистоля	7(12,2%)	11(20,2%)
Більше 3-х послідовних шлуночкових екстрасистол	3 (5,2%)	12 (21,2%)
Екстрасистоли типу "R на T"	4 (7,0%)	1 (1,7%)
Порушення атріовентрикулярної провідності I-III ступеня, блокади лівої чи правої ніжок пучка Гіса	1 (1,7%)	4 (7,0%)
Синдром слабкості синусового вузла	1 (1,7%)	2 (3,0%)

**ВИСНОВКИ** Анемічний синдром у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу III-IV ФК сприяє розвитку таких порушень ритму, як шлуночкова екстрасистоля, пароксизмальні тахікардії та тахіаритмії, порушення передсердно-шлуночкової провідності та провідності в системі пучка Гіса. У хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу III-IV ФК з проявами анемічного синдрому з рівнем Hb < 100 г/л частіше (у 45,6 % пацієнтів), ніж у пацієнтів з рівнем Hb 100-120 г/л (у 26,3 % пацієнтів) реєструються порушення ритму, що загрожують життю: часта, групова, політопна та рання шлуночкова екстрасистоля. Виявлено кореляційний зв'язок ( $r = - 0,41$ ) між частотою шлуночкових порушень і концентрацією Hb у хворих основної групи.

**Література**

1. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. Анемии у больных с

хронической сердечной недостаточностью // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 3 – С. 111-116.

2. Демешко Н.И. Частота аритмій у пациентов пожилого аозраста и их индукция при коронарной недостаточности // Порушення ритму серця: вікові аспекти: Матеріали I Української науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ 19-20 жовтня 2000 р.). – Київ, 2000. – С. 29-30.

3. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. – Донецк: КП "Регион", 2005. – С. 402-407.

4. Kosiborod M., Smith G.L., Radford M.J., Foody J.M., Krumholz H.M. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure // Am. J. Med. – 2003. – V. 114. – P. 112-119.

5. Maeda K., Tsutamoto T., Wada A., Mabuchi N., Hayashi M., Tsutsui T. et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – V. 36. – P. 1587-1593.

**Грищук Л.А., Мартинюк І.А., Малий Ю.М.  
СУПУТНЯ ПАТОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З КРОВОХАРКАННЯМ І ЛЕГЕНЕВИМИ КРОВОТЕЧАМИ**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, СТМО „ФТИЗІАТРІЯ” Тернопільської області**

СУПУТНЯ ПАТОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З КРОВОХАРКАННЯМ І ЛЕГЕНЕВИМИ КРОВОТЕЧАМИ – Стаття присвячена вивченню частоти і характеру супутньої патології печінки у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями. Досліджено динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями та супровідною патологією печінки. Встановлено, що основними діагностичними синдромами порушення функціонального стану печінки у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями, є синдром цитолізу, холестази та ураження паренхіми печінки.

СОПУТСТВУЮЩА ПАТОЛОГІЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С КРОВОХАРКАНЬЕМ И ЛЕГОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ – Стаття посвящена изучению частоты и характера сопутствующей патологии печени у больных туберкулезом легких с геморрагическими осложнениями. Исследовано динамику клинико-лабораторных показателей у больных туберкулезом легких с геморрагическими осложнениями и сопутствующей патологией печени. Установлено, что основными диагнос-

тическими синдромами нарушения функционального состояния печени у больных туберкулезом легких с геморрагическими осложнениями есть синдромы цитоллиза, холестаза и поражения паренхимы печени.

CONCOMITANT PATHOLOGY OF LIVER AT PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND HEMORRHAGE – The article is devoted to the study of frequency and character of concomitant pathology of liver at patients with pulmonary tuberculosis and hemorrhagic complication. The investigations were performed of clinico-laboratory indices in patients with pulmonary tuberculosis with lung hemorrhage. It is set that by the basic diagnostic syndromes of violation of functional to the state of liver at patients with pulmonary tuberculosis and hemorrhagic complication there are the syndromes of cytolytic, cholestasis and lesion of parenchyma of liver.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, легеневі кровотечі та кровохаркання, супутня патологія печінки.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, легочные кровотечения и кровохарканье, сопутствующая патология печени.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, pulmonary hemorrhage and haemoptysis, concomitant pathology of liver.

**ВСТУП** Ураження печінки у хворих на туберкульоз легень зумовлюється різними чинниками і патогенетичними механізмами. В останні десятиріччя у зв'язку з інтенсивною хіміотерапією туберкульозне ураження печінки буває рідко. Разом із специфічним ураженням гепатобіліарної системи дуже шкідливо впливає на печінку туберкульозна інтоксикація, що може проявлятися неспецифічним запальним процесом органа, реактивним гепатитом, деструктивними та некротичними змінами гепатоцитів. У хворих на туберкульоз легень вірусні гепатити діагностуються в 10-25 разів частіше, ніж серед іншого населення [1, 2]. Важливою залишається проблема токсичного впливу протитуберкульозних препаратів на печінку з розвитком медикаментозних гепатитів, дистрофічних процесів в органі, можливого загострення хронічних захворювань, які сприяють виникненню геморагічних та інших ускладнень. Медикаментозний гепатит може проявлятися боєм у правому підребер'ї, збільшенням печінки, іктеричністю слизових оболонок шкіри. Інколи наявні лише симптоми сенсibiliзації організму (висипання, свербіння, артралгії, еозинофілія в крові). Визначається помірне підвищення активності АлАТ, АсАТ [3, 4, 5]. У хворих на туберкульоз легень клінічний діагноз супутнього захворювання печінки встановлювали на основі консультативних висновків гастроентерологів та інфекціоністів з використанням клінічних, лабораторних, ультразвукових та інструментальних методів обстеження.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліджуючи частоту супутніх захворювань печінки у хворих на туберкульоз легень встановлено, що з 7312 хворих на туберкульоз легень супутні захворювання печінки виявлені у 868 (11,9 %) осіб. Хронічний гепатит частіше зустрічався у хворих на хронічний туберкульоз легень (ХТБЛ) (57,1±2,9) %, ніж серед пацієнтів з рецидивами туберкульозу (РТБЛ) (39,8±4,8 %, p<0,01) та вперше діагностованими (ВДТБЛ) (33,8±0,8 %, p<0,001). Медикаментозний гепатит діагностований частіше у хворих на вперше діагностований туберкульоз (53,1±2,5) %, ніж з хронічними формами (23,3±2,4 %, p<0,001). Цироз печінки достовірно частіше спостерігався у хворих на хронічний туберкульоз (9,0±1,7) %, ніж з вперше діагностованими (3,6±0,9) % (p<0,01). Серед 868 хворих з супутніми захворюваннями печінки легеневі геморагії зустрічались у 131 (15,1±1,2) %, тоді, як серед хворих на туберкульоз легень без такої патології з 6444 у 533 (8,3±0,3 %, p<0,001). Отримані дані також свідчать про суттєвий вплив стану печінки на згортальну систему крові і тим самим, на можливість виникнення легеневих геморагій.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведені дослідження змін основних біохімічних показників у хворих на туберкульоз легень з легеневиими кровоохарканнями і кровотечами. З цією метою обстежено 102 хворих на туберкульоз легень, які були розподілені на дві групи, репрезентативні за статтю, віком, клінічними формами туберкульозу легень: 1-а – (контрольна) без супутніх захворювань печінки і геморагічних ускладнень (51 особа), 2-а – (основна) хворі також без супутніх захворювань печінки, але із легеневиими геморагіями (51 особа). Результати подані у таблиці 1.

**Таблиця 1. Біохімічні показники хворих на туберкульоз легень з легеневиими геморагіями і без них (M±m)**

Показник	I група (n=51)	II група (n=51)	P
Цукор, ммоль/л	4,41±0,19	5,09±0,22	<0,05
Сечовина, ммоль/л	5,21±0,39	5,47±0,26	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	78,21±3,25	80,48±2,14	>0,05
Загальний білок, г/л	75,01±0,87	72,10±0,65	<0,05
Білірубін, мкмоль/л	15,39±1,37	17,73±0,62	>0,05
АсАТ, ммоль/ (год·л)	0,48±0,02	0,54±0,02	<0,05
АлАТ, ммоль/ (год·л)	0,59±0,02	0,71±0,02	<0,01
Проба тимолова, од.	3,43±0,12	4,73±0,28	<0,01
Проба сулемова, мл сулеми	1,76±0,05	1,83±0,08	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,06±0,04	5,13±0,11	>0,05
Кальцій крові, ммоль/л	2,16±0,11	1,99±0,07	>0,05
Лужна фосфатаза, нмоль/ (с · л)	1375,18±96,62	1631,92± 32,49	<0,02

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, у 2-й групі збільшується активність трансаміназ: рівень АлАТ в цій групі становив 0,71±0,03 ммоль/(год·л), у 1-й групі – (0,59±0,02) ммоль/(год·л), (p<0,01), АсАТ відповідно – 0,54±0,02 ммоль/(год·л), і – (0,48±0,02) ммоль/(год·л), (p<0,05). Рівень лужної фосфатази у хворих з легеневиими геморагіями (1631,92±32,49) нмоль/(с·л) був більшим, ніж в контрольній групі (1375,18±96,62) нмоль/(с·л) (p<0,02). Також відмічено зростання рівня тимолової проби, – в 2-й групі її рівень становив (4,73±0,28) од, порівняно з контрольною – (3,43±0,12) од, (p<0,01). Таким чином, в групі з легеневиими геморагіями відмічено збільшення рівня трансаміназ, лужної фосфатази і тимолової проби.

Проаналізовані клініко-лабораторні показники у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями та

супутніми захворюваннями печінки. Встановлено, що із 664 хворих з геморагічними ускладненнями клінічно чущі супутні захворювання печінки діагностовані у 84 (12,7±1,3) %. Дослідження клініко-функціонального стану печінки довели, що серед клінічних синдромів, характерних для її патології, частішими були: збільшення печінки – у 46,5 % осіб, больовий симптом – у 41,7 %, астеновегетативний симптом – у 38,5 %, диспепсичний симптом – у 28,2 %, рідше жовтяничний симптом – у 6,0 %. В цій групі зловживали алкоголем 36,9 % хворих. Встановлено, що найбільший відсоток супутніх захворювань печінки зустрічався серед хронічно хворих на туберкульоз легень (15,4 %). Порожнини розпаду констатовані у 65,5 %, бактеріовиділення – у 55,9 % хворих на туберкульоз легень в поєднанні з патологією печінки.



Супутня патологія печінки у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями частіше спостерігалась при фіброзно-кавернозному, інфільтративному та дисемінованому туберкульозі легень, відповідно у 35,7, 27,4

та 17,9 %, значно рідше при циротичній (11,9 %) та вогнищевій (4,8 %) формах туберкульозу легень.

Розподіл хворих за характером супутньої патології печінки поданий у таблиці 2.

**Таблиця 2. Розподіл хворих за характером супутньої патології печінки**

Захворювання печінки	Групи хворих на туберкульоз легень				
	ВДТБЛ (n=23)	РТБЛ (n=8)	ХТБЛ (n=53)	Разом	% від загальн. кількості
Медикаментозні гепатити	13	2	16	31	36,9
Хронічні гепатити	9	6	31	46	54,8
Цироз печінки	1	-	6	7	8,3

Як бачимо з наведених у табл. 2 даних, частіше у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями спостерігався хронічний гепатит – у (54,8±5,4) % осіб, дещо рідше медикаментозний гепатит – у (36,9±5,3) % (p<0,02) і цироз печінки – у (8,3±3,0) % (p<0,001). В цілому серед захворювань печінки переважав хронічний гепатит (54,8 %), але у вперше діагностованих та хронічно хворих досить часто спостерігався медикаментозний гепатит, який, на нашу думку, був зумовлений токсичною дією про-

титуберкульозних препаратів, передусім, рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду.

Ми порівняли дані біохімічних досліджень групи хворих з геморагічними ускладненнями і супутніми захворюваннями печінки (84 особи – основна група) з даними обстеження іншої групи хворих (51 особа – контрольна група) на туберкульоз легень з легеневиими геморагіями, але без супутніх захворювань печінки. Результати наведені у таблиці 3.

**Таблиця 3. Біохімічні показники хворих на туберкульоз легень з легеневиими геморагіями (M±m)**

Показник	Контрольна група (n=51)	Основна група (n=84)	P
Цукор, ммоль/л	4,29±0,22	3,87±0,17	>0,05
Сечовина, ммоль/л	5,47±0,26	5,65±0,15	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	80,48±2,14	81,89±1,04	>0,05
Загальний білок, г/л	72,10±0,65	64,12±0,81	<0,001
Білірубін, мкмоль/л	17,73±0,62	21,51±1,07	<0,01
АсАТ, ммоль/(год·л)	0,54±0,02	0,69±0,07	<0,05
АлАТ, ммоль/(год·л)	0,71±0,03	0,86±0,06	<0,01
Проба тимолова, од.	4,73±0,28	5,89±0,28	<0,01
Проба сулемова, мл сулеми	1,83±0,08	1,89±0,06	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,13±0,11	5,17±0,08	>0,05
Кальцій крові, ммоль/л	1,99±0,07	1,90±0,02	>0,05
Лужна фосфатаза, ммоль/(с·л)	1631,92± 32,49	2376±91,03	<0,001

Як бачимо з наведених у табл. 3 даних, середній рівень білірубину в групі з супутніми захворюваннями печінки перевищував норму і становив (21,51±1,07) мкмоль/л, а в групі без супутніх захворювань печінки – 17,73±0,62 мкмоль/л, (p<0,01). В групі з супутніми захворюваннями печінки рееструвалось підвищення активності АлАТ до (0,86±0,06) ммоль/(год·л), в групі порівняння – (0,71±0,03) ммоль/(год·л) (p<0,01). Рівень АсАТ у групі з супутніми захворюваннями печінки (0,69±0,07) ммоль/(год·л) був також вищим, ніж в групі порівняння (0,54±0,02) ммоль/(год·л) (p<0,05). Підвищення активності трансаміназ у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями, особливо з супутніми захворюваннями печінки свідчить про порушення цілісності гепатоцитів (від зміни проникності мембран до некрозу). Показники рівня кальцію в групі з супутніми захворюваннями печінки були дещо нижчими (1,90±0,02) ммоль/л, ніж в групі без супутніх захворювань печінки (1,99±0,07) ммоль/л (p>0,05). Рівень лужної фосфатази у хворих на туберкульоз легень з легеневиими геморагіями та супутніми захворюваннями печінки був суттєво підвищений до (2376±91,03) ммоль/(с·л) відносно групи порівняння (1631±32,49) ммоль/(с·л) (p<0,001). Такі зміни обумовлені явищами холестазу, можливо, на фоні використання протитуберкульозних препаратів, які мають гепатотоксичну дію. Відмічено збільшення показників тимолової проби в групі з супутніми захво-

руваннями печінки та легеневиими геморагіями її рівень становив (5,89±0,28) од, в групі порівняння – (4,73±0,28) од (p<0,01). Ці зміни свідчать про ураження паренхіми печінки. Рівень загального білка в основній групі хворих був зниженим (64,12±0,81) г/л, в контрольній – (72,10±0,65) г/л (p<0,001). Такі дані свідчать про гіпопротеїнемію у хворих на туберкульоз легень з легеневиими геморагіями та супутніми захворюваннями печінки. Отже, основними діагностичними синдромами порушення функціонального стану печінки у хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями є синдром цитолізу (підвищення активності трансаміназ), синдром холестазу (зростання активності лужної фосфатази, підвищення рівня білірубину) та синдром ураження паренхіми печінки (підвищення рівня тимолової проби).

**ВИСНОВКИ** Розвиток легеневиих геморагічних ускладнень суттєво підвищують супутні захворювання печінки, які діагностовані у (15,09±1,21) % хворих з геморагіями, порівняно з хворими без даних ускладнень (8,0±0,3) % (p<0,001). В групі хворих на туберкульоз з легеневиими кровохарканням і кровотечами супутні захворювання печінки констатовані у (12,7±1,3) %, зокрема хронічний гепатит – у (54,8±5,4) % осіб, дещо рідше медикаментозний гепатит – у (36,9±5,3) % (p<0,02) і цироз печінки – у (8,3±3,0) % (P<0,001). Основними діагностичними синдромами порушення функціонального стану печінки у

хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями є синдром цитолізу, холестази та ураження паренхіми печінки.

**Література**

1. Бабак О.Я. Современные подходы к диагностике и лечению неинфекционных хронических гепатитов // Мистецтво лікування. – 2003. – № 2. – С. 14-19.

2. Гречін С.О. Лікування хворих на туберкульоз легень з ураженням печінки // Лікарська справа – 1996. – № 3-4. – С. 127-130.  
 3. Гришук Л.А. Частота і структура порушень гепатобілярної системи у хворих на туберкульоз легень // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 55-57.  
 4. Подымова С.Д. Болезни печени. 3-е изд. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.  
 5. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis / Y.S. Huang, H.D. Chern, W.J. Su et al. // Hepatology. – 2003. – Vol.37, № 4. – P. 924-930.

**Оринчак М.А., Човганюк О.С., Артеменко Н.Р., Краснополський С.З.  
 ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ  
 СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЇ**

**Івано-Франківський державний медичний університет**

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЇ – Вивчено особливості ендотеліальної функції та ліпідного спектра у 74 хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом залежно від рівня інсуліну в крові в умовах глюкозотолерантного тесту. Доведено, що у хворих з метаболічним синдромом рівень інсуліну може бути в межах норми, з реактивною (постпрандіальною) та з спонтанною (базальною) гіперінсулінемією. Ступінь тяжкості ендотеліальної дисфункції та дисліпідемії нарастає залежно від типу гіперінсулінемії – від нормального рівня до спонтанної.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ – Изучены особенности эндотелиальной функции и липидного спектра у 74 больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом в зависимости от уровня инсулина в крови в условиях глюкозотолерантного теста. Доказано, что у больных с метаболическим синдромом уровень инсулина может быть в пределах нормы, с реактивной (постпрандиальной) и со спонтанной (базальной) гиперинсулинемией. Степень тяжести эндотелиальной дисфункции и дислипидемии нарастает в зависимости от типа гиперинсулинемии – от нормального уровня к спонтанной.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND BLOOD LIPID PROFILE AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON HYPERINSULINEMIA TYPE – The features of endothelial function and lipid spectrum were studied in 74 hypertensive patients with metabolic syndrome depending on the level of insulin in blood under conditions of glucose-tolerant test. It was proved that at patients with metabolic syndrome the level of insulin can be within the limits of norm, with reactive (postprandial) and spontaneous (basal) hyperinsulinemia. The severity degree of endothelial dysfunction and dyslipidemia grows depending on hyperinsulinemia type – from a normal level to spontaneous.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, інсулін, ліпіди, ендотеліальна дисфункція.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулин, липиды, эндотелиальная дисфункция.

**Key words:** arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin, lipids, endothelial dysfunction.

**ВСТУП** У світовій літературі широко обговорюється питання епідемії метаболічного синдрому (МС). На I міжнародному конгресі “Предіабет” і метаболічний синдром (2005) відмічалась тенденція до зростання поширеності МС. У США серед дорослих МС зареєстровано у 23 % населення. З віком у жінок темпи розвитку МС збільшуються [3]. Поширеність МС в світі складає 5-20 % причому серед хворих на АГ цей показник вищий [6].

Одним із проявів МС є інсулінорезистентність, яка запускає “порочне коло” симптомів ризику кардіоваскулярних ускладнень. Доведено тісний зв’язок між ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією – основними компонентами МС [4, 5].

Факторами ризику, які сприяють розвитку МС та атеросклерозу, вважаються порушення ліпідного обміну [1] та

функції ендотелію судин [2]. Ендотелій судин є основним “органом-мішенню” в умовах інсулінорезистентності. При цьому посилюється продукція ендотелієм вазоконстрикторів і знижується секреція вазодилататорів [5].

Мета роботи – оцінити стан ендотеліальної функції та ліпідного спектра крові залежно від типу гіперінсулінемії у хворих на АГ з МС.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням знаходилось 74 хворих (30 чоловіки, 44 жінки) на АГ II-III стадії, середній вік (57,04±9,84) року. Проводили оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) з паралельним визначенням рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ), ендотеліну-1 (Е-1), васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР) в сироватці крові імунферментним методом з використанням стандартних наборів. Вміст глюкози в крові визначали уніфікованим глюкозооксидантним методом. Стандартизований ОГТТ оцінювали згідно з критеріями ВООЗ (1999). Ліпідний спектр крові визначали ферментативним методом з використанням стандартних діагностичних наборів за допомогою фотоелектроколориметра. Вміст ХС ЛПНЩ та коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою Фридвалда [6]. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

За рівнем ІРІ хворі були розділені на 3 групи. В 1 групу включено 29 хворих із нормальним базальним та постпрандіальним рівнями ІРІ, в 2 групу – 27 хворих із нормальним базальним та підвищеним після ОГТТ рівнем ІРІ (реактивна гіперінсулінемія), в 3 групу – 18 хворих із підвищеним як базальним, так і після ОГТТ рівнями ІРІ (спонтанна гіперінсулінемія).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп’ютерної програми Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Аналіз показників вуглеводного обміну в умовах ОГТТ показав (табл. 1), що рівні глікемії натще та після ОГТТ достовірно не відрізнялись в усіх групах спостереження від показників в контролі.

Показник ІРІ в крові натще та після ОГТТ у хворих 1 групи у вихідному стані коливався в межах контролю (р>0,05).

У хворих 2 групи у вихідному стані рівень ІРІ натще коливався на верхній межі контролю, після проведеного ОГТТ виявився підвищеним до (51,38±4,99) мкОд/мл, що в 5 разів перевищувало показник в контролі (р<0,05).

В 3 групі у вихідному стані показник ІРІ натще перевищував в 3 рази рівень в контролі, після ОГТТ – в 3,5 раза (р<0,05) (р<0,05).

Аналізуючи показники ендотеліальної вазорегуляції (табл. 1), встановили різний ступінь вираженості ендотелі-

альної дисфункції залежно від рівня ІРІ в крові. Так, у хворих 1 групи показник Е-1 виявився в 3 рази вищим від показника в контролі ( $p < 0,05$ ); концентрація ВЕФР в крові – на 52,56 % ( $p > 0,05$ ).

У хворих 2 групи рівень циркулюючого Е-1 в крові виявився підвищеним ( $p < 0,05$ ). Рівень ВЕФР в крові вдвічі перевищував показник в контролі ( $p < 0,05$ ).

У хворих 3 групи виявили найвищий рівень Е-1 в крові порівняно із попередніми групами. Так, показник Е-1 перевищував в 8 разів рівень в контролі ( $p < 0,05$ ). Концентрація ВЕФР в крові виявилась в 3 рази вищою порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Підвищені рівні Е-1 та ВЕФР свідчать про більш виражену ендотеліальну дисфункцію у хворих із спонтанною гіперінсулінемією.

**Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну та ендотеліальної вазорегуляції у хворих на АГ з різними типами гіперінсулінемії**

Показник	Контроль (n=20)	1 група (n=29)	2 група (n=27)	3 група (n=18)
Глюкоза натще, ммоль/л	3,59±0,56	4,89±0,58	5,18±0,43	5,40±0,89
Глюкоза після ОГТТ, ммоль/л	–	5,64±0,47	5,99±0,52	6,44±0,89
ІРІ натще, мкОд/мл	12,16±2,16	7,67±1,29	10,13±2,57	30,89±3,78*
ІРІ після ОГТТ, мкОд/мл	–	14,72±2,67	51,38±4,99*	36,81±3,78*
Е-1, пг/мл	2,20±0,15	7,27±0,70*	13,69±1,23*	16,35±1,59*
ВЕФР, нг/мл	19,33±2,09	29,49±4,04	45,34±3,91*	52,34±7,03*

Примітки: n – кількість обстежених;

\* - достовірність різниці порівняно з контролем ( $p < 0,05$ );

\*\* - достовірність різниці порівняно з вихідним рівнем ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що інсулін бере участь в обміні ліпідів [1, 2]. Проведено аналіз ліпідного спектра крові залежно від рівня ІРІ в крові (табл. 2). Встановлено, що у хворих 1 групи концентрація загального ХС перевищувала на 27,38 % показник в контролі. Рівень ЛПВЩ виявився в 2 рази нижчим,

ЛПНЩ – на 44,08 % вищим, концентрація ТГ в 2 рази перевищувала показник в контролі ( $p < 0,05$ ), показник КА – майже в 3 рази перевищував показник в контролі ( $p < 0,05$ ). Отже, при нормальному ІРІ характерною є дисліпідемія з гіпертригліцеридемією – важливим компонентом МС.

**Таблиця 2. Показники ліпідного спектра крові у хворих на АГ з різними типами гіперінсулінемії**

Показник	Контроль (n=20)	1 група (n=29)	2 група (n=27)	3 група (n=18)
ХС, ммоль/л	4,09±0,76	5,21±0,35	5,80±0,43	6,20±0,62*
ЛПВЩ, ммоль/л	2,11±0,16	1,18±0,19*	0,94±0,03*	0,92±0,02*
ЛПНЩ, ммоль/л	1,77±0,28	3,64±0,43*	4,22±0,56*	4,78±0,62*
ТГ, ммоль/л	0,97±0,029	1,94±0,32	2,61±0,42*	3,38±0,62*
КА	0,94±0,028	3,54±0,85*	4,69±1,23*	5,98±1,81*

Примітка: позначки ті ж, що і в таблиці 1.

У хворих 2 групи відмітили збільшення загального ХС на 29,48 % ( $p < 0,05$ ), показники ЛПНЩ перевищували майже в 3 рази ( $p < 0,05$ ), ТР – в 2 рази ( $p < 0,05$ ), КА – на 39,36 % ( $p < 0,05$ ) рівні в контролі. Рівень ЛПВЩ виявився зниженим на 55,45 % від показника в контролі ( $p < 0,05$ ).

У хворих 3 групи спонтанна гіперінсулінемія супроводилась достовірним підвищенням всіх показників ліпидограми, окрім ЛПВЩ, які знижувались. Причому рівні загального ХС, ЛПНЩ, ТГ та КА були найвищими, а рівень ЛПВЩ – найнижчим порівняно з попередніми групами. Так, показник загального ХС перевищував на 34,03 % показник в контролі, на 16,03 % – показник в 1 групі та на 6,45 % – показник в 2 групі ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛПНЩ був відповідно вищим в 2 рази; на 31,32 % та на 13,27 % ( $p < 0,05$ ); рівень ТГ – відповідно в 3 рази; в 1,5 рази та на 27,05 % ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛПВЩ був нижчим відповідно на 56,39 %; на 22,03 %; на 3,13 % ( $p < 0,05$ ). Отже, для хворих на АГ із спонтанною гіпе-

рінсулінемією характерною є дисліпідемія з найбільш вираженою гіперхолестеринемією за рахунок підвищення рівня ЛПНЩ, з гіпертригліцеридемією та підвищеними КА.

Перспективним є вивчення динаміки показників SCORE у хворих на АГ залежно від типу гіперінсулінемії.

**ВИСНОВКИ** 1. У хворих на АГ з МС рівень інсуліну в крові може бути в межах норми натще та після ОГТТ, з нормальним натще та збільшеним після ОГТТ – реактивна (постпрандіальна) та із збільшеним натще і після ОГТТ – спонтанна (базальна) гіперінсулінемія.

2. У хворих на АГ з МС ступінь тяжкості ендотеліальної дисфункції та дисліпідемії наростає залежно від типу гіперінсулінемії – від нормального рівня до спонтанної.

**Література**

1. Лутай М.И. К вопросу о клинической классификации дислипидемий // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 4. – С. 9-16.

2. Пархоменко А.Н., Свищенко Е.П., Лутай М.И. Будут ли меняться традиционные взгляды в лечении артериальной гипертензии? // Здоров'я України. – 2005. – № 19 (128). – С.19-21.
3. Grepaldi G. Origin and development of the metabolic syndrome. Program and abstracts of the 1<sup>st</sup> International Congress on "Prediabet" and the Metabolic Syndrome; April 13-16, 2005; Berlin, Germany.
4. Reaven G.M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia role

- in hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease // Amer. Heart J. – 1991. – P. 1283-1288.
5. Salomonsson L., Svensson L., Pettersson S. et al. Oxidised LDL decreases VEGF-1 expression in human monocyte-derived macrophages // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 169. – P. 259-267.
  6. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – Vol. 30. – P. 782-787.

**Швед М.І., Пасечко Н.В., Мартинюк Л.П., Наумова Л.В., Сидоренко О.Л., Геряк С.М., Крикун С.С.  
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ  $\beta$ 1-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ У КОМПЛЕКСНОМУ  
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ З СУПУТНЬОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕКТИВНИХ  $\beta$ 1-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ З СУПУТНЬОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ** – Метою дослідження було вивчення ефективності використання  $\beta$ 1-адреноблокатора III покоління небівололу у комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб з супутньою легеневою патологією. Проведені дослідження показали, що небівололу зумовлював нормалізацію ЧСС у всіх досліджуваних групах вже через 7-10 днів від початку лікування, а АТ досягав рекомендованих показників через 4 тижні. Посилення бронхообструктивного синдрому не відмічено в жодного з досліджуваних пацієнтів.

**ЕФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ  $\beta$ 1-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ** – Целью исследования было изучение эффективности использования  $\beta$ 1-адреноблокатора III поколения небиволлола в комплексной терапии больных диффузным токсическим зобом с сопутствующей легочной патологией. Проведенные исследования показали, что небиволлол способствует нормализации ЧСС у всех исследуемых групп уже через 7-10 дней от начала лечения, а АД достигает рекомендованных показателей уже через 4 недели. Усиление бронхообструктивного синдрома не отмечено ни у кого из исследуемых пациентов.

**EFFICACY OF SELECTIVE  $\beta$ 1-ADRENOBLOCKERS USAGE FOR COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER AND CONTAMINANT PULMONARY PATHOLOGY** – The aim of the research was to study efficacy of usage  $\beta$ 1-adrenoblocker of the 3rd generation Nebivolol for complex treatment of patients with diffuse toxic goiter and contaminant pulmonary pathology. The investigation results showed that Nebivolol caused normalization of the heart rate in 7-10 days of treatment, blood pressure achieved recommended levels in 4 weeks.  $\beta$ 1-adrenoblocker Nebivolol had no influence on bronchoobstructive syndrome of patients.

**Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, бронхообструктивний синдром, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, лікування, небіволол.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, бронхообструктивный синдром, артериальное давление, частота сердечных сокращений, лечение, небиволлол.

**Key words:** diffuse toxic goiter, bronchoobstructive syndrome, blood pressure, heart rate, treatment, nebivolol.

**ВСТУП** Найбільш частими клінічними проявами дифузного токсичного зоба є зміни з боку органів кровообігу [1]. Токсичний вплив тиреоїдних гормонів на серце зумовлює формування "тиреотоксичного серця" з поступовим розвитком дистрофічних змін в ньому, гіпертрофії, кардіосклерозу, серцевої недостатності. Найбільш характерними проявами є рефрактерна до терапії синусова тахікардія, екстрасистолія, пароксизмальна чи постійна миготлива аритмія, розвиток артеріальної гіпертензії.

Пошук лікарського препарату для лікування даних клінічних симптомів ускладнюється тим, що неселективні  $\beta$ -адреноблокатори, які зменшують частоту серцевих скорочень (ЧСС) і артеріальний тиск, можуть провокувати або посилювати бронхообструкцію. Тому для клінічної практики потрібний лікарський препарат, який має властивості селективної  $\beta$ 1-адреноблокади, суттєво не впливає на ме-

таболізм вуглеводів. Пуринів, а також не має внутрішньої симпатоміметичної активності.

До таких препаратів належить небіволол (торгова назва Небілет, фірма "Berlin-Chemie", Німеччина) – суперселективний бета-адреноблокатор III покоління, який має прямий судиннорозширюючий ефект через активацію ендотеліальної системи оксиду азоту (NO) [4].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В експерименті на ізольованих серцево-легеневих препаратах було встановлено значно вищу селективність небівололу до  $\beta$ 1-рецепторів [5] порівняно з іншими  $\beta$ -блокаторами. Так, на препаратах трахеї та ізольованого правого передсердя морських свинок показано, що співвідношення блокади  $\beta$ 1/ $\beta$ 2 рецепторів у небівололу становить приблизно 288, тоді як у біспрололу це співвідношення складає 26 [7], у метопрололу – 25, в атенололу – 15, у целіпрололу – 4,8, у пропранололу – 1,9. У досліджах на гіпертензивних щурах було показано, що інтраперитонеальне введення небівололу зумовило зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску, тоді як у інших  $\beta$ -адреноблокаторів (пропранолол, атенолол) таких властивостей не виявлено [8], що, на думку авторів, свідчить про додаткові властивості небівололу (крім  $\beta$ 1-блокуючих властивостей).

В інших дослідженнях було показано, що небіволол індукує ендотеліязалежну релаксацію коронарних артерій [9], що пов'язують з дією NO. В лабораторних досліджах на щурах і кроликах небіволол здійснював захисний вплив на міоцити, пошкоджені Signlet oxugen [2], при цьому концентрація препарату була нижчою, ніж інших  $\beta$ -адреноблокаторів.

Дія небівололу на  $\beta$ 1-рецептори вивчалася при визначенні динаміки ЧСС у здорових осіб, у яких тахікардія була викликана субмаксимальним велоергометричним навантаженням [6, 11, 14]; при цьому досліджуваний препарат мав чіткий дозозалежний ефект. Максимальний вплив на ЧСС спостерігався через 2-4 години після прийому препарату, дія зберігалася 48 годин. Слід зазначити, що антигіпертензивний ефект небівололу досягався при низькому ступені  $\beta$ -блокади.

Висока селективність  $\beta$ -адреноблокади небівололом доведена також шляхом вивчення в  $\beta$ -блокади інших органів і систем. Наприклад, тремор пальця, який викликаний ізопреналіном (через активацію  $\beta$ 2-рецепторів), був усунений при вживанні 5 мг небівололу, тоді як для досягнення подібного ефекту потрібно 50 мг атенололу чи 40 мг пропранололу [4]. Ця властивість небівололу набуває особливого значення у хворих з дифузним токсичним зобом, в яких тремор кінцівок або всього тіла зустрічається у 92 % випадків [1].

Численними дослідженнями встановлено, що клінічне використання небівололу було високоєфективним при різних серцево-судинних захворюваннях. В 65 досліджен-

нях, які охопили 2874 пацієнти з клінічно значимими серцево-судинними захворюваннями, що отримували небіволол, було показано його безсумнівну ефективність в середньому по групі в 70 % хворих [10]. При вивченні 5 різних доз препарату (з 0,5 до 10мг) була виявлена його дозозалежна ефективність, при цьому найкращий антигіпертивний ефект отримано при використанні дози 5 мг (1 таблетка в день). При моніторингу відмічено відсутність негативного впливу небівололу на добові коливання АТ. Препарат однаково ефективний у осіб молодого та похилого віку [10].

У наукових працях показано, що небіволол, зменшуючи потребу міокарда в кисні, знижує ЧСС та АТ (особливо систолічний) [10, 12], а зменшуючи ЧСС, супроводжується збільшенням ударного викиду [3, 12]. Небіволол має виражені антиаритмічні властивості і підвищує поріг фібриляції шлуночків, за рахунок чого зменшує частоту аритмій на 37 %, фібриляції шлуночків на 60 %, шлуночкових аритмій на 52 %.

Крім того, небіволол має унікальну властивість індукувати в ендотелії судин синтез NO, який є найбільш потужним із усіх ендогенних вазодилаторів, він регулює артеріальний тиск, периферичний опір і перерозподіл кровотоку. Слід зауважити, що в судинах малого калібру синтезується менше NO, ніж у судинах великого діаметру. NO гальмує клітинну проліферацію і тому має антисклеротичну дію. Окрім цього, NO сповільнює адгезію і агрегацію тромбоцитів, тому можна говорити про його антитромботичну дію [2, 9].

Отже, підсумовуючи дані літератури, можна сказати, що небіволол як β-адреноблокатор III покоління є перспективним препаратом завдяки його своєрідній, унікальній подвійній дії і може застосовуватися у хворих з кардіальною (артеріальна гіпертензія, ІХС, серцева недостатність) та ендокринною (токсичний зоб) патологією.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Нами було проведено обстеження 21 хворого на ДТЗ і тиреотоксикоз середнього ступеня важкості з супутньою бронхолегеневою патологією (хронічними обструктивними захворюваннями легень), які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні впродовж останніх 5 років. Всі пацієнти отримували загальноприйнятту терапію і були розділені на дві групи. До першої групи увійшло 10 хворих, які отримували також небіволол у дозі 5 мг на добу. Групу порівняння склали хворі, яким в якості β-адреноблокатора було призначено метопролол (або пропранолол) в середньотерапевтичній дозі. Групи хворих були зіставними за віком, статтю та клінічними проявами (ЧСС становила 110-120 ударів за хвилину, систолічний артеріальний тиск 160-180 мм рт.ст.). Клінічне обстеження хворих проводили через 1, 2, 4, 8 тижнів.

Проведені дослідження показали, що зменшення ЧСС та її нормалізація розвивалася більш швидко і досягала рекомендованих показників в першій із досліджуваних груп (табл.1).

Зменшення і зникнення тремору пальців рук спостерігалось одночасно із зменшенням ЧСС, тобто у хворих, які отримували небіволол (небілет) швидше.

**Таблиця 1. Динаміка змін ЧСС у хворих на тлі лікування небілетом**

Терміни клінічних спостережень	Частота серцевих скорочень (ударів за 1 хвилину)	
	1-а група	2-а група
Вихідний показник	118,4±2,2	116,3±2,6
Через 1 тиждень	92,8±2,1	105,2±2,1
Через 2 тижні	72,6±1,2	92,2±1,5
Через 4 тижні	70,8±0,9	69,8±0,7
Через 8 тижнів	71,7±0,7	74,2±0,8

Антигіпертензивний ефект небівололу (небілету) розвивався дещо повільніше, через один тиждень артеріальний тиск не досягав рекомендованих показників, а через два тижні - спостерігалось зниження АТ. Рекомендованих по-

казників АТ було досягнуто через 4 тижні (табл. 2). Включення в комплексну терапію метопрололу або пропранололу дозволило знизити тиск крові лише через 4 тижні, а нормалізувати через 8 тижнів.

**Таблиця 2. Динаміка змін артеріального тиску у хворих на тлі лікування небівололом (небілетом)**

Терміни клінічних спостережень	Артеріальний тиск (мм рт.ст.)			
	1-а група		3-я група	
	систол.	діастол.	систол.	діастол.
Вихідний показник	174,2±4,8	84,1±0,9	178,2±2,1	86,4±1,3
Через 1 тиждень	145,1±2,1	78,1±0,6	152,7±3,9	84,6±1,4
Через 2 тижні	135,7±1,8	72,2±0,4	140,9±3,2	79,4±0,9
Через 4 тижні	130,1±0,6	70,4±0,4	135,8±2,1	74,1±0,8
Через 8 тижнів	130,4±0,8	71,2±0,6	130,6±1,2	72,1±0,9

У жодного з досліджуваних пацієнтів, які отримували небіволол, не відмічено появи або посилення ознак бронхолегеневої обструкції.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, небіволол (небілет) на сьогодні є одним з найбільш ефективних β-адреноблокаторів для комплексного лікування хворих з дифузним токсичним зобом, з синусовою тахікардією, м'якою артеріальною гіпертензією та супутньою легеневою патологією.

**Література**

1. Ендокринологія / За ред. П.М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2003. – 507 с.
2. Bowman A.J. et al. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol // Br. J. Clin. Pharm. – 1994. – V. 38. P. 199-204.
3. Kaihianen P.M. et al. Nebivolol in the treatment of essential hypertension (a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study) // JRF Clinical Research Report on NEB-USA-4 May 1992.
4. Moncada S., Higgs E.A. The L-arginine – nitric oxide pathway // N. Engl. J. Med. – 1993. – V. 329, N 27. – P. 2002-2012.

5. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – V. 43. P. 109-142.

6. Oldenbroek C. et al. The effect of Nebivolol (0,5-1;2,5; 5 and 10mg ) in the treatment of essential hypertension. A double-blind, randomized comparison with placebo in an internation dosefinding trial // *JRF Clinical Research Report on NEB-INT-1*. August 1994.

7. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relation of patients with hypertension // *Circulation.* – 1993. V. 87. – P. 1468-1474.

8. Panza J.A., Casino P.R., Badar D.M. Quyyumi A.A. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-vascular relation in normal subjects and in patients with essential hypertension // *Circulation.* – 1993. – V. 87. P. 1475-1481.

9. Ritter, J.M. To investigate the mechanism of the vasodilator effect of nebivolol on forearm blood flow in healthy volunteers; final report // *JRF*

*Clinical Research Report on NEN-GBR-28.* – August 1994.

10. Schelling A. et al. Nebivolol versus Enalapril in the treatment of essential hypertension. Multicenter International Nebivolol trail // *JRF Clinical Research Report on NEB-INT-3.* – May 1994.

11. Stoleru L. et al. Effects of d-Nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with d-1-Nebivolol and Atenolol. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – 22. – P. 183-190.

12. Van Bortel L., Van Nueten L. Nebivolol in the treatment of essential hypertension. A multicenter double-blind, cross-over and double-blind trial with an open long term follow-up // *JRF Clinical Research Report on NEB-NED-12/8.* – April 1994.

13. Van Nueten L. et al. Overview of therapeutic and safety of Nebivolol in the treatment of hypertension // *JRF Clinical Research Report on R 67555.* – December 1994.

14. Wisenbaugh T. et al. Long term (3 months) effects of a new  $\beta$ -blocker (Nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – 21. – P. 1094-1100.

Лебець І.С.<sup>1</sup>, Лятяго Г.В.<sup>2</sup>

## ОЦІНКА ТИПІВ СТАВЛЕННЯ ДО ХВОРОБИ ТА АКЦЕНТУАЦІЙ ХАРАКТЕРУ У ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

<sup>1</sup> Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України,

<sup>2</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

ОЦІНКА ТИПІВ ВІДНОШЕННЯ ДО ХВОРОБИ ТА АКЦЕНТУАЦІЙ ХАРАКТЕРУ У ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ – У 50 підлітків, які хворі на остеоартроз, вивчено типи ставлення до хвороби та акцентуацій характеру. Встановлено зв'язок між інтенсивністю больового синдрому та типом сприйняття захворювання, ступенем проявів рис акцентуацій характеру. Виявлено, що як у дівчат, так і у хлопців з більш вираженим больовим синдромом переважали сенситивний тип реагування на хворобу та епілептоїдний тип акцентуації характеру. У дівчат цієї групи рееструвався також лабільний, а у хлопців – шизоїдний тип акцентуації. Реакції на хворобу “адаптивного блоку” та лабільний тип акцентуації характеру частіше відмічались у пацієнтів з помірними артралгіями. У значній кількості хворих спостерігалися “змішані типи” як відносно хвороби, так і акцентуацій характеру. Отримані дані повинні враховуватися при психосоціальної реабілітації таких пацієнтів.

ОЦЕНКА ТИПОВ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ И АКЦЕНТУАЦИЙ ХАРАКТЕРА У ПОДРОСТКОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ – У 50 подростков с остеоартрозом изучены типы отношения к болезни и акцентуаций характера. Установлена связь между интенсивностью болевого синдрома и типом восприятия заболевания, степенью проявления черт акцентуаций характера. Выявлено, что как у девочек, так и у мальчиков с более выраженным болевым синдромом преобладали сенситивный тип реагирования на болезнь и эпилептоидный тип акцентуации характера. У девочек этой группы также регистрировался лабильный, а у мальчиков – шизоидный типы акцентуаций. Реакции на болезнь “адаптивного блока” и лабильный тип акцентуаций характера более часто наблюдались у пациентов с умеренными артралгиями. У значительного количества больных отмечались “смешанные типы” как в отношении к болезни, так и акцентуаций характера. Полученные данные необходимо учитывать при психосоциальной реабилитации таких больных.

ESTIMATING OF TYPES OF ATTITUDE TO THE DISEASE AND THE CHARACTER ACCENTUATION IN ADOLESCENTS WITH OSTEOARTHRISIS – There have been studied types of attitude to the disease and accentuation of character in 50 adolescents with osteoarthritis. Certain correlation between the intensity of algic syndrome and the type of disease estimation, as well as the degree of character accentuating features being manifested, has been established in the study. It has been revealed that in the girls as well as in the boys with a more pronounced algic syndrome there prevailed the sensitive type of reacting to the disease and the epileptoid type of the character accentuation. In the girls of that group there has been registered the labile type, and in the boys the schizoid type of accentuation. The “adaptable block” reaction and the labile type of character accentuation were observed more often in patients with moderate arthralgias. In a significant number of the patients there have been registered “mixed types” both as regards the disease estimation and the character accentuation. The data obtained should be taken into consideration in psychological and social rehabilitation of such patients.

**Ключові слова:** остеоартроз, підлітки, психологічні дослідження, тип ставлення до хвороби, акцентуації характеру.

**Ключевые слова:** остеоартроз, подростки, психологические исследования, тип отношения к болезни, акцентуации характера.

**Key words:** osteoarthritis, adolescents, psychological investigation, types of attitude to the disease, accentuation of character.

**ВСТУП** Остеоартроз (ОА) – захворювання суглобів, в основі якого лежать процеси порушення метаболізму гіалінового хряща та поступове його руйнування з розвитком дегенеративних і запальних змін в прилеглих тканинах. За даними сучасної статистики, ОА займає перше місце серед ревматичних захворювань (РЗ) і найчастіше призводить до розвитку непрацездатності й інвалідності. Вважається, що ОА виникає переважно в похилому віці, однак в останній час відмічається тенденція до його розвитку у молодих. За даними деяких авторів, дегенерація суглобового хряща, яка в повному обсязі формується у дорослих і супроводжується стійким больовим синдромом, є продовженням патологічного процесу, що може починатися у підлітковому віці [3]. Розвиток ОА у підлітків може призвести до виключення їх в подальшому із трудового процесу, бо неухильний розвиток науково-технічного прогресу вимагає не тільки постійного удосконалення особистістю своїх професійних можливостей, але й достатнього рівня соматичного здоров'я і психологічної збалансованості.

Відомо, що суб'єктивна оцінка тяжкості захворювання пацієнтом пов'язана з особливостями його характеру. Хвороба у підлітків може закласти умови для появи крайніх варіантів “норми” характеру – акцентуацій (АХ), які в подальшому впливають на рівень сприйняття патологічного процесу. Поряд з цим починають формуватися й типи особистісного реагування на захворювання, що вже безпосередньо вказують на те, як підліток ставиться до своєї проблеми. Разом перебіг хвороби та її психологічне сприйняття формують складний комплекс, який визначає подальший розвиток як самого захворювання, так і місце пацієнта у суспільстві.

У наш час, в зв'язку з інтенсивним розвитком психології та медицини, все більше уваги приділяється психологічним проблемам хворого, які з'являються на тлі розвитку тієї чи іншої патології. Безліч “соматичних” захворювань називають “психосоматичними”, бо в процес їх розвитку залучається й психічна сфера людини. Так, до них відно-

сять ревматоїдний артрит, гіпертонічну та виразкову хвороби тощо. При лікуванні таких пацієнтів орієнтуються не тільки на клінічні прояви, але й на те, як вони оцінюють симптоми та їх динаміку на тлі лікування. Тому в наш час реабілітаційні програми включають вже і психотерапевтичну корекцію щодо невирішених раніше питань. Проблема ОА набуває все більшого значення. Це пов'язано не тільки з медичними, але й з економічними, соціальними факторами. Особливе значення це має у підлітковому віці, коли важливо своєчасно сформулювати адекватне ставлення пацієнта до своєї хвороби та допомогти йому почувати себе повноцінним членом суспільства. Питання, які розглядаються в даній роботі, до нашого часу не вивчалися.

Мета даного дослідження – дати характеристику типів ставлення до своєї хвороби та акцентуації характеру у підлітків, хворих на ОА.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 50 підлітків 14-18 років, хворих на ОА, на тлі гіпермобільного синдрому. Діагноз ОА встановлювався із урахуванням сучасної Міжнародної класифікації РЗ та критеріїв, розроблених співробітниками Інституту ревматології СРСР. За оцінкою клінічних проявів – усі підлітки мали больовий синдром у суглобах. Рентгенологічні прояви ОА відповідали I-II ступеню за класифікацією Kellgren.

Виділено 2 групи пацієнтів: до першої увійшли дівчата та хлопці з помірним больовим синдромом, до другої – дівчата та хлопці зі стійкими і вираженими артралгіями у суглобах.

Експериментально-психологічне дослідження включало встановлення типів ставлення до хвороби (ТВХ) за допомогою "Типа отношения к болезни" [2]. Для виявлення типів акцентуації характеру використовувався "Патохарактерологический диагностический опросник для подростков" (ПДО) [1].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У підлітків, які були під спостереженнями, переважно зустрічались "чисті" типи особистісного реагування на хворобу (72,0 %). Переважали ТВХ "адаптивного" блоку, а саме ергопатичний (22,0 %), анозогнозичний (14,0 %), гармонійний (12,0 %) та сенситивний тип з "інтрапсихічного" блоку, який визначався у 24,0 % хворих. "Змішані" типи встановлено у 28,0 % випадків. Серед них найбільш частим було сполучення ергопатичного та анозогнозичного (14,0 %) типів.

При аналізі ТВХ за статтю з'ясувалось, що у дівчат, які не мали виражених артралгій (перша група), серед "чистих" типів (85,8 %) частіше визначався ергопатичний тип (42,9 %), головною рисою якого є серйозне ставлення до обстеження і лікування. Інші типи, а саме сенситивний, анозогнозичний та гармонійний зустрічались значно рідше (14,3 %). "Змішані" типи (14,3 %) були представлені комбінацією анозогнозичного та ергопатичного типів. У дівчат другої групи "чисті" ТВХ реєструвалися у 73,9 %, серед яких переважав сенситивний тип (30,4 %). Частота ергопатичного типу в цій групі була нижчою, ніж у першій групі у 2,5 раза, а гармонійного та анозогнозичного типів – однаковою. У другій групі число хворих із "змішаними" типами збільшувалося в 2 рази (26,1 %) і виявилися комбінації ознак типів не тільки анозогнозичного та ергопатичного (17,4 %), а й іпохондричного з тривожним та егоцентричним (4,4 %).

У хлопців першої групи із числа "чистих" ТВХ (60,0 %), як і у дівчат, часто визначався ергопатичний тип (20,0 %). Анозогнозичний тип, основною рисою якого є відкидання думки про хворобу та її наслідки, встановлено у 30,0 % осіб. У 10,0 % хворих зустрічався гармонійний тип. "Змішані" типи проявлялися сполученням ергопатичного та анозогнозичного типів (20,0 %), сенситивного з егоцент-

ричним й апатичним типами (10,0 %). У хлопців другої групи, порівняно з хлопцями першої групи, найчастіше серед "чистих" типів реєструвався сенситивний тип реагування на хворобу (40,0 %,  $p < 0,001$ ), а частота типів "адаптивного" блоку була в 2 рази меншою. Відсоток "змішаних" типів у хлопців другої групи був також досить високим (30,0 %). Вони являли собою комбінації проявів іпохондричного та меланхолічного; неврастенічного та дисфорічного; сенситивного та егоцентричного ТВХ.

Вивчення розподілу типів акцентуації характеру показало, що їх формування мало особливості у хворих різної статі та зв'язок із ступенем вираженості клінічних проявів. 92,0 % хворих мали різні типи акцентуації характеру. У більшості дівчат першої групи виявлено лабільний тип (57,1 %), рідко – астеноневротичний, психастенічний та епілептоїдний типи (14,3 %). "Змішані" акцентуації характеру в цій групі не визначалися. У дівчат другої групи "чисті" акцентуації склали 47,8 %. Серед них переважали лабільний та епілептоїдний типи (13,1 %), хоча порівняно з дівчатами першої групи лабільний тип зустрічався значно рідше ( $p < 0,001$ ), а "змішані" типи – частіше ( $p < 0,001$ ). Виявлялися комбінації ознак істеричного й лабільного (13,1 %) та нестійкого (8,7 %) типів. Мали місце й інші комбінації, але вони були поодинокі (4,3 %).

У хлопців першої групи "чисті" (50,0 %) й "змішані" (50,0 %) акцентуації характеру за частотою розподілилися порівну. Серед "чистих" акцентуацій переважав лабільний тип (20,0 %). "Змішані" акцентуації характеру включали комбінації рис істеричного і шизоїдного, лабільного і нестійкого, психастенічного і шизоїдного типів. У юнаків з вираженою симптоматикою ОА, порівняно з хлопцями першої групи частіше реєструвалися шизоїдний та епілептоїдний типи ( $p < 0,001$ ). "Змішані" типи (50,0 %) були представлені у вигляді комбінацій ознак лабільного з істеричним, шизоїдного з істеричним та психастенічним типами акцентуації характеру.

**ВИСНОВКИ** Проведений аналіз свідчив про те, що у підлітків, хворих на ОА, з помірними артралгіями більш часто виявляються ТВХ, що входять до "адаптивного" блоку реагування на своє захворювання (гармонійний, ергопатичний та анозогнозичний). У разі посилення клінічних проявів ОА у пацієнта з'являються ознаки замкненості у собі, хвилювання щодо того, як поставляться до нього його рідні та знайомі (сенситивний тип). У подальшому це може сприяти розвитку депресивних станів. Встановлено, що при менш вираженій симптоматичі ОА самопочуття підлітків у більшості випадків залежить від настрою. При стійких та більш інтенсивних артралгіях з'являються ознаки тужливого настрою, агресивності, замкнутості у собі, що провокує у хворих небажання лікуватися, труднощі у встановленні з ними контакту. Результати проведеного нам дослідження вказують на необхідність продовження розробки проблеми психологічних аспектів ОА у підлітків для вирішення, перш за все, питань психологічної корекції таких хворих. Перспективним є уточнення у цього контингенту зв'язку формування типів ставлення до хвороби та акцентуації характеру з особливостями у функціонуванні вегетативної нервової системи.

#### Література

1. Иванов Н.Я., Личко А.Е. Патохарактерологический диагностический опросник для подростков. – Санкт-Петербург, 1992. – 36 с.
2. Вассерман Л.И., Вукс А.Я., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни: Метод рекомендации. – Л., – 1987. – 21 с.
3. Лебець І.С., Костюріна Н.О., Матвієнко О.В., Летяго Г.В. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2004. – Вип.9. – № 639. – С. 60-63.

Сміян С.І., Грималюк Н.В., Задорожна Л.В., Зарудна О.І.,  
Легка Л.Л., Маховська О.С., Слаба У.С.

**ДИНАМІКА АРТРАЛГІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ  
МАКСИГЕЗИКА**

**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського**

ДИНАМІКА АРТРАЛГІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ МАКСИГЕЗИКА – Препарати максигезик та диклофенак мають однакову знеболювальну та протизапальну дію у пацієнтів з первинним остеоартрозом. Однак при застосуванні максигезику позитивний ефект лікування досягається уже на третю добу, що обумовлено потенційною активністю його складників, на відміну від диклофенаку, лікувальна дія якого спостерігається на 5 – 7 добу.

ДИНАМІКА АРТРАЛГІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ НА ФОНЕ ЛЕЧЕННЯ МАКСИГЕЗИКОМ – Препарати максигезик і диклофенак мають однаковий обезболиваючий і противовоспалительний ефект у больових с первинним остеоартрозом. Однак при використанні максигезика позитивний ефект лікування досягається уже на третій день, що обумовлено потенційною активністю його складових, в порівнянні з диклофенаком, лікувальна дія якого спостерігається на 5 – 7 днів.

DYNAMICS OF ARTHRALGIC SYNDROME IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS USING MAXIGESIC – Both drugs maxigesic and diclofenak have the same analgetic and antiinflammatory activity in patients with primary osteoarthritis. Although, while using maxigesic the positive effect is achieved on the third day, what is based on the combined activity of its components, in contrast to diclofenak, because its medical action is observed on the 5 – 7<sup>th</sup> day.

**Ключові слова:** первинний остеоартроз, максигезик, диклофенак, ефективність лікування.

**Ключевые слова:** первичный остеоартроз, максигезик, диклофенак, эффективность лечения.

**Key words:** primary osteoarthritis, maxigesic, diclofenak, efficacy of the treatment.

**ВСТУП** Поширеність дегенеративних захворювань суглобів є надзвичайно великою. Біля 2/3 пацієнтів, які звертаються до лікаря з артралгічним синдромом, страждають на первинний остеоартроз, що в цілому складає 70 %. Дана недуга зустрічається у 40 % людей похилого і старечого віку, причому 80 % таких хворих мають обмеження рухової активності, більшість не можуть виконувати звичайне навантаження.

У патогенезі первинного остеоартрозу (ПОА) провідна роль належить реактивному запаленню, що є основним елементом прогресування захворювання. Деструкція хряща, одночасно із хронічним запаленням, призводить до формування стійкого артралгічного синдрому, який значно погіршує емоційний фон хворих, а також обмежує фізичну активність. Приєднання реактивного синовіту у хворих на ПОА потребує комбінації знеболювальних препаратів з нестероїдними протизапальними. За рекомендаціями, препаратом першого ряду за умов ОА є парацетамол [1, 2], при неефективності якого застосовують НПЗП. Але в клінічній практиці існують багато випадків, коли у хворих на тлі загострення ОА спостерігається реактивний синовіт, що, в свою чергу, не завжди відповідає на лікування монотерапією тим чи іншим засобом і вимагає застосування як знеболювальних, так й НПЗП. Відомо також, що як альтернативу традиційним протизапальним препаратам на сьогодні використовують протеолітичні ферменти, які не належать до засобів прямої протизапальної дії. Але вступаючи в ролі каталізатора біохімічних процесів, що прискорюють біохімічні реакції в ділянці запалення, вони забезпечують надійне інгібування запалення через свою виражену фібринолітичну дію. Це відбувається в процесі гідролітичного розщеплення пептидних зв'язків і реалізується у вигляді розчинення мікротромбів і фібринових агрегатів в пошкодженій ділянці, поліпшенні кровопостачання, оксигенації і відновленні клітин тканин, що, в свою чергу, призводить до зменшення набряку і болю.

Тому метою дослідження було оцінити ефективність комплексного препарату максигезик, який є комбінованим фармакологічним засобом, що містить в собі знеболювальні, нестероїдні протизапальні речовини і протеолітичний фермент (парацетамол 500 мг, диклофенак калію 50 мг і сератіопептидаза 15 мг) у хворих на ОА з проявами реактивного синовіту.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстеження і лікування пацієнтів проводили в умовах ревматологічного відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні та на амбулаторному прийомі. У дослідженні взяли участь 20 хворих на верифікований за стандартами діагностики ревматологічних захворювань ПОА, що отримували диклофенак натрію в дозі 150 мг на добу (I група) та 30 пацієнтів, які в якості симптомомодифікуючої терапії отримували міагельзик по 1 таблетці тричі на добу (II група). Як базову терапію всі хворі отримували комбіновані препарати, що містять хондроїтинсульфат і глюкозамін, а також комплекс фізіотерапевтичних процедур і ЛФК.

Інтенсивність артралгічного синдрому аналізували за больовим індексом (ВАШ, мм), ранковою скутістю (мм, запальним індексом (бали), обмеження рухомості суглобів (ВАШ, см), числом припухлих (ЧПС) і болючих суглобів (ЧБС). Причому оцінка даних параметрів проводилась і лікарем, і пацієнтом на початку дослідження, на 3, 5, 10 і 14 день. Брало до уваги ефективність лікування за критеріями: добра, задовільна, погана, без ефекту за опитуванням пацієнтів і лікуючих лікарів.

Критеріями виключення вважали наявність у пацієнтів тяжких захворювань печінки, нирок, серцево-судинної системи, виразкової хвороби та хронічного гастродуоденіту в фазі загострення.

Серед пацієнтів переважали жінки, середній вік становив (56,2±2,3) року. Тривалість захворювання була від 3 до 10 років, у більшості пацієнтів була діагностована II рентгенологічна стадія з функціональною недостатністю суглобів II ступеня і з ураженням колінних і кульшових суглобів. Клінічні ознаки синовіту діагностовані у 49 % хворих.

При об'єктивному обстеженні вираженість больового синдрому за ВАШ коливалася в межах 40-100 мм, у 91% пацієнтів спостерігали обмеження рухової активності.

До лікування групи не відрізнялися за вираженістю больового синдрому та клініко-рентгенологічними ознаками захворювання.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Всі пацієнти, що брали участь у дослідженні, закінчили курс лікування через 14 днів. За аналізом скарг хворих встановлено (табл. 1), що запропонована програма лікування виявила швидші темпи поліпшення стану пацієнтів, які яскраво проявлялися вже на 3 день від початку лікування. Так, відбулося достовірне зниження болю за ВАШ, покращилася функціональна активність пацієнтів. Достовірна позитивна динаміка наростала й на 5, 7, 14 дні лікування. У групі хворих, що отримували НПЗП, також спостерігалася позитивна динаміка показників, що вивчалися, але суттєве покращання за суб'єктивними відчуттями встановлено в період між 5 і 7 днем (рис.1).

У процесі дослідження відмічено значний протизапальний ефект максигезика, що проявлявся повним зникненням на 3 день болю в стані спокою і при рухах у 87,3 % і 54,5 % хворих, припухлості суглобів у 88,2 % і 63,9 % (відповідно в I і II групах).



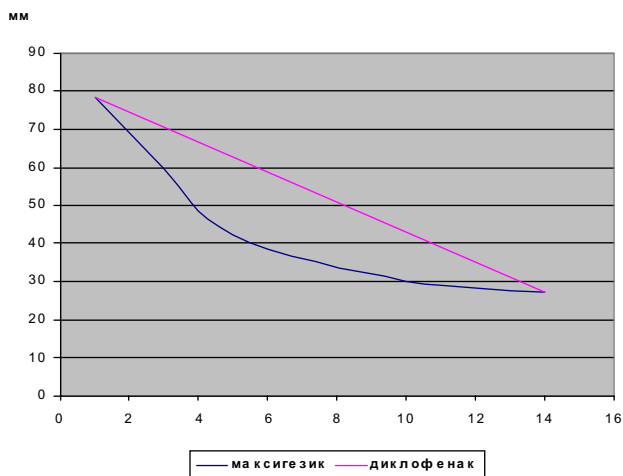


Рис.1. Динаміка ВАШ у хворих на ОА з різними методами лікування.

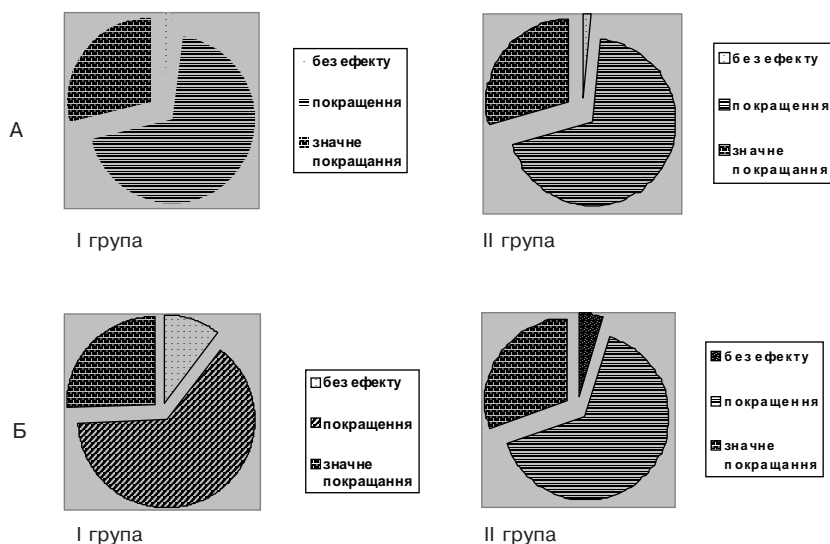


Рис. 2. Оцінка ефективності лікування: А – лікарем; Б – пацієнтом.

**Література**

1. EULAR evidence based recommendation for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden et al. // Annals of Rheumatic Disease. – 2005. –V. 64. – P. 669-681.

За загальною оцінкою лікування (рис. 2) покращення констатовано в більшості пацієнтів незалежно від методу симптомомодифікуючої терапії.

Таким чином, слід відзначити, що в кінці спостереження достовірних відмінностей за всіма параметрами, що вивчалися в обох групах, не констатовано. Переваги запропонованої симптомомодифікуючої терапії полягають у терміні настання бажаного клінічного ефекту, що може слугувати критерієм вибору максигезику для лікування ОА.

**ВИСНОВКИ** 1. Препарати максигезик і диклофенак натрію мають аналогічну знеболювальну та протизапальну дію у хворих на первинний остеоартроз.

2. Комбінація диклофенаку калія з парацетамолом та сератіопептидазою (максигезик) дозволяє швидше досягти позитивної клінічної динаміки суб'єктивних та об'єктивних симптомів захворювання, які вже на 3 день лікування, на відміну від монотерапії диклофенаком натрію, де ефективність настає на 5-7 день.

3. Комбінації лікарських препаратів, що містить максигезик, може бути рекомендована для лікування первинного остеоартрозу з наявністю вираженого больового синдрому та реактивного синовіту.

2. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)/ K. Jordan, N. Arden, M Doherty et al. // Annals of Rheumatic Disease. – 2003. –V. 62. – P. 1145-1155.

**Кінах М.В., Когут Р.В., Огородник Ю.Ю., Орел Ю.Г.  
ВПЛИВ ПЕНТОСАНУ ПОЛІСУЛЬФАТУ SP 54 НА ФІБРИНОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ КРОВІ ПОРІВНЯНО ІЗ СТАНДАРТНИМ І НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИМ ГЕПАРІНОМ**

**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Львівська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги**

ВПЛИВ ПЕНТОСАНУ ПОЛІСУЛЬФАТУ SP 54 НА ФІБРИНОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ КРОВІ ПОРІВНЯНО ІЗ СТАНДАРТНИМ І НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИМ ГЕПАРІНОМ – У клінічній практиці для лікування і профілактики тромбозів і тромбоемболій використовуються антикоагулянти гепариноподібної дії. Один із них є пентосан полісульфат (PPS, SP 54, гемоклар, фібрезим), який представлений на фармацевтичному ринку України в

таблетованій та ін'єкційній формі. Має антикоагулянтну дію, індукує фібриноліз. В роботі подано результати досліджень впливу пентосану полісульфату на фібринолітичну активність крові порівняно із стандартним і низькомолекулярним гепарином. Визначали активність плазміногену, сумарний і неферментативний фібриноліз, ферментативний фібриноліз, активатори та інгібітори плазміногену, спон-

танний лізис крові. Обстежено 98 хворих, які приймали антикоагулянтну терапію: стандартний гепарин – 44 хворих, низькомолекулярний гепарин – 28, пентосан полісульфат – 26 хворих. Виявлено, що пентосан полісульфат, на відміну від гепарину, активує фібриноліз через підвищення активаторів плазміногену.

**ВЛИЯНИЕ ПЕНТОСАНА ПОЛИСУЛЬФАТА SP 54 НА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПО СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНЫМ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ** – В клинической практике для лечения и профилактики тромбозов и тромбоземболий применяют антикоагулянты гепариноподобного действия. Из них на фармацевтическом рынке Украины представлен пентосан полисульфат (PPS, SP 54, гемоклар, фибрезим) в таблетированной и инъекционной форме. Имеет антикоагулянтное действие, индуцирует фибринолиз. В работе поданы результаты исследований влияния пентосана полисульфата на фибринолитическую активность в сравнении со стандартным и низкомолекулярным гепарином. Определяли активность плазмин/плазминогена, суммарный и неферментативный фибринолиз, ферментативный фибринолиз, активаторы и ингибиторы плазминогена, спонтанный лизис крови.

Обследовано 98 больных, которые принимали антикоагулянтную терапию: стандартный гепарин – 44 больных, низкомолекулярный гепарин – 28, пентосан полисульфат – 26 больных. Выведено, что пентосан полисульфат, в отличие от гепарина, активировал фибринолиз, повышая действие активаторов плазминогена.

**THE INFLUENCE OF PENTOSAN POLYSULFATE SP 54 ON FIBRINOLYTIC BLOOD ACTIVITY, COMPARING TO STANDARD AND LOW-MOLECULAR HEPARINE** – In clinical practice for treatment and prophylaxis of thromboses and thromboembolias we used anticoagulants of Heparine-similar action. One of them is Pentosan polysulfate PPS, SP54, hemoclar, fibresim), which is represented on pharmaceutical market of Ukraine in tablet and injection forms. It has anticoagulant action, and induces fibrinolysis. The work presents the investigation results of Pentosan polysulfate influence on fibrinolytic blood activity comparing to standard and low-molecular heparine. We determined the activity of plasmin / plasminogen, total and nonfermentative fibrinolysis, fermentative fibrinolysis, plasminogen activators and inhibitors, spontaneous blood lysis. We observed 98 patients, who underwent anticoagulant therapy: standard heparine – 44 patients, low-molecular pentosan polysulfate – 28 patients, pentosan polysulfate – 26 patients. It was revealed that pentosan polysulfate, contrary to heparine, activates fibrinolysis, increasing Plasminogen activators effect.

**Ключові слова:** фібринолітична активність, пентосан полісульфат.  
**Ключевые слова:** фибринолитическая активность, пентосан полисульфат.

**Key words:** fibrinolytic activity, Pentosan polysulfate.

**ВСТУП** Досвід використання гепаринів налічує не один десяток років. Але більшість робіт, на основі яких ми маємо підстави назначати хворим гепарин чи низькомолекулярний гепарин, базується на даних порівняння ефективності та зменшення тромбоемболічних ускладнень. У світі існують і вже понад 50 років використовуються препарати з гепариноподібною дією. Більшість із них має різні властивості, які продовжують вивчатися. І лише декілька вже знайшли практичне застосування в клінічній практиці. Один із них є пентосан полісульфат SP 54. Це єдиний і прямий антикоагулянт в таблетованій та ін'єкційній формі із представлених на фармацевтичному ринку України. Наявність практично всіх прямих антикоагулянтів дало змогу започаткувати проведення повноцінного порівняльного дослідження гепарину, низькомолекулярного гепарину (фраксипарину і клексану) та пентосану полісульфату. Дана робота на основі лабораторних досліджень дозволяє лікарям об'єктивно оцінити вплив на фібринолітичну систему різних прямих антикоагулянтів, а не тільки суб'єктивні дані про збільшення або зменшення ускладнень у хворих.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В літературі мало робіт, присвячених вивченню пентосану. В основному описано роботи, які вказують на покращання реологічного стану крові, зменшення тромбоемболічних ускладнень, індукування фібринолізу [9,10,11]. Пентосан полісульфат (PPS, SP 54, гемоклар, фибрезим) є сульфатованим напівсинтетичним низькомолекулярним полісахаридом із середньою молекулярною масою 6 Кда. Його отримують із кори бука. Молекула складається із ксилози з'єднаної з глюкуроновою кислотою у співвідношенні 9:1. Виробляється в Німеччині фірмою Vene Arzneimittel GmBH, Мюнхен. Має антикоагулянтну дію

(незалежно від АТ III), індукує фібриноліз, але механізм його дії ще обговорюється.

Метою наших досліджень було визначення впливу пентосану полісульфату на фібринолітичну активність крові і плазми, зокрема на ферментативний і неферментативний фібриноліз.

Фібринолітичну активність оцінювали: за активністю плазмин / плазміногену з азофібрином, сумарним і неферментативним фібринолізом за методом Б.А. Кудряшова і Л.А. Ляпіної (1978), ферментативний – за лізисом еуглобулінів методом Ковальської Е. (1959), хагеманзалежним фібринолізом за методом Д. Ogston, В. Bennett (1978) в модифікації К.М. Веремеєнко (1986), активатори плазміногену за методом Т. Astrup I. Mullertz (1952) в нашій модифікації (М.В. Кінах, В.В. Михайлович, 1995), інгібітори плазміногену за методом L. Donner (1959) в нашій модифікації (В.В. Михайлович, М.В. Кінах, 1995), спонтанним лізисом крові за методом Е.П.Іванова (1977). Визначали також рівень фібриногену методом Рутберг Р.А. (1962). Для виключення впливу рівня фібриногену на фібриноліз в описані вище групи увійшли хворі з рівнем фібриногену від 5,4 до 6,4 г/л.

Обстежено 98 хворих з тромбофіліями різної ступені, які перебували на лікуванні в хірургічному – 44, травматологічному – 34, гінекологічному – 16 і 4 хворих з посттромботичним синдромом, які перенесли тромбоемболією легеневої артерії і перебували на лікуванні в терапевтичному відділенні.

Дозу антикоагулянтів назначали за ступенем тромбофілії. Для цього визначали час згортання крові за Лі Уайтом, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий і протромбіновий час, рівень фібриногену, активність фібринази, лізис еуглобулінів і спонтанний лізис, активність антитромбін III (АТ III). За даними коагулологічних досліджень вираховували ступінь тромбофілії за методом Кінах М.В., Захарія К.А.(1988). Протягом десяти днів при високому ступені тромбофілії хворому призначали лікувальну дозу антикоагулянтів, при низькому – профілактичну. Профілактичну дозу антикоагулянтів приймали також хворі в післяопераційний період. Стандартний гепарин приймали – 44 хворих (I група), низькомолекулярний гепарин (фраксипарин і клексан) – 28 (II група), пентосан полісульфат – 26 хворих (III група). 66 хворим після антикоагулянтної терапії прямими антикоагулянтами призначено непрямі, 26 хворих, які приймали ін'єкційний пентосан, переведено на пероральну форму. Контроль – 20 практично здорових людей. Групу порівняння склали хворі до прийняття антикоагулянтів.

Лікувальну і профілактичну дозу антикоагулянтів підбирали індивідуально залежно від маси тіла. Стандартний гепарин: лікувальна доза 0,5 – 0,6 од/мл з розрахунком об'єму циркулюючої крові 50 мл/кг маси тіла, при введенні через 6 годин. Профілактична доза – 0,15 од/мл при введенні через 6 -8 годин.

Кров брали з ліктьової вени або катетра (при його наявності) стабілізували 3,8 % розчином лимоніклого натрію у співвідношенні 1:9. Дослідження проводили в бідній тромбоцитами плазмі на 8-10 день після приймання антикоагулянтів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Рівень плазміну/ плазміногену у всіх групах хворих значимо не відрізнявся від контролю і коливався у межах 94 – 106 % (контроль – 90 –110 %), 88 –119 % (контроль – (85 –115 %). Результати подано в таблиці 3.

У всіх групах виявлено активацію сумарного і неферментативного фібринолізу, що значно відрізнялась від контролю (P< 0,01). Отримані результати вказують, що PPS як і стандартний та фрагментований гепарин, може створювати комплекси, які розчиняють нестабілізований фібрин. Б.А. Кудряшов і Л.А. Ляпіна, вивчаючи неферментативний фібриноліз, довели, що багато білків, вступаючи в комплекс із гепарином, втрачають свою активність (наприклад, тромбін втрачає згортальну властивість), мають також ан-

Таблиця 1. Лікувальна доза низькомолекулярного гепарину

Маса тіла хворого, кг	Доза низькомолекулярного гепарину (мл) при введенні через 12 годин
менше 50	0,4
51 - 60	0,5
61 - 70	0,6
71 - 80	0,7
81 - 90	0,8
91 - 100	0,9
більше 100	1,0

Таблиця 2. Профілактична доза низькомолекулярного гепарину

Маса тіла хворого, кг	Доза низькомолекулярного гепарину (мл) при введенні через 24 години
менше 50	0,2 – 0,3
50 - 70	0,3 – 0,4
більше 70	0,4 - 0,6

типологізаційну властивість, таким чином, депонують фібрин і блокують його зшивку. Гепарин створює комплекси з тромбіном, фібрином, плазміногеном, катехоламінами, тироксином, сечовиною, інсуліном, дикумарином, фібриназою, антитромбіном III. Всі ці комплекси активно лізують нестабілізований фібрин навіть за присутності блокувальних ферментативного фібринолізу.

Неферментативний фібриноліз сприяє збереженню нестабілізованого фібрину, покращує мікроциркуляцію. Крім того, комплекси розчиняють мікротромби протягом 4-5 годин, створюють тимчасову фібринолітичну основу і антикоагулянтну дію. Активація неферментативного фібринолізу при наявності всіх компонентів відбувається протягом 10-15 хвилин, плазмінової системи – 20-24 годин. Між активністю фібринази і гепариновими комплексами існує антагоністична залежність.

Хагеманзалежний фібриноліз значимо не відрізнявся від контрольної групи, не виявлено також різниці між окре-

мими групами та групою порівняння. Метод характеризує здатність активованого коаліном фактора XII перетворювати плазміноген у плазмін. Фактор XII є одним із важливих активаторів плазміногену. Відсутність активації хагеманзалежного фібринолізу вказує на те, що стандартний, низькомолекулярний гепарин і пентосан не впливають на внутрішній механізм активації плазміногену.

Лізіс еуглобулінів пригнічений у групі порівняння відносно контрольної групи ( $P < 0,01$ ) за рахунок підвищення інгібіторів плазміногену. У хворих, які приймали стандартний і низькомолекулярний гепарин, час лізису еуглобулінового згустка продовжений відносно контролю і групи порівняння ( $P < 0,05$ ). У цих хворих виявлено значиме підвищення інгібіторів плазміногену. Отримані результати можна пояснити появою в післяопераційний період гострофазних білків (альфа-1 антитрипсину, альфа-2 макроглобуліну, альфа-2 антиплазміну), які мають інгібуючу дію на плазмін. Підвищений також рівень фібриногену. Про вла-

Таблиця 3. Показники фібринолізу у хворих при антикоагулянтній терапії стандартним, низькомолекулярним гепарином і пентосаном

Тести	Контроль n=20	Група порівняння n=98	I група n=44	II група n=28	III група n=26
Сумарний фібриноліз (%)	14,8±0,9	9,1±0,2 $P < 0,05$	15,8±0,8 $P_1 < 0,05$	16,7±0,4 $P_1 < 0,05$	14,5±0,6 $P_1 < 0,05$
Неферментативний фібриноліз (%)	7,1±0,06	5,9±0,08	8,4±0,07 $P_1 < 0,05$	8,1±0,05 $P_1 < 0,05$	7,8±0,09 $P_1 < 0,05$
Хагеманзалежний фібриноліз (хв)	20,3±1,8	23,4±2,8	22,6±2,3	21,6±2,6	20,9±3,1
Плазміноген /плазмін (%)	100,0±10,0/ 100,0±15,0	98,6±12,8/ 104,5±13,0	106,0±8,6/ 85,6±10,0	110,6±6,4/ 92,4±8,5	108,8±10,0/ 94,7±±,5
Фібриноген (г/л)	3,1±0,03	6,0±0,04 $P < 0,01$	6,9±0,07	7,1±0,1	5,4±0,1
Активатори плазміногену (%)	100±12,2	64,7±3,2 $P < 0,05$	59,5±2,9 $P < 0,05$	61,5±1,9 $P < 0,05$	132,6±5,3 $P < 0,05$ $P_1 < 0,01$
Інгібітори плазміногену (ум.од.)	2,2±0,04	3,9±0,05 $P < 0,05$	5,1±0,06 $P < 0,05$	4,9±0,04 $P < 0,05$	3,9±0,07 $P < 0,05$
Спонтанний лізіс крові (%)	14,2±1,2	7,8±0,9 $P < 0,05$	6,2±0,9 $P < 0,05$	7,4±1,0 $P < 0,05$	17,6±1,3 $P < 0,05$ $P_1 < 0,005$

Примітки: P – значимість відносно контролю,  
 $P_1$  – значимість відносно групи порівняння.

стивість гепарину пригнічувати фібриноліз відмічає О.Й. Грицюк (1978).

Серед інгібіторів плазміногену, які мають безпосередній зв'язок з гепарином, є протеаза NEXIN. Це спеціальний інгібітор

трипсиноподібних серинових протеаз. Взаємодіє з тромбіном, трипсином, тканинними активаторами, плазміном, створюючи з ними комплекс у співвідношенні 1:1. Гепарин прискорює реакцію протеази N з тромбіном, пригнічує активацію і ак-

тивність урокінази [8]. Крім того, гепарин є кофактором АТ-III і підсилює його дію як антикоагулянта, так і антиплазміна.

Спонтанний лізис крові у групі порівняння значимо нижчий від контрольної і становив (7,8±0,9) % (контроль (14,2±1,2) %, P<0,05) у 1 і 2 групах спонтанний лізис не відрізнявся від групи порівняння. У 3 групі спонтанний лізис значимо вищий відносно групи порівняння і обох груп, які приймали стандартний і низькомолекулярний гепарин. Спонтанний лізис крові характеризує загальну фібринолітичну активність плазми та формених елементів крові (лейкоцитів, еритроцитів).

Активация фібринолізу сприяє зниженню рівня фібриногену, в'язкості крові, покращанню мікроциркуляції, процесу репарації, підвищенню макрофагальної активності [1].

**ВИСНОВКИ** 1. Пентосан полісульфат, як і інші прямі антикоагулянти – стандартний і низькомолекулярний гепарин, створюють комплекси з багатьма факторами, які розчиняють нестабілізований фібрин.

2. Стандартний, низькомолекулярний гепарин і пентосан полісульфат не впливають на внутрішній механізм активації плазміногену.

3. PPS через підвищення активаторів плазміногену значимо вкорочує лізис еуглобулінів, збільшує спонтанний лізис крові. Виходячи з отриманих результатів, PPS, крім антикоагулянтної дії, є фібринолітиком. Дані необхідно врахувати при тривалій антикоагулянтній терапії таблетованою формою в посттромботичний період в амбулаторних умовах.

**Література**

1. Андреев Г.М. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 352 с.

2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушенной гемостаза. – М.: Изд-во "Ньюдиамед" 1999. – 217 с.  
 3. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – Київ: Здоров'я, 1993. – 342 с.  
 4. Веремеенко К.Н., Голоборотько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. – Киев: Здоров'я, 1988. – 200 с.  
 5. Грицюк А.И. Лекарственные средства и свертываемость крови. – Киев: Здоров'я, 1978. – 175 с.  
 6. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. – Минск: Беларусь, 1991. – 321 с.  
 7. Кінах М.В., Михайлович В.В., Книш Я.М. Клінічна оцінка гемостазіограми при підготовці хворих до операції. Лабораторна діагностика тромбофілії. Методичні рекомендації МОЗ України. – Львів, 2002. – 38 с.  
 8. Christensen U. Reaction Mechanism of Glu-Plasminogen conversion into Plasmin catalysed by Plasminogen Activators // Fibrinolysis. International Journal of Fibrinolysis, Thrombolysis and Extracellular Proteolysis. – 1999. – V. 6. – P. 79.  
 9. Pentosan polysulfat bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine Randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblind-Studie mit Cross-over / L. Kollar, I. Rozsos, M. Istvan, T. Kiss // Perfusion. – 2001. – № 2. – P. 52-56.  
 10. Pentosan polysulfate Prevents Glomerular Hypertension and Structural Injury Despite Persisting Hypertension in 5/6 Nephrectomy Rats / Norma A. Bobadilla, A. Ivan Tack et al. // American Society of Nephrology. – 2001. – № 12. – P. 2080-2087.  
 11. A phase I study of pentosan polysulfate sodium in patients with advanced malignancies / R.M. Lush, W.D. Figg, J.M. Pluda et al. // Oxford Journal Medicine. – 2001. – V. 7, № 9. – P. 939-944.  
 12. Fibrinogen measurement in patients receiving fibrinolytic therapy: a preliminary report on 2 patients using the international standard (89/644) for plasma fibrinogen / R. Giuliani, E. Swarcer, G. Palumbo, L. Marelli et al. / Fibrinolysis. International Journal of Fibrinolysis, Thrombolysis and Extracellular Proteolysis. – 2003. – V. 2. – P. 152.  
 13. Romanova E.P., Bashkov G.V., Aisina R.B. Antiaggregatory effects of streptokinase (sk), urokinase (uk), plasmin-sk-complex (p-sk) and acylated p-sk // Fibrinolysis. International Journal of Fibrinolysis, Thrombolysis and Extracellular Proteolysis. – 2003. – V. 2. – P. 155.

Слугоцька І.В., Вакалюк І.П.

**ВПЛИВ АТФ-ЛОНГ НА ГНУЧКІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ ТА МІКРОРЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ ІЗ БЕЗСИМПТОМНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ МІОКАРДА**

Івано-Франківський державний медичний університет

ВПЛИВ АТФ-ЛОНГ НА ГНУЧКІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ ТА МІКРОРЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ ІЗ БЕЗСИМПТОМНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ МІОКАРДА – Проаналізовано динаміку мікрореологічних властивостей еритроцитів та показники кардіогемодинаміки у хворих на залізодефіцитну анемію в процесі лікування АТФ-лонгом. Встановлено позитивний вплив лікування на показники деформованості еритроцитів, стан скоротливості та діастолічної функції міокарда.

ВЛИЯНИЯ АТФ-ЛОНГ НА ГИБКОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНУЮ АНЕМИЮ С БЕССИМПТОМНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА – Проанализированы динамика микрореологических свойств крови и показатели кардиогемодинамики у больных желездефицитной анемией в процессе лечения АТФ-лонгом. Установлено положительное влияние лечения на показатели деформованности эритроцитов, состояние сократимости и диастолической функции миокарда.

THE INFLUENCE OF ATP-LONG ON THE ERYTHROCYTE FLEXIBILITY AND MICRORHEOLOGIC PROPERTIES OF THE BLOOD IN PATIENTS SUFFERING FROM IRON DEFICIENCY ANEMIA MYOCARDIUM ASYMPTOMATIC DYSFUNCTION – We analysed the dynamics of erythrocyte microrheologic properties and cardiohaemodynamics parameters in patients with iron deficiency anemia during treatment using ATP-long. We revealed positive influence of the treatment on the indexes of erythrocyte flexibility and condition of the left myocardial contraction and myocardial dyastolic function.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, деформованість еритроцитів, дисфункція міокарда, лікування, АТФ-лонг.

**Ключевые слова:** желездефицитная анемия, деформированность эритроцитов, дисфункция миокарда, лечение, АТФ-лонг.

**Keys words:** iron deficiency anemia, flexibility of erythrocytes, myocardial dysfunction, treatment, ATP-long.

**ВСТУП** Анемія є одним із найчастіших захворювань, яке складає абсолютну більшість – 89 % від всіх захворювань крові та кровотворних органів.

Субстратом патології є зменшення кількості, розмірів, зміна форми еритроцитів та зниження вмісту гемоглобіну в них на фоні хронічного від'ємного дисбалансу заліза [6].

У нормі еритроцити мають найвищий негативний поверхневий потенціал серед всіх клітин крові, що дозволяє їм рухатись у кров'яному руслі подібно до "ртутних кульок". Зниження його величини призводить до втрати еластичності і порушення здатності мембран еритроцитів до деформації. Зважаючи на чисельність еритроцитів, це зумовлює порушення мікрореологічних властивостей крові, а на рівні капілярного русла – порушення мікроциркуляції. На думку Н. Таегтмейер [5], енергетика організму залежить від поверхневих зарядів еритроцитів та діяльності серця. Дослідження Ю.В. Постнова [7] доводять, що зменшення величини електричного потенціалу плазматичної мембрани можна вважати наслідком дефіциту енергії.

За умов ЗДА в еритроцитах якраз і відбувається порушення процесів гліколізу із дефіцитом внутрішньоклітинної АТФ і обмеженням пентозофосфатного шунта, що зумовлює підвищене окислення ліпідів та SH-груп білків мембран і примембранного цитоскелета. Це призводить до ригідності мембран і знижує їх еластичність. Найдинамічнішими, здатними до швидких перебудов елементами цитоскелету, є мікрофіламенти мембран [3]. При дії певних стимулів

в їх молекулах відбуваються конформаційні зміни [2]. Серед кандидатів, що здатні регулювати морфофункціональний стан мембран еритроцитів, можуть бути сигнальні молекули  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}^+$ , АТФ, молекули середньої маси (МСМ), креатин фосфат [4]. Спробувати вплинути на ці структури було б доцільно, зважаючи на те, що питання про фактори, що оточують еритроцит, і здатні викликати метаболічні зміни в них, не проникаючи в клітину, є дискусійні і недостатньо вивчені.

Для медикаментозної корекції внутрішньоклітинного дефіциту енергії при ЗДА на фоні стандартної терапії ми вирішили застосувати препарат АТФ-лонг, який, крім АТФ, включає іони  $\text{K}$ ,  $\text{Mg}$ , амінокислоту гістидин і має спеціальну конформаційну структуру для проникнення через клітинну мембрану. Дані щодо впливу АТФ-лонг на мембрану еритроцитів у хворих на ЗДА в сучасній літературі відсутні.

Мета роботи – вивчення впливу АТФ-лонг на показники гемограми, мікрореології крові та показники кардіогемодинаміки при лікуванні хворих на ЗДА із безсимптомною дисфункцією міокарда.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 40 хворих на ЗДА (37 жінок, 3 чоловіків) віком 19-55 років з тривалістю захворювання 4-8 років. Причини розвитку ЗДА у всіх хворих були хронічні крововтрати. В дослідження не включали хворих із ІХС, ГХ та осіб, старших 55 років.

Діагноз ЗДА верифікували на підставі клінічних ознак загальноанемічного, сидеропенічного синдромів, відповідних змін периферичної крові та рівня сироваткового заліза [2]. Обстежені хворі були розподілені на дві групи: 20 хворих отримували лікування засобами стандартної терапії – сорбіфером-дурулес по 1 таблетці двічі на день, а 20 інших – на фоні стандартної терапії отримували АТФ-лонг в добовій дозі 40 мг. Ефективність проведеної медикаментозної терапії оцінювали через 1 та 3 місяці лікування.

Вивчали показники гемограми та лейкоцитограми. Дослідження реологічних властивостей крові проводили фільтраційним методом за Teitel [3]. Використовували фільтри з діаметром пор  $(4 \pm 1)$  мкм. Визначали час фільтрації одного мілілітра 70 % суспензії еритроцитів, стандартизованої за гематокритом, та показники деформованості еритроцитів.

Стан систолічної та діастолічної функції міокарда вивчали за допомогою двомірної та доплерокардіографії на ехокардіографі "Siemens" (Німеччина). Визначали метричні та об'ємні показники серця та скоротливість лівого шлуночка (ЛШ). Для реєстрації трансмітрального потоку і оцінки діастолічної функції міокарда, контрольний об'єм крові аналізували на рівні кінців ступок мітрального клапана. Визначали максимальні швидкості раннього діастолічного (Е) і передсердного (А) трансмітрального кровотоків, їх співвідношення (Е/А) та час ізовольмічного розслаблення (IVRT). Всі результати підлягали статистичній обробці за програмою "Excele".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Включення до лікувального комплексу АТФ-лонг сприяло суттєвому зменшенню таких ознак ЗДА, як м'язова слабкість, запаморочення, швидка втомлюваність, тахікардії, задишка при фізичному навантаженні.

Аналізуючи показники лейкоцитограм в обох групах хворих, спостерігали збільшення кількості лейкоцитів за рахунок суттєвого приросту відсотка лімфоцитів, який із рівня абсолютної лімфопенії  $(1,50 \pm 0,06) \cdot 10^9$  в 1л на початку лікування зріс до  $(2,31 \pm 0,04) \cdot 10^9$  в 1л після 3-х місяців лікування АТФ-лонг, що було вірогідно вище порівняно із лише стандартним лікуванням  $(2,01 \pm 0,05) \cdot 10^9$  в 1л ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, встановлено зменшення відсотка нейтрофілів та моноцитів, що в цілому підтверджує нормалізацію функціональної активності клітинної ланки імунітету у хворих на ЗДА.

Включення АТФ-лонг до лікування забезпечило швидку позитивну динаміку часу фільтрації та показника де-

формованості еритроцитів. Більше того, в кінці тримісячного курсу у групі хворих, де застосовували АТФ-лонг, ці показники навіть невірогідно покращились, порівняно із показниками у здорових ( $p > 0,05$ ), тоді як у групі стандартного лікування все ще залишались підвищеними ( $p < 0,05$ ).

Через 3 міс. лікування приріст і, власне, нормалізація рівня сироваткового заліза зросла більше ніж вдвічі в обох групах хворих. При цьому знайдено вірогідно більший приріст рівня сироваткового заліза в групі лікування АТФ-лонг  $(18,55 \pm 0,72)$  ммоль/л навіть порівняно із рівнем здорових осіб  $(16,84 \pm 0,42)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників кардіогемодинаміки показав, що у групі хворих із включенням до лікування АТФ-лонг особливо чітким було зменшення діаметра ЛП та товщини МШП, а також нормалізацію зменшених до того показників КДО і КДР, що свідчить про тенденцію до зменшення проявів гіпертонусу та гіпертрофії ЛШ. Щодо змін діастолічної дисфункції міокарда в цій групі, то спостерігали збільшення швидкості раннього діастолічного потоку Е та зменшення швидкості потоку при систолі передсердя А, що зумовило нормалізацію співвідношення Е/А з  $(1,04 \pm 0,01)$  ум.од. на початку лікування до  $(1,37 \pm 0,02)$  ум.од. після трьох місяців лікування. Тенденція до скорочення часу IVRT тільки підтверджувала зменшення проявів діастолічної дисфункції міокарда після лікування з включенням АТФ-лонг. Відмічали також покращання систолічної функції міокарда у вигляді незначного зростання фракції викиду ЛШ.

Застосування АТФ-лонг з цих позицій є виправданим, особливо враховуючи його системний вплив на оптимізацію енергозабезпечення діастолі та функціональної здатності еритроцитів. Отримана корекція кардіогемодинаміки у вигляді зменшення проявів діастолічної дисфункції та помірного зростання скоротливості ЛШ супроводжувалась не лише позитивним клінічним ефектом, але й покращанням реологічних властивостей крові, зокрема, зростанням здатності еритроцитів до деформації. Отже, включення до лікувального комплексу АТФ-лонг супроводжується позитивною клініко-функціональною динамікою більшості ознак ЗДА.

**ВИСНОВКИ** 1. Застосування АТФ-лонг у лікуванні хворих на ЗДА сприяє більш суттєвому зменшенню як клініко-інструментальних, так і лабораторних ознак ЗДА.

2. АТФ-лонг на фоні стандартної терапії ЗДА сприяє відновленню гнучкості та нормалізації показників деформованості еритроцитів, і, як наслідок, покращує мікроциркуляцію та забезпечує ефективну цитопротекцію.

3. Корекція ознак гіпертонусу та гіпертрофії ЛШ і діастолічної дисфункції міокарда шляхом покращання енергетичного забезпечення діастолі за умов застосування АТФ-лонг є однією з передумов попередження прогресування дисфункції міокарда.

Подальший пошук шляхів цитопротекторної терапії при хронічних залізодефіцитних станах дасть можливість розробити показання і методики довготривалого лікування хворих та стримати наростання проявів скоротливої дисфункції міокарда.

#### Література

- Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика. – 2000. – № 2. – С. 7-12.
- Амосова Е.Н., Береза Н.В., Поташова И.В. Влияние комплексной терапии с участием АТФ-лонг на диастолическую функцию левого желудочка у больных ИБС в покое и при изометрической нагрузке // Лікарська справа. – 2002. – № 3-4. – С. 48-51.
- Аносов И.П., Золотова Т.Е. Основы гистологии: Учебное пособие. – К.: Твім Інтер, 2002. – 311 с.
- Баев В.М. Синдром неспецифических гемологических нарушений (феномены высокой и низкой вязкости цельной крови). Тромбоз, гемоостаз и реол. – 2001. – С. 39-42.
- Taegtmeyer H. Metabolism – the last child of cardiology // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 106. – P. 2043-2045.

6. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемії. – Київ: Логос, 2004. – 400 с.  
 7. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциево-перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 4-10.

8. Воронков Л.Г. Рекомендации Украинської Асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. – К.: Четверта хвиля, 2006. – 48 с.

Вакалюк І.П., Жицька Н.В.

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

Івано-Франківський державний медичний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА – Обстежено 45 пацієнтів з діагнозом алкогольний цироз печінки із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Хворі були поділені на дві групи, відповідно до призначеного лікування: 20 пацієнтів одержували стандартне лікування, 25 хворих лікували із застосуванням триметазидину (60 мг на добу). Контрольною групою було 10 практично здорових осіб.

Результати дослідження показали, що на фоні прийому триметазидину суттєво покращився функціональний стан печінки і діастолічна функція міокарда. Триметазидин можна рекомендувати для комплексного застосування в лікуванні хворих на алкогольний цироз печінки із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА – Обследовано 45 пациентов с диагнозом алкогольный цирроз печени с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Больные были разделены на две группы, в соответствии с назначенным лечением: 20 больных принимали стандартное лечение, 25 пациентов лечили с применением триметазида (60 мг/в сутки). Контрольная группа составляла 10 практически здоровых лиц.

Результаты исследования показали, что на фоне приема триметазида существенно улучшилось функциональное состояние печени и диастоліческая функция миокарда. Триметазидин можно рекомендовать для комплексного применения в лечении больных алкогольным циррозом печени с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

EFFICIENCY OF TRIMETHAZIDINE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS WITH PRESERVED SYSTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE – 45 patients with the diagnosis of alcoholic cirrhosis with the preserved systolic function of the left ventricle have been examined. The patients were divided into two groups according to the prescribed treatment: 20 patients were managed by the standard scheme, and 25 were treated with trimethazidine (60 mg per day). Control group consisted of 10 apparently healthy individuals.

Results of the research show that functional status of the liver and diastolic function of the myocardium has considerably improved at the background of trimethazidine administration. Trimethazidine can be successfully administered for complex treatment of the patients with alcoholic cirrhosis of the liver with the preserved systolic function of the left ventricle.

**Ключові слова:** алкогольний цироз печінки, систолічна функція, лівий шлуночок.

**Ключевые слова:** алкогольный цирроз печени, систолическая функция, левый желудочек.

**Key words:** alcoholic cirrhosis, systolic function, left ventricle.

**ВСТУП** Проблема вивчення механізму взаємозв'язку функціонального стану печінки та органів кровообігу залишається на сьогоднішній день актуальною [3, 4, 5, 7]. Зокрема, предметом широкого кола досліджень є ускладнення, які виникають при хронічній алкогольній інтоксикації [6, 7]. При захворюваннях печінки алкогольного генезу відбуваються такі зміни серцево-судинної системи, як порушення гемодинаміки, які мають суттєвий вплив на тяжкість стану хворих. Діяльність серця у хворих цирозом печінки характеризується гіперкінетичним типом кровообігу, зміною електричної активності міокарда та зниженням скоротливої функції лівого шлуночка [3]. Як наслідок, серцева недостатність буває безпосередньою причиною смерті хворих [6, 7, 10]. Її розвиток

обумовлює наростаючі зміни скоротливої функції міокарда, перебудову загальної гемодинаміки, прогресування дистрофії міокарда як наслідок виражених обмінних процесів [3].

У відповідь на переважання змінюються структура і функції серця, розвивається його ремоделювання. При цьому збільшується маса міокарда, розвиваються фіброз стромы і дилатація серцевих порожнин, а також змінюються геометричні характеристики шлуночків [3].

Поняття дисфункції лівого шлуночка протягом тривалого часу асоціювали лише з погіршенням скоротливості міокарда і зниженням фракції викиду. Останнім часом увагу клініцистів та дослідників привернули розлади діастолічного наповнення лівого шлуночка, їх взаємозв'язок із систолічною дисфункцією міокарда, а також регіонарні порушення його скоротливої функції [1, 2].

Одночасно системні дослідження систолічної і діастолічної функції серця (як правого, так і лівого шлуночка) не проводились. Поодинокими є дані про розвиток діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка та метаболічні порушення при цирозі печінки [7].

Питання гемодинамічних порушень при цирозі печінки (ЦП) у світовій літературі висвітлені недостатньо і його вивченню присвячено лише незначну кількість робіт [3, 6, 7]. Авторами висвітлювалися порушення систолічної функції міокарда, особливості системної гемодинаміки, розвиток легеневої та портальної гемодинаміки у хворих на цироз печінки. Досліджували зміни гемодинамічних параметрів при цирозах печінки різного генезу [3, 6, 7]. Метою даної роботи було визначення метаболічних порушень, стану кардіогемодинаміки та мікроциркуляції у хворих із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка при наявності алкогольного цирозу печінки та корекція даних змін за допомогою триметазидину.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 45 пацієнтів у віці від 30 до 60 років (середній вік  $\pm 5$  років), хворих на алкогольний цироз печінки із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Всі обстежені хворі розподілені на дві групи: 20 хворих отримували стандартне лікування (гепатопротектори, дезінтоксикаційну терапію, вітаміни групи В, висококалорійну дієту, білкові препарати, сечогінні), а 25 пацієнтів – проліковані із застосуванням триметазидину (60 мг/добу). Діагноз алкогольного цирозу печінки встановлювався на підставі анамнестичного, клініко-лабораторних даних, морфологічного, соно-доплерографічних та ендоскопічних методів дослідження.

Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем у крові білірубіну, його фракцій,  $\beta$ -ліпопротеїдів, креатиніну, тимолової проби, гемоглобіну, ШОЕ, кількості лейкоцитів крові. Для оцінки стану гемодинаміки досліджували показники частоти дихання, частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Оцінювали клінічні показники: втрату апетиту, біль у правому підребер'ї, свербіж шкіри, пожовтіння слизових і шкіри, нудота, блювання, збільшення живота, наявність асцити, "caruit medusae", телеангіктазій, енцефалопатій, варикозного розши-

рення вен стравоходу, гіперспленізму. З боку серцево-судинної системи оцінювали наявність задишки, ортопноє, збільшення розмірів серця, а також наявність проявів декомпенсації.

Усім хворим проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та фіброгастроудоденоскопія.

Отримані результати обробляли за стандартними статистичними методиками за допомогою статистичного пакета Excel 7.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Встановлено, що у хворих на ЦП мав місце виражений

гіперспленічний синдром з вторинною анемією та ферментемією. Окрім того, спостерігали клінічні ознаки набрякового синдрому, гепатоспленомегалії та енцефалопатії. У таких хворих виражені клінічні ознаки були властиві і кардіальному синдрому.

У процесі лікування хворих відмічено зниження частоти дихань та зменшення проявів тахісистоличного синдрому на фоні стабільного як систоличного, так і діастолічного артеріального тиску (табл. 1). Така динаміка була наявна в обох групах хворих. Одночасно зменшення тахікардії спостерігали в ос-

**Таблиця 1. Клінічні ознаки цирозу печінки у хворих із збереженою систоличною функцією лівого шлуночка в процесі лікування триметазидином (M±m)**

Показник Од. виміру	Здорові	Стандартне лікування (n=20)		Лікування триметазидином (n=25)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Чд/хв	17,61±0,21	20,32±0,30	19,01±0,25	21,82±0,58	17,87±0,34
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> <0,05
Д			-11,42%		-17,8%
ЧСС, уд./хв	73,72±1,04	91,47±2,39	80,12±1,45	97,01±2,46	79,81±1,03
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> <0,05
Д			-12,41%		-17,73%
САТ, мм рт. ст.	121,01±1,65	119,12±4,63	118,3±12,47	116,19±5,04	118,82±1,94
			p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> >0,05
			p <sub>2</sub> >0,05		p <sub>2</sub> >0,05
Д			-0,68%		2,26%
ДАТ, мм рт. ст.	66,31±1,40	69,12±2,28	64,48±1,49	71,21±2,33	70,20±0,88
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> >0,05		p <sub>2</sub> >0,05
Д			-6,7%		-1,42%
Нь, г/л	131,89±1,74	100,42±3,77	115,01±2,69	98,42±5,07	110,59±4,78
			p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> <0,05
Д			14,53%		12,37%
Лейкоцити, г/л	5,81±0,20	7,71±0,51	6,87±0,22	8,87±0,83	7,39 ±0,53
			p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> >0,05		p <sub>2</sub> <0,05
Д			-10,89%		-16,68%
ШОЕ, мм / год	4,87±0,32	24,42±3,04	19,57±2,65	29,78±3,88	18,47±3,64
			p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> >0,05		p <sub>2</sub> <0,05
Д			-19,86%		-37,98%
в- ЛП	37,62±1,46	32,48±2,55	27,01±1,99	33,21±2,33	25,02±1,89
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> >0,05
Д			-16,84%		-24,62%
АСТ	0,32±0,02	1,62±0,21	1,12±0,14	1,22±0,18	0,91±0,12
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> >0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> >0,05
Д			-30,86%		-25,41%
АЛТ	0,43±0,03	1,23±0,15	0,89±0,08	1,01±0,18	0,92±0,14
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> >0,05
Д			-27,64%		-8,91%
Білірубін	7,81±0,60	36,01±5,12	28,59±3,81	54,79±15,52	37,51±9,53
			p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> <0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> >0,05
Д			-20,61%		-31,54%
Креатинін	0,21±0,01	0,23±0,02	0,12±0,01	0,19±0,01	0,12±0,01
			p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> >0,05
			p <sub>2</sub> <0,05		p <sub>2</sub> <0,05
Д			-47,83%		-36,84%
Тимолова проба	3,42±0,26	12,52±0,62	9,87±0,61	13,12±0,67	5,71±0,63
			p <sub>1</sub> >0,05		p <sub>1</sub> >0,05
			p <sub>2</sub> >0,05		p <sub>2</sub> <0,05
Д			-27,17%		-56,48%

Примітки: 1. Достовірність різниці показників порівняно: p<sub>1</sub>- зі здоровими; p<sub>2</sub> – до лікування.

2. Д – відсоток зміни показника відносно величин до лікування.

новному в групі хворих, що проліковані з використанням триметазидину. В цьому випадку мали місце й інші позитивні ефекти лікування: вірогідне зменшення рівня в сироватці крові бета-ліпопротеїдів, білірубину і особливо активності тимолової проби. Інші біохімічні параметри залишались відносно стійкими, хоча під впливом лікування триметазидином мала місце тенденція до їх покращення. Зокрема зменшилась активність ферментів АСТ і АЛТ, відмічено збільшення рівня гемоглобіну. В групі хворих зі стандартним лікуванням вказані позитивні зміни були мінімальними. Таким чином, результати дослідження показали покращення функціонального стану печінки при використанні у лікуванні триметазидину.

Аналізуючи клінічні ознаки захворювання відмічено, що лікування з включенням триметазидину супроводжу-

валось зменшенням задишки та загальної слабості. Так, якщо до лікування задишка спостерігалась у 92 % хворих, то після курсу терапії триметазидином у 75 %, відповідно загальну слабкість спостерігали у 96 % і 40 % осіб.

Лікування триметазидином сприяло зменшенню таких клінічних ознак ЦП, як нудота, здуття живота, біль у правому підребер'ї. Констатовано суттєве зменшення проявів набрякового синдрому з 7,2 % до 4,0 %.

Слід зауважити на зменшенні відсотка осіб з ортопноєю та асцитом. Покращання клінічного стану в цілому було наявним. Разом з тим, такі клінічні ознаки, як гепатоспленомегалія, розширення вен стравоходу та "caput medusae" залишалися стійкими. Без змін були і прояви енцефалопатії.

**Таблиця 2. Клінічні ознаки цирозу печінки у хворих зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка в процесі лікування триметазидином**

Ознака	Стандартне лікування (n=20)		Застосування триметазидину (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Слабкість	17 (85,0 %)	11 (55,0 %)*	24 (96,0 %)	10 (40,0 %)*
Задишка	17 (85,0 %)	11 (55,0 %)*	23 (92,0 %)	15 (60,0 %)*
Втрата апетиту	17 (85,0 %)	11 (55,0 %)*	21 (84,0 %)	7 (28,0 %)*
Нудота	17 (85,0 %)	2 (10,0 %)*	16 (64,0 %)	3 (12,0 %)*
Схуднення	9 (45,0 %)	10 (50,0 %)	12 (48,0 %)	7 (28,0 %)
Розлади випорожнення	9 (45,0 %)	2 (10,0 %)*	8 (32,0 %)	3 (12,0 %)
Здуття живота	18 (90,0 %)	4 (20,0 %)*	23 (92,0 %)	8 (32,0 %)*
Збільшення живота	13 (65,0 %)	8 (40,0 %)	23 (92,0 %)	9 (36,0 %)*
Біль у правому підребер'ї	14 (70,0 %)	4 (20,0 %)*	22 (88,0 %)	4 (16,0 %)*
Пожовтіння шкіри і слизових	12 (60,0 %)	6 (30,0 %)	10 (40,0 %)	3 (12,0 %)*
Легкий свербіж шкіри	11 (55,0 %)	1 (5,0 %)*	15 (60,0 %)	1 (4,0 %)*
Набряки	8 (40,0 %)	6 (30,0 %)	18 (72,0 %)	4 (16,0 %)*
Набряки гомілок	14 (70,0 %)	4 (20,0 %)*	16 (64,0 %)	3 (12,0 %)*
Застій в легенях	17 (85,0 %)	2 (10,0 %)*	14 (56,0 %)	3 (12,0 %)*
Ортопноє	9 (45,0 %)	5 (25,0 %)	12 (48,0 %)	3 (12,0 %)*
Субфебрилітет	9 (45,0 %)	3 (15,0 %)*	10 (40,0 %)	2 (8,0 %)*
Набряклі шийні вени	10 (50,0 %)	9 (45,0 %)	17 (68,0 %)	11 (44,0 %)
Збільшення серця	10 (50,0 %)	10 (50,0 %)	12 (48,0 %)	11 (44,0 %)
Наявність 4 тону серця	9 (45,0 %)	9 (45,0 %)	10 (40,0 %)	7 (28,0 %)
Жовтяничність	12 (60,0 %)	3 (15,0 %)*	9 (36,0 %)	1 (4,0 %)*
Асцит	12 (60,0 %)	7 (35,0 %)	20 (80,0 %)	5 (20,0 %)*
Телеангіктазії	16 (80,0 %)	16 (80,0 %)	20 (80,0 %)	20 (80,0 %)
Caput medusae	12 (60,0 %)	11 (55,0 %)	24 (96,0 %)	22 (88,0 %)
Збільшення печінки	18 (90,0 %)	15 (75,0 %)	25 (100,0 %)	23 (92,0 %)
Збільшення селезінки	12 (60,0 %)	12 (60,0 %)	15 (60,0 %)	15 (60,0 %)
Розширення вен стравоходу	14 (70,0 %)	16 (80,0 %)	25 (100,0 %)	24 (96,0 %)
Енцефалопатія	19 (95,0 %)	18 (90,0 %)	25 (100,0 %)	24 (96,0 %)
ШОКС (шкала оцінки клінічного стану при ХСН (модифікація В.Ю. Мареева, 2000))	5,2±0,6	2,7±0,4	9,8 ± 0,8	2,9 ± 0,3

Примітки: 1. Вказано абсолютні числа.  
2. У дужках – відсоток від загальної кількості.  
3.\* p < 0,05 порівняно з результатами до лікування.

Таким чином, каскад клінічних, біохімічних та гемодинамічних змін визначає тяжкість перебігу захворювання і його клінічну симптоматику. Включення до лікувального комплексу триметазидину дозволяє спроектувати перебіг захворювання в напрямку зменшення його клінічних проявів через корекцію його клініко-патогенетичних ланок.

**ВИСНОВКИ.** 1. Комплексне лікування хворих на алкогольний цироз печінки з використанням триметазидину ефективно покращує функціональний стан печінки та клінічний перебіг захворювання.

2. Застосування триметазидину дозволяє зменшити прояви гіперкінетичного та анемічного синдромів.

3. Подальші дослідження в корекції патогенетичних чинників ЦП засобами метаболічної терапії дозволили розробити ефективні алгоритми лікування таких хворих.

#### Література

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Марев В.Ю. Знакомтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, № 2. – С. 34-43.
2. Бобров В.О., Жаринов О.И. Дисфункция миокарда та принципи патогенетичного лікування хронічної серцевої недостатності // Лікування та діагностика. – 1999. – № 2-3. – С. 16-23.
3. Журавліва Л.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хроническими гепатитами и цирозом печени // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4(24). – С. 47-49.
4. Летік І.В. Метаболічні порушення печінки у хворих на ішемічну хворобу серця // Експериментальна і клінічна медицина. – 2005. – № 2. – С. 89-92.
5. Лиховський О.І. Стан печінкової гемодинаміки у хворих на цироз печінки залежно від типу центральної гемодинаміки // Військова медицина України. – 2003. – Т. 3, № 3-4. – С. 86-92.
6. Хворостінка В.М., Цівенко О.І., Колеснікова О.В. Порушення функції серцево-судинної системи при хронічних алкогольних гепатитах: Міжвід. зб. // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2004. – Вип. 35. – С. 361-365.



7. Цивенко О.И. Состояние кардиогемодинамики и метаболические нарушения при хронических заболеваниях печени алкогольного генеза в динамике лечения: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Харк. держ. мед. ун-т. – Харків, 2002. – 23 с.

8. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности / С.Н. Тер-

щенко, О.С. Акимова, И.В. Демидова и др. // Кардиология. – 1999. – Т. 9. – С. 48-52.

9. Meili-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: a distinct entity? // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 32, Suppl. 2. – P. 7-8.

10. Piscaglia F., Serra C., Celli N. et al. Cardiac abnormalities in cirrhosis // Am. J. Gastroenterology. – 2001. – V. 96, № 8 – P. 2503-2505.

Попік Н.І.

## ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ ТА ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ

### Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер

**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ ТА ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ** – Цукровий діабет II типу – процес прогресуючої інсулінової недостатності, тому потребує постійної уваги до вибору тактики лікування. Рання інсулінотерапія у хворих на цукровий діабет II типу краще зберігає ендогенну секрецію інсуліну та забезпечує більш повний метаболічний контроль. Від своєчасності початку введення інсуліну, адекватності вибраної схеми залежить подальший перебіг захворювання.

**САХАРНИЙ ДІАБЕТ II ТИПА И ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ** – Сахарный диабет II типа процесс прогрессирующей инсулиновой недостаточности и поэтому необходимо постоянное внимание к выбору тактики лечения. Ранняя инсулинотерапия у больных сахарным диабетом 2 типа лучше сохраняет эндогенную секрецию инсулина и обеспечивает более полный метаболіческий контроль. От своевременности начала введения инсулина адекватности выбранной схемы зависит дальнейшее развитие заболевания.

**TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INSULIN THERAPY** – Type 2 diabetes mellitus is the process of progressive insulin failure, that's why it requires the constant attention to the choice of treatment tactics. Early insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus keeps better the endogenous insulin secretion and provides higher metabolic control. Further development of the disease depends on the timely beginning of insulin introduction according to adequate scheme.

**Ключові слова:** цукровий діабет II типу, інсулінотерапія.

**Ключевые слова:** сахарный диабет II типа, инсулинотерапия.

**Key words:** type II diabetes mellitus, insulin therapy.

**ВСТУП** Цукровий діабет (ЦД) II типу складає 85-90 % усіх випадків захворювання на ЦД. Останнє десятиріччя відзначилось значними досягненнями у вивченні питань патофізіології та молекулярної біології ЦД II типу. Це біполярне захворювання, яке характеризується порушенням інсулінової секреції та прояву дії інсуліну, які призводять до прогресивного збільшення рівня вмісту глюкози у плазмі крові. Передумовою розвитку діабету є дефекти, які порушують баланс взаємодії чутливих до інсуліну тканин та β-клітин.

ЦД II типу – це процес прогресуючої інсулінової недостатності, що потребує постійної уваги до вибору тактики лікування. Фундаментальне 20-річне дослідження цукрового діабету у Великобританії (UKPDS) довело, що для профілактики серцево-судинних ускладнень діабету важливим є не чим компенсують його, а як. Тільки стійка компенсація захворювання дає можливість збільшити тривалість життя хворих на діабет та зменшити вірогідність серцево-судинних катастроф, відсоток втрати зору, хронічної ниркової недостатності, ампутацій ніг на фоні ЦД. Виходячи з висновків дослідження (UKPDS), на момент діагностики ЦД секреторна активність інсулярного апарату на глюкозне навантаження була знижена на 54 %, через 6 років лікування у 48 % хворих відмічалась вторинна сульфаміламідорезистентність, а через 9 років у 30 % пацієнтів для досягнення доброї компенсації необхідно використовувати інсулін. Незважаючи на успіх терапевтичних програм на початкових стадіях ЦД, що включають дієту, додаткові фізичні навантаження та/або фармакотерапію, втрачає

ефективність їх зі швидкістю 5-10 % на рік [6]. В міру того, як секреторна активність β-клітин знижується, необхідна поетапна зміна терапії [2].

На сьогодні не існує загальноприйнятої думки як і коли починати інсулінотерапію (ІТ) у пацієнтів ЦД II типу. Оскільки більшість пацієнтів з ЦД II типу належать до старшої вікової групи і час для прийняття лікарем рішення, як правило, обмежений, тому ІТ має розцінюватися як достатньо простий метод досягнення нормоглікемії. Перехід до ІТ неминучий при значному погіршенні функції β-клітин, дуже важливо, щоб цей перехід було зроблено своєчасно. У рекомендаціях Європейської групи в області стратегії лікування ЦД визначено достатньо суворі критерії для призначення інсуліну – фактичним показанням для переводу на інсулін є неможливість досягнення близької до нормальної глікемії як натще, так і після їди, а також рівня глікованого гемоглобіну, який має не перевищувати 7 %. Тривалість періоду від дебюту ЦД II типу до призначення постійної ІТ залежить, передусім, від зниження функціональної активності β-клітин та збільшення інсулінорезистентності, а не від наявності ускладнень ЦД, показав у своїх роботах Андре I [2]. Стан хронічної гіперглікемії значно скорочує тривалість цього періоду [8]. Хворі та лікарі довго вагаються на користь ІТ. Таке небажання переходу отримало назву "психологічної інсулінорезистентності". В ІТ, за середніми підрахунками, мають необхідність біля 40 % хворих цукровим діабетом II типу. Реально отримують інсулін менше 10 % хворих на ЦД II типу [5].

Якщо взяти показники по Вінницькій області, то на 01.01.2006 року зареєстровано 33011 випадків захворювання на цукровий діабет II типу, із них проходили курс ІТ всього 2 120 хворих, що складає близько 7 % від загальної кількості хворих.

Ми вирішили проаналізувати тактику лікарів при виборі лікування хворих на ЦД II типу, які вже отримували ІТ.

Мета нашого дослідження – оцінити своєчасність, ефективність переводу хворих ЦД II типу на ІТ.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В групу обстежених увійшло 92 хворих на цукровий діабет II типу віком від 29 до 79 років, які перебували на лікуванні в ендокринологічному диспансері та отримували інсулін.

Критерієм виключення були: наявність тяжких супутніх захворювань, наявність хронічної ниркової недостатності, наявність комбінованої терапії інсуліном та таблетованими цукрознижувальними препаратами (ТЦП), стани, що є прямими показаннями до ІТ. Наша мета полягала в аналізі причин і терміну переводу на інсулін хворих на ЦД II типу, у яких відсутні абсолютні покази до інсулінотерапії. У всіх пацієнтів оцінювали: вік в якому захворіли; індекс маси тіла; тривалість діабету; скільки років хворий був на таблетках; чи були максимальні дози ТЦП до переходу на інсулін; які були причини переводу його на інсулін; на яку середню дозу інсуліну переводились хворі залежно від три-

валості перебування на ТЦП. В обстеження входило: глікемічний профіль, добова глюкозурія, показники ліпідного обміну (загальний холестерин, тригліцеридів), наявність артеріальної гіпертензії, а також наявність різних ускладнень ЦД.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
Проведено ретроспективний аналіз 92 історій хвороб пацієнтів з ЦД II типу, яким проводилась ІТ.

За статеву та вікову структурою хворих розподілили так (рис. 1, 2).

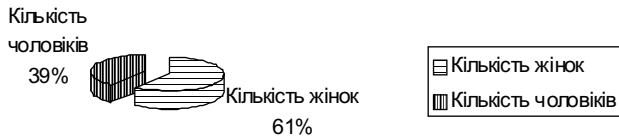


Рис. 1. Статеву структуру пацієнтів.

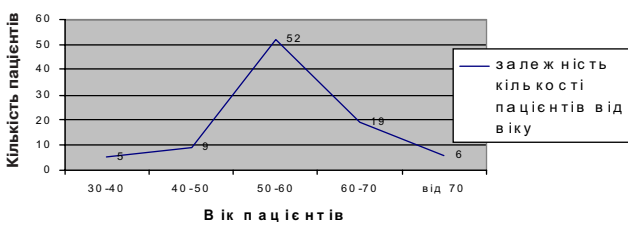


Рис. 2. Вікову структуру пацієнтів.

За віком хворих поділили на групи: у віці 30-40 років було 5 хворих, 40-50 років – 9 хворих, 50-60 років – 52 особи, 60-70 років – 10 чоловік, старші 70 років – 6 хворих.

Дані, які представлені на рисунках 1 та 2, вказують на традиційні висновки, що ЦД II типу частіше зустрічається серед жінок і віковий сенс складає переважно більше 40 років.

Вікову структуру пацієнтів при маніфестації цукрового діабету представлено на рисунку 3.

Аналізуючи дані рисунка 3, можна зробити висновок про загрозу ЦД II типу саме у пацієнтів віку 40-60 років, які є працездатним і психологічно нестійким. Ці дані свідчать

про доцільність своєчасної діагностики саме в цій віковій групі – настороженість в плані ЦД.

Аналіз вікової та статеві структури пацієнтів при маніфестації цукрового діабету представлено на рисунку 4.

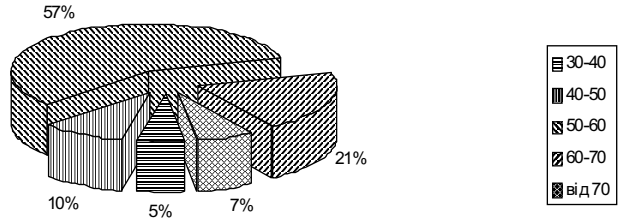


Рис. 3. Вікову структуру пацієнтів при маніфестації цукрового діабету.

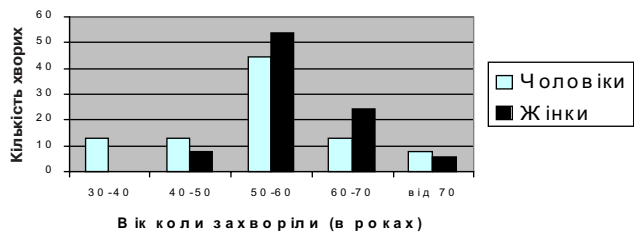


Рис. 4. Вікову та статеву структуру пацієнтів при маніфестації цукрового діабету.

Аналізуючи дані рисунка 4, видно, що у віці 30-40 років захворіли тільки чоловіки, в групі 40-50 років також переважають чоловіки, а от з 50 років частота виникнення цукрового діабету більша у жінок. Ці дані говорять про необхідність настороженості, раннього виявлення ЦД II типу у чоловіків до 50 років, а у жінок після 50 років, що збігається з початком клімактеричного періоду, часто супроводжується виникнення метаболічного синдрому.

Розподіл обстежених за тривалістю хвороби, індексом маси тіла та середньодобовою дозою інсуліну представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1. Залежність добової дози інсуліну від тривалості діабету та індексу маси тіла**

Тривалість діабету (роки)	Кількість пацієнтів	Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	Добова доза інсуліну (Од/кг ваги)
До 5	19	25.2 ± 3.9	0.5±0.17
Від 5 до 10	25	27.7 ± 4.11	0.4±0.13
Від 10 до 15	17	27.3±1.33	0.39±0.16
Від 15 до 20	18	26.7±5.02	0.47±0.56
Від 20	13	28.1±3.36	0.48±0.06

Хворі, яких повністю перевели на інсулін за тривалістю захворювання на ЦД, розподілились майже на однакові групи по 18-19 чоловік, переважала група із тривалістю від 5 до 10 років (25 чоловік). Можна зробити висновок, що лікар при переведенні на ІТ не керувався лише тривалістю захворювання. Середня маса тіла хворих на ЦД II типу із тривалістю захворювання дещо збільшувалась і цей факт не зупиняв лікаря у виборі ІТ. Середньодобова доза інсуліну після переведення на монотерапію інсуліном у хворих із тривалістю захворювання до 5 років склала 0,5 Од/кг, а із тривалістю від 5 до 15 років – 0,4 Од/кг, у хворих із трива-

лістю понад 15 років добова доза інсуліну – 0,48 Од/кг. Привертає увагу той факт, що хворі із тривалістю захворювання до 5 років не мали надлишкової ваги та середньодобова доза склала (0,5±0,17) Од/кг (найбільша). Це вказує на, ймовірно, не своєчасно визначений тип цукрового діабету і необхідність в ІТ як основного методу лікування. Хворі з тривалістю захворювання більше 5 років були своєчасно переведені на монотерапію інсуліном враховуючи декомпенсацію ЦД, доза складала в середньому 0,4 Од/кг. Пацієнти, у яких тривалість ЦД більш значна, то у них і більша середньодобова доза, що вказує на несвоєчасність перевер-

дення і необхідність у великих добових дозах інсуліну, що є небажаним при надлишковій вазі на фоні ЦД II типу.

Аналіз причини переведення хворих на інсулін показав, що у 80 хворих (88 %) – це стан декомпенсації діабету, який не піддавався ТЦП. Треба зазначити, що при переведенні на інсулін лікарі рідко досягали максимальних добових доз ТЦП та використовували комбіновані схеми (окрім 2-х хворих). Причиною ж переведення інших 12 хворих

(12 %) були наявність тяжких супутніх захворювань в анамнезі (частіше цироз печінки, анемія), що є абсолютними показами до ІТ. У трьох випадках причиною переведення було оперативне втручання з приводу діабетичної ступні, після чого хворі залишились на ІТ.

Аналіз частоти хронічних діабетичних ускладнень, залежно від тривалості захворювання, у обстежених хворих наведені в таблиці 2.

**Таблиця 2. Частота ускладнень залежно від тривалості діабету**

Тривалість діабету (роки)	Кількість пацієнтів	Кількість ускладнень		
		ретинопатія	ангіопатія	нефропатія
До 5	19	3(16 %)	11(58 %)	2(11 %)
Від 5 до 10	25	17(68 %)	20(80 %)	5(20 %)
Від 10 до 15	17	15(88 %)	15 (88 %)	5(29 %)
Від 15 до 20	18	10(56%)	16(89 %)	5(28 %)
Від 20	13	13(100 %)	13(100 %)	13(100 %)

У таблиці 2 наведено дані про кількість ускладнень ЦД в абсолютних числах та у відсотках від кількості пацієнтів у даній віковій групі.

У хворих на ЦД II типу із тривалістю захворювання до 5 років частіше зустрічаються зміни з боку судин ніг, що може вказувати на віковий характер групи та наявність макроангіопатії ніг на початку ЦД. Із тривалістю захворювання збільшується відсоток розповсюдженості діабетичної ангіопатії ніг і значно зростає виникнення діабетичної ретинопатії. При тривалості ЦД II типу від 10 до 15 років частота макроангіопатії вирівнюється і складає до 88 %, се-

ред мікроангіопатій превалює ретинопатія. Зміни частоти виникнення ускладнень чітко пов'язані з відсутністю компенсації ЦД, із тривалістю захворювання, зростанням класичних факторів ризику, що є загальними чинниками судинних уражень (табл. 3).

Частоту виникнення хронічних діабетичних ускладнень залежить від компенсації ЦД, саме тому ми вирішили прослідкувати, як часто розвивались ускладнення залежно від тривалості перебування на ТЦП, враховуючи те, що саме декомпенсація вуглеводного обміну була основною причиною переведення хворих на інсулін.

**Таблиця 3. Частота ускладнень залежно від тривалості вживання ТЦП**

Тривалість на ТЦД (роки)	Кількість пацієнтів	Кількість ускладнень		
		ретинопатія	ангіопатія	нефропатія
До 5	40	14 (35 %)	26 (65 %)	5 (12.5 %)
Від 5 до 10	23	21 (91 %)	23 (100 %)	5 (35 %)
Від 10 до 15	17	15 (88 %)	15 (88 %)	9 (53 %)
Від 15 до 20	6	4 (80)	5 (33 %)	2 (33 %)
Від 20	6	6 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)

Аналізуючи дані таблиці 3 видно, що частота появи діабетичних ускладнень чітко залежить від компенсації захворювання. До переведення на ІТ всі хворі отримували ТЦП. Виникає питання: "Як залежить частота діабетичних ускладнень від тривалості отримання ТЦП?". З таблиці 3 видно, що навіть через 5 років на фоні лікування ТЦП має місце діабетична ретинопатія у 35 % пацієнтів, ангіопатія ніг у 65 %, діабетична нефропатія у 12,5 % хворих, що вказує на відсутність компенсації ЦД. При тривалості вживання ТЦП від 5 до 10 років всі показники зростають в 2-2,5 раза, а в подальшому кількість ускладнень не збільшується, мабуть, відбуваються процеси прогресування тяжкості перебігу самих ускладнень. Тривалість ЦД більше ніж 20 років і вживання ТЦП більше 20 років вказує на присутність 100 % різних видів діабетичної ангіопатії з різними ступенями прояву. Аналізуючи дані таблиці 3, можна зробити висновок – при вживанні ТЦП більше ніж 5 років та відсутності можливості компенсувати цукровий діабет необхідно задумуватися про перехід на ІТ, бо швидкість появи ускладнень на фоні декомпенсації захворювання стрімко зростає та залежить від компенсації захворювання.

Для детального аналізу взяли частоту діабетичної ретинопатії – ускладнення, яке має чітко об'єктивні критерії діагностики, не залежить від суб'єктивних скарг хворого та впливу супутніх проявів хвороби. Частота прояву діабетичної ретинопатії складає 35 % у хворих з тривалістю вживання ТЦП до 5 років, а відсоток діабетичної ретинопатії на фоні тривалості ЦД 5 років вдвічі менший. Подібна тенденція спостерігається при тривалості вживання ТЦП та перебігу від 5 до 10 років. У подальшому, незалежно чи хворий тривало отримує ТЦП, чи довго хворіє, відсоток діабетичної ретинопатії майже однаковий, видозмінюється ступінь тяжкості ускладнення (табл. 4, рис. 5).

Так, при вживанні ТЦП до 5 років діабетична ретинопатія мала переважно характер непроліферативної стадії (I ст.), зі збільшенням терміну вживання ТЦП ступінь тяжкості зростає і превалює проліферативна діабетична ретинопатія (III ст.).

Отже, ці дані ще раз вказують, що при перебізі ЦД до 10 років і перебуванні хворих на ТЦП більше 5 років при відсутності компенсації захворювання призводить до збільшення відсотка ускладнень і необхідності своєчасного переведення на ІТ з метою компенсації цукрового діабету та профілактики збільшення ступеня тяжкості ускладнень.

Таблиця 4. Ступінь прояву діабетичної ретинопатії ДР залежно від тривалості вживання ТЦП

Тривалість на ТЦП (років)	Кількість пацієнтів	Кількість хворих		
		ДР I ст.	ДР II ст.	ДР III ст.
До 5	40	8	2	5
Від 5 до 10	23	5	3	13
Від 10 до 15	17	3	3	9
Від 15 до 20	6	2	1	1
Від 20	6	2	0	5

Порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД II типу проявлялись у підвищенні рівня холестерину та тригліцеридів крові. Залежність частоти стривальності цих порушень залежно від тривалості захворювання представлено в таблиці 5.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 5, видно, що частіше зустрічається артеріальна гіпертензія, відсоток якої збільшується з тривалістю вживання ТЦП і захворювання. Артеріальна гіпертензія має характер як прояв діабетичної нефропатії, так і есенційної гіпертензії, відсоток якої явно збільшується на фоні некомпенсованого ЦД.

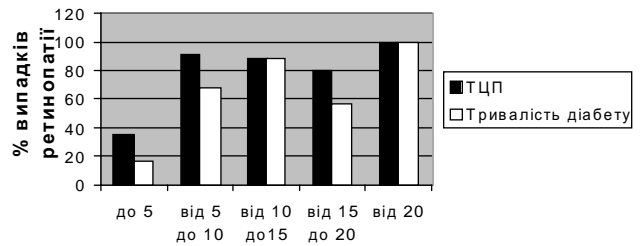


Рис. 5. Кількість ретинопатії залежно від тривалості діабету та вживання ТЦП.

Таблиця 5. Характеристика частоти порушення ліпідного обміну та артеріальної гіпертензії залежно від тривалості вживання ТЦП

Тривалість на ТЦП (роки)	Кількість пацієнтів	Частота порушень ліпідного обміну (%)	Частота артеріальної гіпертензії (%)
До 5	40	25	60
Від 5 до 10	23	35	80
Від 10 до 15	17	10	53
Від 15 до 20	6	84	100
Від 20	6	100	100

Аналізуючи вищенаведені дані таблиць 4 і 5, можна зробити висновок про прямий вплив декомпенсації ЦД на виникнення хронічних ускладнень, про необхідність у досягненні компенсації будь-якою комбінованою терапією (інсулін та ТЦП або моноінсулінотерапія). Основними недоліками ІТ ЦД II типу є збільшення маси тіла хворих на фоні лікування, атерогенна дія стану гіперінсулінемії, наявність прихованих та явних гіпоглікемічних станів [6]. Саме тому можливе застосування комбінованої терапії ТЦП та інсуліну є вибором в тактиці лікування ЦД II типу.

Питання тактики переходу на інсулінотерапію при ЦД II типу залишається дискусійним і буде вивчатися далі.

**ВИСНОВКИ** 1. Рання інсулінотерапія у хворих на цукровий діабет II типу краще зберігає ендогенну секрецію інсуліну та забезпечує більш повний метаболічний контроль.

2. Необхідність в інсулінотерапії прямо пропорційна тривалості діабету. Від своєчасності початку введення інсуліну, адекватності вибраної схеми залежить подальший розвиток захворювання та ускладнень ЦД.

**Література**

1. Adeskope guide to Type 2 diabetes mellitus (European diabetes policy Group 1998-1999) International Diabetes Federation European region. Internet.
2. Андре І. Шен Льеж Бельгия Ступенчатый подход в терапии СД II типа "Медицинский обзор. Диабетология" – 2005. – С. 211-213.
3. Devis S.N. Роль глімепіриду в ефективній терапії ЦД 2 типу // Journal of diabetes and its complications. – 2004. – № 18. – Р. 367-376.
4. Балаболкин М.И., Моисеев С.В. Новые возможности целевого контроля гликемии при комбинированной терапии СД II типа // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 8. – С. 77-80.
5. Вернигородский В.С. Принципы терапии ЦД II типа с учетом некоторых аспектов развития инсулиновой недостаточности // Лікарська справа. – 2004. – № 3-4. – С. 72-75.
6. Генделека Г.Ф. Монотерапія інсуліном хворих на цукровий діабет II типу при розвитку вторинної резистентності до сульфаніламідних препаратів // Ендокринологія. – 2000. – № 2. – С. 72-73.
7. Горшунская М.Б., Белецкая О.М. Функция β-клеток и чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом II типа // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 6-9.
8. Мкртумян А.М. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете II типа // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 17-18.
9. Моисеенко Т.А., Кривоногова Е.М. Дифференцированная терапия СД II типа // Врачебная практика. – 2005. – № 1. – С. 59-63.
10. Приступлюк О.М. Лікування хворих на ЦД II типу // Сімейна медицина. – 2005. – № 3. – С. 26-29.

Левченко В. А., Вакалюк І. П.

## СТАН АДАПТАЦІЙНИХ РЕЗЕРВІВ У ДІВЧАТ З НЦД В УМОВАХ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,  
Івано-Франківський державний медичний університет

СТАН АДАПТАЦІЙНИХ РЕЗЕРВІВ У ДІВЧАТ З НЦД В УМОВАХ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ – Стан показників серцево-судинної системи в умовах фізичних навантажень дозволяє визначити адаптаційні можливості організму людини в цілому. Метою дослідження є вивчення проявів дизадаптації гемодинаміки при вегетосудинних дисфункціях у дівчат в умовах стрес-тесту на велоергометрі “Simens” за протоколом “Cornell” для подальшого визначення шляхів корекції виявлених змін.

СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ У ДЕВУШЕК С НЦД В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ – Состояние показателей сердечно-сосудистой системы в условиях физических нагрузок позволяет определить адаптационные возможности организма человека в целом. Цель исследования – изучение проявлений дисадаптации гемодинамики при вегетосудистых дисфункциях у девушек в условиях стресс-теста на велоергометре “Simens” по протоколу “Cornell” для дальнейшего определения путей коррекции определенных изменений.

THE STATE OF ADAPTATION BACKLOGS AT GIRLS WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA UNDER CONDITIONS OF PHYSICAL LOADING – The state of cardiovascular system parameters under physical loading conditions allows to determine adaptation possibilities of a human organism in whole. The investigation aim is to study manifestations of hemodynamics disadaptation at vegetovascular dysfunctions of the girls under stress-test on the bicycle ergometer? Simens? due to the record “Cornell” in order to determine correction ways of the found changes.

**Ключові слова:** велоергометрія, нейроциркуляторна дистонія, дизадаптація.

**Ключевые слова:** велоэргометрия, нейроциркуляторная дистония, дисадаптация.

**Key words:** bicycle ergometry, vegetovessel dystonia, disadaptation.

**ВСТУП** У клініці та патогенезі нейроциркуляторної дистонії (НЦД) важливе місце посідає зниження адаптаційних ресурсів людини до впливу зовнішніх чинників повсякденного життя. Розумові, психоемоційні, фізичні навантаження висувають підвищені вимоги до резервних можливостей організму, які і визначають так званий запас здоров'я. Стан фізичного здоров'я, адаптаційних можливостей організму та його ресурсів залежить від особливостей реакції фізіологічних систем людини на фізичні навантаження різної інтенсивності [1, 2]. Рівень фізичної працездатності є універсальним показником, який дозволяє оцінити функціональні можливості багатьох систем організму і, перш за все, кардіореспіраторної системи.

У свою чергу, адаптаційні можливості організму під час фізичного навантаження, насамперед, лімітуються станом кисневопостачальної системи. Стан серцево-судинної системи є чутливим показником, особливо в умовах стресових навантажень, який відображає адаптаційні можливості організму людини в цілому. Це особливо важливо для визначення проявів дизадаптації, ступеня тренуваності при кардіологічній патології, вегетативних дисфункціях, у спортсменів і в практично здорових людей.

При динамічному фізичному навантаженні зростає потреба організму в кисні, тому серце посилює свої скорочення і робить їх частішими. Активується гормональна система надниркових залоз і щитоподібної залози, посилюється згоряння вуглеводів, підвищується засвоєння м'язами кисню. Чим більше організм здатний до засвоєння кисню, тим більше у нього виробляється енергії, яка витрачається як на підтримку внутрішніх потреб організму, так і на виконання зовнішньої роботи. Тому максимальна величина аеробних можливостей організму людини є основним критерієм його фізичного здоров'я і життєздатності.

Кількісним виразом рівня здоров'я та показником “величини” здоров'я можуть бути показники максимального споживання кисню (МСК) або  $VO_2$ , які в основному залежать від двох чинників: функції кисневотранспортної сис-

теми і здатності скелетних м'язів засвоювати кисень, що поступає [4]. За даними К. Купера (1970), граничною (пороговою) величиною МСК для чоловіків є 42 мл /кг/хв, для жінок – 35 мл /кг/хв, що позначається як безпечний рівень соматичного здоров'я. За М.М. Амосовим, “кількість” здоров'я визначається сумою резервних потужностей кисневотранспортної системи [5].

Однією з основних причин розладів адаптації у молодому віці є НЦД, яка зустрічається у 60 % молодих людей, віком від 16 до 25 років [6, 7]. Тому питання вивчення стану показників гемодинаміки при НЦД є досить актуальним, особливо в умовах наближених до стресових. Це дозволяє отримати більш достовірну інформацію про резервні можливості кардіореспіраторної системи цих хворих, а також оптимізувати оздоровчі програми виявлених змін із застосуванням методів медикаментозної та фізичної реабілітації.

Незважаючи на сучасні інтервенційні технології, що швидко розвиваються, тестування з фізичним навантаженням – велоергометрична проба (ВЕМ), широко використовується в кардіологічній практиці, функціональній діагностиці, спортивній медицині [4, 8, 9]. Цей метод залишається одним з основних у процесі виявлення і прогнозування перебігу розладів з боку серцево-судинної системи, визначення стану адаптаційних можливостей до фізичного навантаження, виявлення типу гемодинамічних реакцій при цьому, а також дозволяє підтвердити доцільність певного виду лікування [10].

Метою дослідження є вивчення адаптаційних можливостей у дівчат з проявами НЦД в умовах дозованого фізичного навантаження – велоергометричної проби, а також окремі показники гемодинаміки та величину сталого засвоєння кисню в умовах стрес-тесту.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Велоергометрична проба проводилась дівчатам віком 17-22 років, які перебували на обліку відносно НЦД (основна група, n=20), а також практично здоровим дівчатам, які регулярно не займалися фізкультурою і спортом (контрольна група, n=11). Дотепер вважається, що оцінка стану фізичного розвитку, це єдиний позитивний показник здоров'я людського організму, а також ефективності профілактично-лікувальних заходів. Тому ми вивчали динаміку порогової потужності та проводили аналіз хронотропного та інотропного резервів (ХР і ІР) в обох групах [9, 10]. Крім того, досліджувалась енергетична потреба м'язової діяльності за величиною сталого засвоєння кисню ( $VO_2$ ), яку оцінювали під час дозованого навантаження на цифровому велоергометрі, за допомогою програмного забезпечення, стрес-тест-системи фірми “Simens”. Цей показник відображає стійкість організму до дії різних чинників: від гіпоксії і крововтрати до фізичного навантаження. Показник засвоєння кисню можна використовувати для визначення енергетичних витрат, обміну речовин, які визначаються за допомогою МЕТ-еквіваленту.

Велоергометричну пробу виконували на велоергометрі “Simens” за протоколом “Cornell” – східчаста, яка безперервно зростала кожні 2 хвилини на 25 Вт, проба. Під час дослідження проводили контроль за станом пацієнта. Реєстрували динаміку ЧСС, АТ, ЕКГ під час виконання проби і на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й і 10-й хвилини відновного періоду. Критерієм припинення тесту було: досягнення субмаксимальної ЧСС (у 30 % представників основної і 54,5 % контрольної групи), загальне гранична втомленість, запаморочення, наростаючий головний біль, виражена задишка, різке підвищення АТ. Ускладнень під час проведення ВЕМ-

проби не відмічалось. Статистична обробка проведена за допомогою програми SPSS 13.0 for Windows та Excel 2003.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Дослідження, які провели у цій групі дівчат, встановили достовірне зниження толерантності до фізичного навантаження – (82,5±4,8) Вт, (p<0, 01) порівняно з контрольною групою – (127,1±7,2) Вт. Показник ХР на висоті ВЕМ навантаження в контрольній групі становив (79,86±2,72) уд/хв, тоді як в основній групі цей показник досяг (67,14±3,66) уд/хв, різниця становила 18,95 %, p<0,05.

Показник ІР, який певною мірою відображає стан скоротливої функції міокарда, був особливо чутливим до фізичного навантаження у цієї категорії молодих людей, діапазон його коливань мав такий вигляд. В контрольній групі показник ІР становив (38,21±3,64) мм рт.ст., в основній групі – (26,33±3,38) мм рт.ст., тобто його приріст був на 45,12 % менше (p<0,01) від результату отриманого в контрольній групі.

У пацієнтів основної групи очікувана величина VO2 становила (38,52±0,86) мл/кг/хв, на висоті ФН цей показник становив (34,49±1,13) мл/кг/хв, тобто був меншим на 0,5 % (p< 0,05) від необхідного рівня. В контрольній групі на висоті навантаження VO2 становив (38,31±1,09) мл/кг/хв, що на 5,3 % (p<0,05) менше від очікуваної величини – (40,46±0,96) мл/кг/хв. Таким чином, в обох групах спостерігалось достовірне зниження рівня засвоєння кисню на висоті ВЕМ-проби, однак у контрольній групі ця динаміка була менш вираженою. Отриманий результат також свідчить і про недостатні функціональні резерви у молодих людей контрольної групи щодо переносимості фізичних навантажень.

Показники витрат енергії в МЕТ-одинацях на висоті ВЕМ-проби мали такий вигляд: в основній групі він становив (9,85±0,31) од., в контрольній на 10,08 % (p<0,05) більше – (10,95±0,32) од. Більші витрати енергії в контрольній групі свідчать про дещо кращі енергетичні ресурси, а відповідно більш оптимальну утилізацію кисню порівняно з представниками основної групи. Що підтверджувалось і більшою величиною порогового навантаження при виконанні ВЕМ-проби у дівчат контрольної групи.

Більшість дослідників вважає, що гранична втомленість відображає досягнення організмом максимального споживання кисню і воно є суб'єктивним критерієм оцінки фізичної працездатності, не дивлячись на досягнення субмаксимального рівня ЧСС. Крім того, у відновному періоді на 10-й хвилині ЧСС повернулася до вихідного рівня тільки у 15 % обстежуваних основної групи і у 36,4 % контрольної, що теж є підтвердженням наявності глибоких розладів процесу адаптації у цієї категорії молодих людей.

Виявлені зміни з боку серцево-судинної системи, а саме низькі показники ХР та ІР на висоті ВЕМ проби, зниження толерантності до ФН, можна пов'язати з низьким засвоєнням кисню тканинами, неадекватними енергетичними ресурсами у молодих людей обох груп. Вплинути на виявлені зміни можна шляхом призначення фармакологічних препаратів, застосування фізичних методів реабілітації. Тому необхідне своєчасне призначення медикаментозних засобів, які сприяють зменшенню диспропорції між потребою і постачанням серця киснем як шляхом збільшення

кровотоку, так і кращою його утилізацією, більш економічним споживанням кисню, що особливо важливо в умовах стрес-навантаження. Важливим напрямком медикаментозної терапії є корекція розладів мікроциркуляції, які мають місце при НЦД. Призначення оздоровчих форм фізкультури хворим на НЦД є обов'язковим компонентом в комплексній терапії цього захворювання, оскільки регулярні і контрольовані фізичні навантаження оптимізують засвоєння кисню тканинами і тим самим підвищують толерантність людини до дії зовнішніх стресових чинників.

Результати даних досліджень свідчать про необхідність подальшого комплексного вивчення механізмів розладів адаптації у молодих людей з проявами НЦД.

**ВИСНОВКИ** 1. Виявлені зміни свідчать про низьку толерантність до фізичного навантаження, яка поєднується з низькими показниками приросту ЧСС, скоротливої функції міокарда, а також здатності до засвоєння кисню організмом на висоті стрес-тесту при НЦД.

2. Без оптимізації аеробної енергопродукції неможливо усунути прояви дизадаптації при нейроциркуляторній дистонії.

3. Гіпокінезія, викликає зниження енерговитрат, що в свою чергу знижує газообмін. Зменшення енерговитрат призводить до зниження споживання кисню. Про це свідчать показники, отримані в контрольній групі.

4. При НЦД у молодих людей критерієм припинення велоергометричної проби може бути досягнення граничної втомленості чи інших вкрай виражених суб'єктивних проявів, а не тільки субмаксимальної ЧСС.

5. З метою корекції проявів НЦД, підвищення стану адаптації, необхідно використовувати фізичні методи оздоровлення (ЛФК, масаж, водні процедури), фармакологічні препарати (верапаміл, курантіл, беоїд, антиоксиданти), при легких та середніх ступенях тяжкості перевага надається першим.

**Література**

1. Меерсон Ф.З., Халфен Э.Ш., Лямина Л.П. Влияние стрессорной и физической нагрузок на ритмическую деятельность сердца и состояние адренергической регуляции у больных нейроциркуляторной дистонией // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 5. – С. 56-59.
2. Платонов В.Н. Адаптация в спорте. – К.: Здоров'я, 1988. – 216 с.
3. Березовский В.А. Кислородный гомеостазис в норме и патологии // В кн.: Кислородный гомеостазис и кислородная недостаточность. – К.: Наукова думка, 1978. – С. 5-18.
4. Спортивная медицина / Под ред. В.Л. Карпмана. – М.: ФиС, 1987. – С. 161-220.
5. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце. – К.: Здоров'я, 1989. – 216 с.
6. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 752 с.
7. Маколкин В.И. Нейроциркуляторная дистония. – Топ Мед, 1996. – № 5. – С. 24-26.
8. Аулик И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте. – М., 1990. – 192 с.
9. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 296 с.
10. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 208 с.
11. Дембо А.Г. Врачебный контроль в спорте. – М.: Медицина, 1988. – С. 131-181.
12. Дубровский В.И. Спортивная медицина. – М.: Владос, 1998. – С. 66-199.

## ХІРУРГІЯ

Ковальчук О.Л.

**ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ХОЛЕСТАТИЧНОЇ ФОРМИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ І ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ, УСКЛАДНЕНОЇ ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Жовтяниця – клінічний синдром, який притаманний багатьом інфекційним і неінфекційним хворобам (вірусні та токсичні гепатити, гемолітичні жовтяниці, обтурація або оклюзія загальнопечінкової протоки чи холедоха тощо), що супроводжуються іктеричністю шкіри та слизових оболонок. Виявити жовтяницю не складно, оскільки жовте забарвлення шкіри – добре помітна ознака, яка відразу впадає у вічі. Однак можуть бути різні причини, які зумовили розвиток цього синдрому. Тому досить часто виникає гостра потреба швидко діагностувати захворювання, проявом якого стала жовтяниця, і призначити відповідне лікування (ургентне або планове оперативне чи консервативне) [1, 2, 3, 4].

При виявленні у пацієнта жовтяниці найчастіше запідозрюють вірусний гепатит, беручи до уваги його епідемічне поширення. Однак у процесі обстеження хворого частка відміни такого діагнозу досягає 30-40 % [5]. Особливі труднощі виникають у диференційній діагностиці холестатичної форми вірусних гепатитів і обтураційної механічної жовтяниці.

Мета цієї публікації – розглянути основні клініко-епідеміологічні, лабораторні та інструментальні критерії діагностики вказаних захворювань.

Особливості холестатичної форми гострих вірусних гепатитів.

Холестатична форма захворювання може розвинути при гострих вірусних гепатитах різної етіології, однак найчастіше вона виникає у хворих на гострий гепатит В і D [3, 6, 7]. Холестаз буває внутрішньопечінковим і позапечінковим (значно рідше). Внутрішньопечінковий холестаз формується або на рівні гепатоцита (внутрішньоклітинний), або на рівні жовчних ходів (позаклітинний). Підґрунтям внутрішньоклітинного холестаза є екскреторна недостатність печінкових клітин, унаслідок чого порушується виділення жовчі в жовчні каналці й жовчні пігменти накопичуються в гепатоцитах. Позаклітинний холестаз зумовлений пошкодженням жовчовивідної системи на будь-якому рівні (найчастіше на рівні міжчасточкових жовчних проток). Виникають жовчні тромби, що може спричинити некроз гепатоцитів. Тривалий холестаз призводить до відкладання ліпідів у гепатоцитах і звуження жовчних проток. У крові збільшується вміст зв'язаного білірубину, солей жовчних кислот, холестерину, підвищується активність лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази. Розвитку холестатичної форми вірусних гепатитів сприяють деякі фонові захворювання: алкоголізм, наркоманія, цукровий діабет, медікаментозні ураження печінки тощо [6, 7, 8].

При опитуванні хворих на парентеральні гепатити (В, С, D, G) часто виявляється, що в термін від 6 тиж. до 6 міс. до появи жовтяниці вони мали ті чи інші діагностичні або/і лікувальні маніпуляції, які супроводжувалися порушенням цілості шкіри і слизових оболонок (оперативні втручання, урологічні або гінекологічні огляди, фіброгастродуоденоскопія, різні інфузії тощо) [9, 10].

Для холестатичної форми вірусного гепатиту характерні:

- виражене свербіння шкіри;
- слабка інтоксикація організму або навіть її відсутність;
- тривала інтенсивна жовтяниця із зеленим або сіро-зеленим відтінком;

- періодичний субфебрилітет;
- нормальні розміри печінки або незначне її збільшення;
- спленомегалія – у кожного четвертого хворого;
- підвищення у крові активності екскреторних ферментів (лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази), вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів, холестерину і холатів;
- відсутність уробіліну в сечі й стеркобіліну в калі на висоті холестаза;
- незначне підвищення або нормальна активність печінковоклітинних ферментів (АлАТ);
- затяжний перебіг (3-5 міс. і більше);
- відносно сприятливі віддалені наслідки [2, 9, 10].

**Особливості калькульозного холециститу, ускладненого жовтяницею.**

Обтураційна жовтяниця – грізне ускладнення жовчнокам'яної хвороби, яке виникає у 36,9-65,9 % випадків жовчнокам'яної хвороби [12, 13].

Основною патогенезу є механічна перешкода відтоку жовчі у дванадцятипалу кишку, спричинена обтурацією протоки конкрементом, внаслідок чого виникає комплекс патофізіологічних, біохімічних, морфологічних змін гепатоцитів, що призводить до зниження їх екскреторної функції і, відповідно, до холестаза з гіпертензією в жовчних шляхах вище місця обтурації. Переповнені жовчні капіляри розриваються, у гепатоцитах концентрується жовч і вони частково гинуть. Далі жовч проникає в лімфатичні судини перипортального простору, а згодом – у кров. Клінічно це проявляється маніфестацією білірубінемії у формі яскравої жовтяниці [3, 14].

Найчастіше конкременти потрапляють у загальну жовчну протоку з жовчного міхура, що може супроводжуватися нападом печінкової колики. В деяких випадках камінь із шийки жовчного міхура мігрує в просвіт гепатикохоледоха внаслідок розвитку некротичних змін у стінці шийки міхура і утворення холедохоміхурової нориці. Величина і кількість конкрементів у гепатохоледохи можуть бути різними. Поодинокі камені спостерігаються в 30 %, множинні – у 70 % випадків холангіолітіаза. Локалізуються конкременти у холедохи в 60-70 % пацієнтів, у внутрішньопечінкових жовчних протоках – у 5-10 %, в ампулі великого дуоденального сосочка – в 15-25 % (що частіше спричиняє розвиток стійкої механічної жовтяниці) [14].

Жовтяниця, як правило, виникає раптово, через добу після нападу печінкової колики і розвивається переважно у жінок, старших 40 років, в анамнезі – жовчнокам'яна хвороба, згадки про тупий біль у ділянці печінки, періодичне жовтяве забарвлення склер, особливо після порушення дієти. Біль швидко посилюється і через декілька хвилин стає нестерпним, можуть приєднуватись нудота і блювання. Максимальний біль локалізується в ділянці жовчного міхура і епігастрія, іррадіює у праву лопатку і плече, інколи – за груднину. Більшість нападів супроводжується гарячкою, іноді гектичного характеру. Якщо обтурація не усувається, то гострий біль з часом стає тупим, випорожнення знебарвлюються, сеча набуває темно-коричневого кольору. З'являються свербіж шкіри, переміжна гарячка з ознобом. Збільшуються розміри жовчного міхура, він пальпується у

вигляді великого, напруженого округлого утвору (симптом Курвуазьє). Може незначно збільшуватися печінка, яка чутлива при пальпації. За неповного закупорення жовчної протоки жовтяниця наростає поступово [2, 4, 5, 15].

Основні клініко-біохімічні критерії діагностики холестатичної форми вірусних гепатитів і жовчнокам'яної хвороби, ускладненої механічною жовтяницею, наведені в таблиці 1.

**Таблиця 1. Клініко-біохімічні діагностичні критерії холестатичної форми вірусних гепатитів і жовчнокам'яної хвороби, ускладненої жовтяницею**

Ознака	Холестатична форма вірусних гепатитів	Жовчнокам'яна хвороба із механічною жовтяницею
Анамнез	Парентеральні втручання останні 6 тиж. – 6 міс.	Жовчнокам'яна хвороба, напади жовчної колики
Переджовтяничний період	Характерний, від 7 до 14 днів	Початок гострий, з больового синдрому
Біль у ділянці печінки	Відчуття важкості у правому підреб'ї	Сильний, переймоподібний, з іррадіацією в праве плече чи лопатку
Артралгії	Часто на початку захворювання	Відсутні
Гарячка	Субфебрильна, частіше до появи жовтяниці	Дуже часто висока, з великими добовими коливаннями
Спленомегалія	Часто	Немає
Симптом Курвуазьє	Немає	Часто
Концентрація білірубину в сироватці крові	Підвищена за рахунок обох фракцій (більше зв'язаної)	Підвищена за рахунок зв'язаної фракції
Активність сироваткових ферментів	Підвищена активність АлАТ, АсАТ, помірна активність лужної фосфатази, $\gamma$ -глутамілтрансспептидази	Значно підвищена активність лужної фосфатази, $\gamma$ -глутамілтрансспептидази, помірна активність АлАТ, АсАТ
Тимолова проба	Позитивна	Від'ємна
Проба з галактозою (40 г галактози)	Позитивна (виділення із сечею більше 3 г галактози)	Негативна (виділення із сечею менше 3 г галактози)
Реакція сечі на уробілін	Від'ємна на висоті холестази	Від'ємна

Лабораторні критерії діагностики.

**Загальний аналіз крові.** У більшості хворих на ХФГВ виявляють лейкопенію, ШОЕ – нормальна, при жовчнокам'яній хворобі із жовтяницею – лейкоцитоз і підвищення ШОЕ, можливий зсув лейкоцитної формули вліво [3].

**Біохімічний аналіз крові, сечі.** При холестатичній формі вірусних гепатитів значно підвищується рівень загального білірубину за рахунок обох фракцій (з переважанням зв'язаної), у перші дні хвороби суттєво зростає активність ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ), швидко знижуючись, іноді наближаючись до норми в наступні дні (важлива диференційно-діагностична ознака) [6, 9, 10]. А от активність екскреторних ферментів (лужна фосфатаза,  $\gamma$ -глутамілтрансспептидаза) різко підвищується (в 10-15 разів), зростає показник тимолової проби. При механічній жовтяниці на ґрунті жовчнокам'яної хвороби зростає концентрація переважно зв'язаної фракції білірубину; активність АлАТ, АсАТ, показник тимолової проби в нормі або перевищують її незначно (повільно зростаючи при прогресуванні жовтяниці внаслідок розвитку неспецифічного реактивного гепатиту), активність лужної фосфатази і  $\gamma$ -глутамілтрансспептидази значно зростає [16].

Для обох захворювань при дослідженні сечі характерними є позитивні реакції на білірубін і жовчні кислоти, однак при холестатичній формі вірусних гепатитів позитивною також буде реакція на уробілін (у випадку неповного холестази), а при механічній жовтяниці – від'ємна. При навантаженні галактозою (40 г) проба позитивна при ГВ (виділення із сечею більше 3 г), при механічній жовтяниці – проба від'ємна (виділяється менше 3 г галактози з сечею) [3].

**Серологічна діагностика.** Підтвердити вірусний гепатит дозволяє виявлення маркерів вірусів у сироватці крові або в біоптаті печінки хворого. За допомогою імуноферментного методу, що відзначається високою чутливістю і специфічністю, можна виявити антигени збудників у сироватці крові (зокрема HBsAg, HBeAg) та антитіла класу IgM (згодом IgG) до них чи рідше до інших вірусів гепатитів (А, С, D, E, G). Метод полімеразної ланцюгової реакції дає змогу виявити наявність специфічних фрагментів ДНК або РНК вірусів гепатитів у крові, що свідчить про їх реп-

лікацію, і навіть визначити їх кількість (так зване "вірусне навантаження") [6, 9, 10].

Інструментальні методи дослідження.

Рациональною є така послідовність діагностично-інструментальних досліджень при проведенні диференційної діагностики холестатичної форми вірусних гепатитів і механічної жовтяниці на ґрунті жовчнокам'яної хвороби: УЗД (ультразвукове дослідження) – оглядова рентгенографія – ФГДС (фіброгастроудоденоскопія) – ЕРПХГ (ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія) – ЧЧХГ (черезшкірна черезпечінкова холангіографія) – лапароскопія [4, 14]. Інформативними, але рідко використовуваними методами діагностики також є комп'ютерна та ядерно-магнітна томографія (магнітно-резонансна холангіопанкреатографія), ізотопна сцинтиграфія печінки. Цінну інформацію може дати пункційна біопсія печінки з наступним гістологічним дослідженням матеріалу.

На першому етапі треба використовувати неінвазивні методи діагностики (УЗД), на другому – інвазивні методи прямого контрастування жовчних шляхів (ЕРПХГ, ЧЧХГ тощо), які у разі потреби можна застосувати також із лікувальною метою (ендоскопічна папілосфінктеротомія при холедохолітазі). Якщо ж виконання першого етапу дослідження дозволяє точно встановити діагноз, то необхідність у проведенні наступних відпадає.

**Ультразвукова діагностика** є дуже цінним методом дослідження гепатобіліарної системи завдяки своїй неінвазивності, достовірності та інформативності, які досягають 90,1-98,5% і більше [1, 17, 18, 19]. При холестатичній формі вірусних гепатитів виявляється збільшення розмірів печінки з дифузними її змінами, без патологічних змін з боку біліарної системи.

При обтураційній на ґрунті жовчнокам'яної хвороби жовчний міхур має вигляд ехонегативного утвору з нерівномірно ущільненими і потовщеними стінками. Ехоструктура вмісту міхура неоднорідна, з конкрементами у вигляді ехопозитивних включень і ультразвуковою "доріжкою" за ними. Основна ехографічна ознака – розширення внутрішньопечінкових і/або позапечінкових жовчних проток, часто на фоні збільшення розмірів печінки і підвищення її ехогенності [17]. За допомогою УЗД можна знайти камені в



жовчному міхурі в 90 % випадків, а при локалізації конкрементів у термінальному відділі холедоха лише у 20-30 %, оскільки цьому перешкоджають голівка підшлункової залози і дванадцятипала кишка з газом [1]. Диференційна діагностика жовчнокам'яної хвороби дуже відповідальна, бо діагностична помилка призводить до запізнення з оперативним лікуванням [18].

При **оглядовій рентгенографії** у хворих із механічною жовтяницею на ґрунті жовчнокам'яної хвороби можна виявити конкременти в жовчному міхурі, при холецистохолангіографії – різке розширення позапечінкових проток, округлі дефекти наповнення в термінальному відділі загальної і печінкових жовчних проток. У хворих із холестатичною формою вірусних гепатитів патологічних змін не буде [3].

За допомогою **ЕГДС** у хворих із холестатичною формою вірусних гепатитів і механічною жовтяницею на ґрунті жовчнокам'яної хвороби найчастіше виявляють безбарвний дуоденальний сік. При холестатичній формі вірусних гепатитів він іноді забарвлений внаслідок часткової прохідності жовчних шляхів і потрапляння жовчі в дванадцятипалу кишку.

**ЕРПХГ** виконується за допомогою дуоденоскопа, через який проводять катетер у великий дуоденальний сосочок, куди пропускають йодовмісний контраст. Спочатку на екрані, а згодом на серії рентгенограм вивчають стан крупних жовчних проток і жовчного міхура. При цьому вдається встановити прохідність жовчних проток чи рівень їх блокади, в більшості випадків стає зрозумілим, в якому стані знаходиться жовчний міхур. Недоліком методу є висока частота невдалих канюляцій великого дуоденального сосочка (15-20 %) [20].

**ЧЧХГ** внутрішньопечінкових жовчних проток є цінним методом діагностики при обтураційному холестази, особливо, коли неможливо провести ЕРПХГ. Оскільки ЧЧХГ достатньо складна процедура з частими ускладненнями, її слід виконувати в добре оснащений операційний за участю досвідченого фахівця. До неї вдаються у таких випадках:

- коли дані клініко-лабораторних та інших методів досліджень не дозволяють диференціювати механічну жовтяницю від паренхіматозної;
- коли не встановлено природу і рівень обтурації позапечінкових жовчних проток, а уточнити форму захворювання методом ЕРПХГ через низку обставин неможливо;
- якщо у хворого внаслідок тривалої закупорки жовчних проток розвинулась виражена холемічна інтоксикація, для усунення якої доцільно поєднувати діагностичне дослідження з внутрішньопротоковими лікувальними заходами [14].

**Лапароскопія** належить до технічно простих і безпечних методів дослідження. Однак її застосування протипоказане при дуже тяжкому загальному стані хворого, вираженій серцевій і легеневій недостатності, а також при підозрі на масивний злуковий процес у черевній порожнині. Диференційна діагностика жовтяниці базується, головним чином, на візуальній оцінці кольору печінки. Яскраво-червоний колір її є достовірною ознакою холестатичної форми вірусних гепатитів, жовчний міхур атонічний, інколи збільшений. Зелене або зеленувато-коричневе забарвлення печінки з гладкою поверхнею і розширенням субкапсулярних жовчних проток вказує на жовтяницю обтураційного походження, жовчний міхур часто в злука, із запальними змінами стінки [14]. Встановити причину жовтяниці за ендоскопічними ознаками складно в ранні терміни захворювання, оскільки відомо, що відмітного колірного відтінку печінка набуває через 2-3 тижні з моменту появи жовтяниці. Абсолютно достовірною методикою підтвердження обтураційного генезу жовтяниці є інтраопераційна холангіоскопія.

**Комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія** – об'єктивні (виявлення холедохолітіазу, роз-

ширення внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток як ознак обтураційного холестази, кіст і пухлин печінки), але досить дорогі методи діагностики, а проведення комп'ютерної томографії супроводжується ще й променевим навантаженням для пацієнта [2, 22]. Тому при здійсненні диференційної діагностики між холестатичною формою вірусних гепатитів і механічною жовтяницею на ґрунті жовчнокам'яної хвороби застосування методу УЗД закономірно займає перше місце [16].

**Пункційна біопсія** при механічній жовтяниці, як правило, протипоказана, оскільки підвищений тиск у жовчних шляхах може призвести до витoku жовчі з пункційного отвору в черевну порожнину. Її проведення можливе тільки з одночасною декомпресією жовчних шляхів за допомогою черезшкірної холангіостоми, а пункційний отвір слід заклеювати медичним клеєм (МК-8). Діагностична цінність цього методу невелика, оскільки гістологічні картини внутрішньопечінкового і підпечінкового холестази подібні [2].

**Ізотопна скінтиграфія печінки** при тривалому перебігу жовчнокам'яної хвороби і виражених запальних змінах у системі жовчних шляхів виявляє зниження накопичення ізотопу аж до утворення дефекту наповнення в ділянці розміщення міхура [12, 22].

Таким чином, сучасні лабораторні методи і, особливо, інструментальні дослідження дозволяють досить чітко і в стислі терміни провести диференційну діагностику холестатичної форми вірусних гепатитів і жовчнокам'яної хвороби, ускладненої жовтяницею, встановити точний діагноз і застосувати адекватне лікування.

#### Література

1. Швайченко А.А., Стародубцева Л.А., Красношапка Т.В. и др. Значение ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики желтух // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: Мат. научно-практ. конф. з міжнародною участю (Харків, 11-12 березня 2003 року). – Харків, 2006. – С. 295-296.
2. Чемич М.Д., Ільїна Н.І., Сніцарь А.О., Бинда Т.П. Жовтяниці: діагностика, диференційна діагностика: Навчальний посібник. – Суми: Вид-во СумДУ, 2005. – 282 с.
3. Зубик Т.М., Іванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л. Дифференціальна діагностика інфекційних болезней: Руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1991. – 336 с.
4. Клінічна хірургія / За ред. Л.Я. Ковальчука, В.Ф. Саєнка, Г.В. Книшова. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 504 с.
5. Дунаевский О.А. Дифференціальна діагностика захворювань печені. – Л.: Медицина, 1985. – 264 с.
6. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
7. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. – М.: Издательский дом ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 218 с.
8. Скальга И. М., Фролов В. М. Патология печени сочетанного вирусного и алкогольного генеза (патогенез, клиника, диагностика, лечение, реабилитация). – Харьков–Луганск, 1994. – 156 с.
9. Мусабаев И.К., Мусабаев Э.И. Вирусные гепатиты В, D (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, дифференціальна діагностика, терапия и профилактика). – Ташкент: Изд-во мед. лит. им. Абу Али ибн Сины, 2002. – 256 с.
10. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – 856 с.
11. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб.: Изд-во "Диалект", М.: Изд-во "БИНОМ", 2005. – 864 с.
12. Крендель А.П., Ерамишанцев А.К. Хирургическая эндоскопия в лечении механической желтухи и холангита // Тезисы докл. I Московского международного конгресса хирургов. – М., – 1995. – С. 259-261.
13. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Шойхет А.Н. Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи. – Красноярск: Издательство Красноярского университета, 1990. – 112 с.
14. Галеев М.А., Тимербулатов В.М., Гарипов Р.М., Верзакова И.В. Желчно-каменная болезнь и холецистит. – М.: МЕДпресс-информ., 2001. – 280 с.
15. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 1. – С. 81-92.

16. Шкурба А.В. Позапечіноковий холестаза при вірусних гепатитах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1996. – 24 с.

17. Митьков В.В., Брюховецький Ю.А., Соколов А.И. и др. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: (В 2-х т.) / Под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, – Т. 1. – 1996. – 336 с.

18. Рязанов Д.Ю., Михеев Ю.А. Лечение холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, с использованием препарата эспалон // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 115-117.

19. Даценко Б.М., Ибишов Ш.Ф. Комплексная диагностика в неотложной абдоминальной хирургии. – К.: Здоров'я, 1991. – 262 с.

20. Чесноков Е.В., Кашуба Э.А. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии. – Тюмень: Изд-во "ИПП Тюмень", 2000. – 288 с.

21. Шлоссберг Д., Штульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: Пер. с англ. – М. – СПб.: Изд. "БИНОМ" – "Невский диалект", 1999. – 318 с.

22. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.

Дрижак В.І.

## МЕТАСТАЗУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МЕТАСТАЗУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ – В огляді літератури окреслені загальні закономірності процесу метастазування. Особливу увагу приділено впливу факторів пухлинного мікрооточення на активність метастазування злоякісних пухлин.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ – В обзоре литературы очерчены общие закономерности процесса метастазирования. Особое внимание уделено влиянию факторов опухолевого микроокружения на активность метастазирования злокачественных опухолей.

METASTAZING OF MALIGNANT TUMORS AND ITS REGULATION – Common conformities of metastazing process are described in the literature review. Special attention is paid to influence of factors of tumor microsurroundings on activity of metastazing of malignant tumors.

**Ключові слова:** рак, метастазування, пухлинне мікрооточення.

**Ключевые слова:** рак, метастазирование, опухолевое микроокружение.

**Key words:** cancer, metastazing, tumor microsurrounding.

Здатність до інвазії та метастазування – кардинальна властивість злоякісних пухлин. Загалом основні етапи метастатичного каскаду окреслені давно. Класична концепція метастазування передбачає існування певної послідовності подій, зокрема наявність першого кола розповсюдження раку – від первинної пухлини до регіонарних лімфатичних вузлів. Після виснаження бар'єрних функцій останніх настає друге коло метастазування – розсіювання ракових клітин у віддалених органах. Однак сучасні досягнення фундаментальної та клінічної онкології суттєво поглибили розуміння загальновідомої схеми поширення пухлини. Перш за все це стосується пухлинного мікрооточення. Вивчення біологічної активності факторів пухлинного мікрооточення разом з параметрами агресивності пухлинних клітин має велике практичне значення, оскільки дає можливість прогнозувати ймовірність прихованої дисемінації. Аналіз результатів експериментальних і клінічних досліджень механізмів метастазування дає підстави для висновку про важливу роль речовин, що синтезуються як злоякісними, так і стромальними клітинами пухлини. У процесі неопластичної прогресії ці речовини нагромаджуються у пухлинному мікродовкіллі. Цитокіни, протеази, компоненти екстрацелюлярного матриксу разом з клітинами, що їх продукують, беруть участь у формуванні пухлинної мікроекосистеми. Через специфічні рецептори та внутрішньоклітинні сигнальні шляхи пухлинна мікроекосистема впливає на стан геному ракової клітини, зумовлюючи його нестабільність та схильність до мутацій. Як наслідок, може змінюватись ступінь злоякісності, метастатична агресивність раку, формуватися резистентність до терапії. Можливо, саме особливості пухлинного мікродовкілля вже на початкових стадіях раку визначають майбутню поведінку

пухлини в організмі, швидкість її генералізації, здатність протистояти протипухлинній терапії [1].

Метастатичний каскад злоякісних пухлин складається з наступних етапів.

**Адгезія.** Кадхерини – глікопротеїни зумовлюють фіксацію між собою (адгезію) споріднених клітин. Кадхерини розміщені на мембранах клітин. У випадках раку експресія кадхеринів на поверхні клітин зменшується, а, отже, рухливість і міграція ракових клітин збільшується [2-6].

**Інвазія** злоякісних клітин – здатність проникати в екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ). "Прилипання" до ЕЦМ відбувається за допомогою спеціальних рецепторів адгезії – інтегринів. Якщо в нормальних епітеліальних клітинах інтегрини розміщені полярно (розміщені на поверхні клітин, що контактують з базальною мембраною), то в ракових клітинах інтегрини розміщені по всій поверхні клітин, що полегшує фіксацію злоякісних клітин до елементів ЕЦМ [7, 8].

**Протеоліз ЕЦМ** відбувається за рахунок протеїназ, які продукуються злоякісними клітинами: гепаринази, матриксні металопротеїнази (колагенази, желатинази, протеоглікани), [9-12]. Сюди ж належать катепсин-Д, активатор плазміногену [13]. Протеоліз здійснюється поетапно: фіксація ракової клітини – деградація ЕЦМ – відкріплення і міграція ракової клітини.

Протеоліз блокують тканинний інгібітор металопротеїнази (ТІМП), інгібітор активатора плазміногену (ІАП) та ін. [14, 15].

**Міграція** – етап інвазії, що забезпечує проходження клітин пухлини через деградовані базальні мембрани та ділянки матриксного протеолізу у зони з кращим кисневим та метаболічним забезпеченням. Процес пересування злоякісних клітин зумовлений цитокінами, які продукуються пухлинами: автокриний фактор пересування (АФП), фактор стимуляції міграції (ФСМ), інсуліноподібний фактор росту (ІПФР) тощо. Ракові клітини здійснюють амебоїдні рухи. Здатність до міграції дозволяє злоякісним клітинам покинути несприятливе довкілля, уникнути дії індукторів апоптозу і опинитися в оптимальному середовищі.

**Ангіогенез** – формування внутрішньопухлинної судинної сітки відбувається майже одночасно з процесом інвазії.

Ангіогенез стимулюється, насамперед, гіпоксією. Стан гіпоксії пухлинних клітин призводить до активації генів і транскрипції білків, які забезпечують виживання злоякісних клітин в умовах гіпоксії. Це так звані гіпоксія-індуковані фактори (ГІФ-1, ГІФ-2, ГІФ-3). Вони регулюють утворення фактора росту судинного ендотелію (ФРСЕ). Останній безпосередньо викликає проліферацію ендотеліоцитів та формування судинної сітки [1].

Крім гіпоксії, проангіогенну активність проявляє окислювальний стрес [16, 17]. Нагромадження в пухлині вільних кисневих радикалів зумовлює запуск програм, що ведуть до ініціації ангиогенезу. До факторів, що відіграють роль пускових в процесі ангиогенезу, належать ацидоз, гіпоглікемія, механічний стрес внаслідок тиску злюкисних клітин на навколишні тканини.

Отже, мікрооточення пухлини 1-2 мм в діаметрі має кілька чинників, що індують розвиток кровоносних судин. До цього моменту ракові клітини отримували поживні речовини шляхом дифузії з міжклітинного простору.

Процес ангиогенезу складається із низки пов'язаних подій: ендотеліоцити стимулюються ангиогенними факторами та, руйнуючи базальну мембрану, мігрують в інтерстицій, проліферують. Молоді ендотеліоцити контактують між собою та з білками ЕЦМ (фібронектин, ламінін та ін.), формуючи канали, організуються в тубулярні структури. Паралельно з кровоносними формуються лімфатичні судини, які дренують інтерстиційну рідину навколо пухлини [18].

Судини пухлин не мають периваскулярних клітин і не завжди навіть сформована гомогенним пластом ендотеліоцитів стінка судин, що полегшує злюкисним клітинам потрапляння у кровоносні судини [19, 20].

Активаторами росту та міграції ендотеліоцитів є ангиогенін, епідермальний фактор росту (ЕФР), фактор росту судинного ендотелію (ФРСЕ), естрогени, інтерлейкіни, простагландини, фактор некрозу пухлин (ФНП), [21-25]. Інгібіторами ангиогенезу вважаються ангиостатин, ендостатин, інтерферони, інтерлейкіни та ін. [1].

Інтравазація – пенетрація стінки кровоносних та лімфатичних судин злюкисними клітинами – є центральною подією метастатичного каскаду. Механізм проникнення ракових клітин в судинне русло забезпечується руйнівною дією протеаз на судинну стінку, секретованих пухлинними клітинами.

**Циркуляція.** Відомо, що з пухлини розміром 1 см<sup>3</sup>, яка активно проліферує, понад 1 мільйон клітин може потрапляти в циркуляторне русло щодня. На щастя, лише незначна кількість циркулюючих ракових клітин дає початок метастатичним колоніям. В експерименті було показано, що менше ніж 5 % злюкисних клітин з тих, що поступають у кровоносне русло, стають джерелом виникнення метастазів [26]. Зв'язок пухлинних клітин з лімфатичними каналами існує лише на периферії пухлин. Злюкисні клітини з плином лімфи попадають в лімфовузли. Вже протягом 10-60 хв значна частина злюкисних клітин виноситься з лімфатичних вузлів у відповідні (диферентні) судини.

Абсолютна більшість пухлинних клітин під впливом факторів природного імунітету елімінується в циркуляторному руслі. Але їх шанси на виживання значно зростають при формуванні клітинних агрегатів, пухлинних емболів. Кількість емболів корелює з розмірами пухлини, тривалістю пухлинного процесу [27]. Виживанню сприяють також відкладання фібрину, налипання тромбоцитів на пухлинні емболи. Вони захищають пухлинні комплекси від деструкції клітинами природного імунітету та сприяють затримці ракових емболів у капілярному ложі [28]. Сприятливим фактором для формування пухлинно-тромбоцитарних комплексів є характерна для онкологічних хворих висока коагулянтна активність крові, що виникає за рахунок підвищеного рівня тромбопластину та здатності злюкисних пухлин індукувати агрегацію тромбоцитів. Саме тому застосування антикоагулянтів та дезагрегантів зменшує кількість гематогенних метастазів [29-31].

Затримка пухлинних емболів в капілярному руслі віддалених органів відбувається в результаті:

- а) механічного застрягання емболів;
- б) специфічної адгезії пухлинних комплексів, що забезпечується взаємодією рецепторів адгезії, розташованих на поверхні ендотелію капілярів (інтегрини).

Затримані в капілярному ложі ракові комплекси можуть вижити або бути знищеними макрофагами, природними клітинами-кіллерами.

Одним з найважливіших факторів, що контролює пасаж ракових клітин через капілярне русло та їх виживання, вважається оксид азоту. У значній кількості оксид азоту продукується стимульованими макрофагами і діє як агент цитотоксичного захисту. Він продукується також ендотеліальними клітинами і залучається до таких процесів, як підтримка кровообігу за рахунок релаксації посмугованих м'язів та забезпечення антитромботичності поверхні ендотелію. Оксид азоту регулює агрегацію тромбоцитів, які впливають на затримку ракових клітин у капілярному ложі.

**Екстравазація.** Після затримки і адгезії пухлинних клітин у капілярному ложі, за умови їх виживання, можливим є їх вихід за межі судин – в позасудинний простір. Цей процес забезпечують ті ж самі молекулярні механізми, що й початкову локальну інвазію. У позасудинному просторі, в паренхімі різних органів пухлинні клітини опиняються в новому тканинному мікросередовищі, зазнають різноманітних паракринних стимулюючих та гальмівних щодо росту сигналів. Баланс між позитивними та негативними ростовими сигналами може зумовити дрімотний стан комплексів злюкисних клітин. До відомих тканинних інгібіторів росту належать трансформуючий фактор росту в (ТФР-β), мамастатин тощо [32, 33]. До паракринних стимуляторів росту належать ті ж цитокіни, що забезпечують репаративні процеси в паренхіматозних органах, зокрема ТФР-α [34]. Рост-стимулюючі цитокіни сприяють збільшенню метастатичних вузлів та розвитку судин. Наприклад, ТФР-α продукується гепатоцитами під час регенерації печінки. Водночас він же стимулює ріст внутрішньопечінкових метастатичних вузлів. Рак певних локалізацій має "улюблені" місця метастазування. Циркулюючи в організмі, ракові клітини проходять через циркуляторне русло багатьох органів, а формують метастази лише в певних тканинах, з певним складом ЕЦМ, набором цитокінів, рецепторів адгезії тощо. Це дозволило сформулювати гіпотезу "зерна і ґрунту" для характеристики локалізації дистантних метастазів.

Підсумовуючи представлені дані, можна констатувати, що метастазування злюкисних клітин можливе за наявності певного проліферативного потенціалу, генетичної нестабільності та низки фенотипових ознак. До них належать: а) здатність до продукції ангиогенних факторів; б) рухливість; в) здатність до продукції протеаз, а відтак спроможність до інвазії; г) виживання у циркуляторному руслі. Однак складні взаємодії між злюкисною клітиною та елементами пухлинного мікродовкілля (ЕЦМ, рецепторами адгезії, цитокінами, протеазами, стромальними мезенхімальними клітинами, ендотелієм, імуніцитами) можуть модифікувати очікуваний результат [1]. Саме взаємодії в рамках пухлинної мікроекосистеми зумовлюють кінцеву активацію або гальмування метастатичного каскаду злюкисних пухлин.

#### Література

1. Володько Н.А. Метастазування злюкисних пухлин: роль факторів пухлинного мікродовкілля. – Львів: Медицина світу, 2002. – 200 с.
2. Umbas R., Schalken J.A., Alders T.W. et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer // *Cancer Res.* – 1992. – V. 52. – P. 5104-5109.
3. Mayer B., Jonson J.P., Leil F. et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: downregulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 1690-1695.
4. Oka H., Shiozaki H., Kobajashi H. et al. Expression of E-cadherin cell adhesion molecule in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 1696-1701.
5. Kadowaki T., Shiozaki H., Inoue M. et al. E-cadherin and α-catenin expression in human esophageal cancer // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54. – P. 291-296.

6. Schipper J.H., Frixen U.H., Behrens J. et al. E-cadherin expression in squamous carcinomas of the head and neck: inverse correlation with tumor differentiation and lymph node metastasis // *Cancer Res.* – 1991. – V. 51. – P. 6328-6337.
7. Woodhouse E.C., Chuagui R.F., Liotta L.A. General mechanisms of metastasis // *Cancer.* – 1997. – V. 80. – P. 1529-1537.
8. Liotta L.A., Tryggvason K., Garbisa S. et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen // *Nature.* – 1980. – V. 284. – P. 67-68.
9. Nakajama M., Welch D., Nicolson G.L. Degradation of basement membrane type IV collagen and lung subendothelial matrix by rat mammary adenocarcinoma cell clones of differing metastatic potentials // *Cancer Res.* – 1987. – P. 4869-4876.
10. Ostrowski L.E., Rinch J., Kreig P., Martison L. Expression patterns of a gene for a secreted metalloproteinase during late stages of tumor progression // *Mol. Carcinog.* – 1988. – V. 1. – P. 13-19.
11. D'Errico A., Garbisa S., Liotta L.A. et al. Augmentation of type IV collagenase, laminin receptor, and Ki 67 proliferation antigen associated with human colon, gastric and breast carcinoma progression // *Mod. Pathol.* – 1991. – V. 4. – P. 239-246.
12. Levy A., Ciocce V., Sobel M.E. et al. Increased expression of the 72 kDa type N collagenase in human colonic adenocarcinoma // *Cancer Res.* – 1991. – V. 51. – P. 439-444.
13. Sappino A.P., Busso N., Belin B., Vassali J.D. Increase of urokinase type plasminogen activator gene expression in human lung and breast carcinomas // *Cancer Res.* – 1987. – V. 47. – P. 4043-4049.
14. Steller-Stevenson W.G., Brown P., Onisto M. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) mRNA expression in tumor cell line and human tumor tissue // *J. Biol. Chem.* – 1990. – V. 256. – P. 13933-13938.
15. De Clerck Y., Yean T., Ratzkin B. et al. Purification and characterization of two related but distinct metalloproteinase inhibitors secreted by bovine aortic endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 1989. – V. 264. – P. 17445-17453.
16. Brown N.S., Bicknell R. Oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2001. – V. 3. – P. 323-327.
17. Toyokuni S., Okamoto K., Yodoi J., et al. Persistent oxidative stress in cancer // *FEBS Lett.* – 1995. – V. 358. – P. 1-3.
18. Leu A.J., Berk D.A., Lymboussaki A. et al. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular functional evaluation // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60. – P. 4324-4327.
19. Benjamin L.E., Golijanin D., Itin A., et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows VEGF withdrawal // *J. Clin. Invest.* – 1999. – V. 103. – P. 159-165.
20. Gain R.K. Determination of tumor blood flow: a review // *Cancer Res.* – 1998. – V. 48. – P. 2641-2658.
21. Szala S., Radzikowski Cz. Podłoże molekularne angiogenezy nowotworow // *Nowotwory.* – 1997. – V. 47. – P. 1-19.
22. Carmeliet P. Angiogenesis in cancer and other diseases // *Nature.* – 2000. – V. 407. – P. 249-257.
23. Grant D.S., Kibbey M.C., Kinsella I.L. et al. The role of basement membrane in angiogenesis and tumor growth // *Pathol. Res. and Pract.* – 1994. – V. 190. – P. 854-863.
24. Kibbey M.C., Grant D.S., Kleinman H.K. Role of the SIKVAV site of laminin in promotion of angiogenesis and tumor growth: an in vivo Matrigel model // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1992. – V. 84, N 21. – P. 1633-1638.
25. Weiss L., Orr F.W., Honn K.V. Interactions between cancer cells and the microvasculature: a rate-regulator for metastasis. Review // *Clin. Experiment. Metast.* – 1989. – V. 7. – P. 127-167.
26. Roberts S., Long L., Ionasson O. et al. The isolation of cancer cells from the blood stream during uterine curettage // *Surg. Gynec. Obst.* – 1960. – V. 111. – P. 1-13.
27. Liotta L.A., Kleinerman J., Sidel G.M. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process // *Cancer Res.* – 1976. – V. 36. – P. 809-814.
28. Gorelik E. Augmentation of the antimetastatic effect of anticoagulant drugs by immunostimulation in mice // *Cancer Res.* – 1987. – V. 47. – P. 809-814.
29. Karparkin S., Pearlstein E., Ambrogio C. et al. Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction in vitro and metastasis formation in vivo // *J. Clin. Invest.* – 1988. – V. 81. – P. 1012-1018.
30. Gasic G.J. Role of plasma, platelets and endothelial cells in tumor metastasis // *Cancer Metastasis Rev.* – 1984. – V. 3. – P. 99-2005.
31. Fidler I.J., Bucana C. Mechanism of tumor cell resistance to lysis by syngenic lymphocytes // *Cancer Res.* – 1977. – V. 37. – P. 3945-3952.
32. Erwin P.R., Kaminski M.S., Cody R.L. et al. Production of mammastatin, a tissuespecific growth inhibitor, by normal human mammary cells // *Science.* – 1989. – V. 244. – P. 1585-1592.
33. Prowman F.D., Freen J.M., MacDonald V.L. et al. The amphiregulin gene encodes a novel epidermal growth factor-related protein with tumor-inhibitory activity // *Mol. Cell. Biol.* – 1981. – V. 10. – P. 1969-1979.
34. Malden L., Novak U., Burgess A. Expression of transforming growth factor- $\alpha$  messenger RNA in normal and neoplastic gastrointestinal tract // *Int. J. Cancer.* – 1989. – V. 43. – P. 380-387.

## АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Таран О.А., Мазорчук Б.Ф.

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ У ЖІНОК

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ У ЖІНОК – У статті (огляді літератури) узагальнені дані останніх років, що представляють сучасний погляд на проблему профілактики та лікування післяопераційних спайок, які можуть стати можливим фактором трубно-перитонеального безпліддя. Представлені результати стали фундаментом розробки нових підходів до фармакопрофілактики післяопераційних спайок у жінок репродуктивного віку.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН – В статье (обзоре литературы) обобщены данные последних лет, представляющие современный взгляд на проблему профилактики и лечения послеоперационных спаек, которые могут стать возможным фактором трубно-перитонеального бесплодия. Представленные результаты стали фундаментом разработки новых подходов к фармакопрофилактике послеоперационных спаек у женщин репродуктивного возраста.

MODERN ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE ADHESIVE PROCESS AT WOMEN – The article (review of literature) summarizes the data of last years which represent a modern sight upon the problem of preventive maintenance and treatment of postoperative adhesions which can become the possible factor of tubo-peritoneal infertility. The submitted results became the base for the development of new approaches to pharmacological prophylaxis of postoperative adhesions at women of reproductive age.

**Ключові слова:** післяопераційний спайковий процес, безпліддя, фармакопрофілактика.

**Ключевые слова:** послеоперационный спаечный процесс, бесплодие, фармакопрофилактика.

**Key words:** postoperative adhesive process, infertility, pharmacological prophylaxis.

Втрата мезотелієм очеревини антиадгезивних властивостей призводить до утворення зрощень між парієтальним і вісцелярним листками очеревини. Ці зрощення називають спайками. Процес утворення спайок може зумовити симптомокомплекс, відомий під назвою спайкова хвороба [4, 5, 10, 17, 19, 26, 29]. За даними літератури, частота виникнення післяопераційних спайок коливається від 55 до 100%, що, на нашу думку, пов'язано з різним підходом до оцінки цього процесу, важкістю раніше перенесених оперативних втручань, технічним забезпеченням, оперативною технікою хірурга, а також безліччю інших чинників, які впливають на частоту утворення і характер післяопераційних спайок. Спайковий процес є одним з частих явищ після втручань на органах черевної порожнини, яке в подальшому може призвести до таких серйозних ускладнень, як жіноче безпліддя. Діагностика, лікування, а головне – профілактика, складають на сьогодні одну з актуальних проблем сучасної гінекології. Найбільша питома вага (до 60-70%) в структурі жіночого безпліддя належить трубно-перитонеальному чиннику [5, 8, 28].

Одним із шляхів профілактики утворення післяопераційних спайок є не просто розробка найбільш раціональних методів оперативних втручань з використанням ендоскопічної техніки, операційних мікроскопів, мікрохірургічних інструментів, лазерів, електро- і термокоагуляторів, більш фізіологічних шовних матеріалів з сучасних полімерів, а також пошук нових підходів до самої операції, заснованих на дотриманні принципів реконструктивно-пластичної хірургії, і рання відновна терапія в післяопераційному періоді. Ці принципи полягають в проведенні, по можливості,

найменш травматичної операції, збереженні природного взаєморозташування органів малого таза, застосуванні засобів, які поліпшують перебіг репаративних процесів [4, 5, 8, 23, 33].

За даними літератури, для профілактики процесу утворення спайок пропонуються найрізноманітніші засоби, які відрізняються за механізмом дії, способом застосування і ефективністю. На сьогодні існують наступні напрямки профілактики спайкоутворення: максимальне зменшення травматизму очеревини, зменшення запальної реакції в ділянці операції, зменшення імовірності випадання фібрину в черевну порожнину, обмеження пошкоджених мезотелійних поверхонь, інгібування проліферації фіброblastів, фармакологічна корекція парезу кишечника. Питання про необхідність зниження запальної реакції (що в кінцевому результаті призводить до випадання фібрину) в ділянці операції не підлягає сумніву, однак для досягнення цієї мети різні автори пропонують різноманітні засоби. Одними із перших таких засобів були стероїдні гормони, фібринолітики, антикоагулянти. Стероїди здійснюють вплив за рахунок пригнічення запального процесу, оскільки вони інгібують фосфоліпазу  $A_2$  і перешкоджають таким чином гідролізу фосфоліпідів та утворенню вільної арахідонової кислоти. Стероїди, пригнічуючи запальний процес, порушують регенерацію тканин, тому їх самостійне застосування в даному випадку вважають патологічно виправданим, але патогенетично невірним [4, 5].

В експерименті на кролях доведено, що інтраперитонеальна інстиляція saline та sodium chromoglycate суттєво зменшує спайкову формацію в порожнині таза. До того ж додавання до цієї суміші аprotініну та дексаметазону дозволяло їй перевагу в зменшенні спайок порівняно з контрольною групою [25].

Фібринолітичні і протеолітичні ферменти ще зовсім недавно були основними патогенетичними засобами. Адже їх дія пов'язана з лізисом фібрину, який випав у черевну порожнину, що є основною патогенетичною ланкою спайкового процесу. Доповнення фібринолітичної терапії протеолітичними ферментами помітно прискорює лізис фібрину, який випав у черевну порожнину [4]. Рекомендований раніше гепарин не набув широкого розповсюдження, оскільки він не має прямої фібринолітичної активності, а лише побічно гальмує перетворення фібриногену у фібрин, що може стати причиною ранньої післяопераційної кровотечі. Тому від застосування гепарину як засобу, що попереджує утворення злук, багато хто відмовився.

Однак досить перспективним вважається експериментальне дослідження еноксипарину Na, який статистично достовірно зменшував площу післяопераційних внутрішньочеревних спайок у білих інбредних щурів [13].

Ряд авторів пропонують використовувати високомолекулярні декстрини [4, 5, 10]. Декстран, який знаходиться в черевній порожнині, за законом осмосу «втягує» приблизно 100 мл води, серозні поверхні внутрішніх органів та парієтальна очеревина знаходяться відокремлено, при цьому зменшується ймовірність утворення післяопераційних спайок в малому тазі. Проте несприятливий ефект, пов'язаний з побічною дією декстранів (анафілактичний шок, набряк

легенів, плевральна кровотеча, а також підвищення частоти інфекційних ускладнень при внутрішньоперитонеальному введенні, значно зужує показання до застосування цих препаратів [35, 36].

Інший метод профілактики утворення післяопераційних спайок полягає в промиванні черевної порожнини за допомогою ізотонічного розчину хлориду натрію або Рингера лактату (засоби для створення штучного асцити) з додаванням гепарину та інших лікарських засобів. Механізм дії подібний до вищевказаного [14].

До препаратів, які діють за принципом ковзання, належать розчини целюлози (карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза та гідроксиметилцелюлоза) або гіалуринової кислоти (Хондротин, Adcon-L) [7, 9, 15]. Вони викликають розшарування відносно одна одної ділянок пошкодженої тканини, попереджуючи при цьому їх злипання за рахунок своєї в'язкості. Однак ці препарати застосовуються в інших галузях хірургії, хоча зустрічаються поодинокі експериментальні дослідження, які стосуються їхньої ефективності при операціях на маткових рогах [5]. Серед побічних дій цих препаратів відмічається атероматозна кальцифікація, анемія, лейкопенія, тому клінічні дослідження з використанням таких засобів обмежені [7, 23].

В експерименті досліджувалась антиадгезивна профілактична дія гіалуринового гідрогелю, котрий містив мітоміцин С (ММС). В ході дослідження виявлено достовірне зменшення післяопераційної адгезивної формації під дією вищевказаного комбінованого препарату [27].

При проведенні експериментального дослідження комбінації різних поліпептидів, таких, як лізозиму, поліглутамату, полізину, котрі були оцінені порівняно з гіалуриновою кислотою, доведено, що поліпептиди значно зменшують адгезивні процеси, порівняно з гіалуриновою кислотою. Особливо це проявлялось при комбінованому застосуванні поліглутамат-полізін. Суміш поліглутамат - лізозим була менш ефективною [31].

При інтраперитонеальному введенні 1 мМ аденозину спостерігається достовірне зменшення проліферації фібробластів, продукції колагену і запального процесу поряд з підвищенням ангіогенезу в зоні пошкодження. Все це призводило до зменшення площі та щільності спайок в черевній порожнині [22].

Заслугує на увагу застосування з профілактичною метою високополімерних сурфактантів, які складаються з гідрофільної та гідрофобної частин (Плуронікс – F127). Механізм дії цих препаратів полягає в зворотному термічному застиганні, при якому водні розчини є рідкими при температурі навколишнього середовища, а при більш високій температурі набувають консистенції гелю [36].

В останні роки для попередження утворення післяопераційних спайок в оперативній гінекології застосовують мембранні бар'єри (adhesion barrier) [38]. Розміщення фізичного бар'єра між двома поверхнями попереджує їх злипання, при цьому, як тільки шар мезотелію відновлюється, необхідність в бар'єрі відпадає [16].

Механічні бар'єри за властивостями поділяють на такі, що:

- розсмоктуються (інтерсід, фібриновий клей);
- нерозсмоктуються (гортекс, прелюд).

В гінекологічній практиці найширше застосовують бар'єри, які розсмоктуються.

Матеріал інтерсид, який розсмоктується, для профілактики спайкоутворення застосовується в сухому вигляді після здійснення ретельного гемостазу, з метою зменшення післяопераційного утворення спайок. Інтерсид зменшує утворення спайок за рахунок фізичного розділення поверхонь, дотичних між собою під час періоду реперитонізації. Інтерсид легко наноситься і розсмоктується на місці імплантації протягом чотирьох тижнів. Інтерсид виробляють з окисленої регенованої целюлози, яка, як було встановлено, не сприяє роз-

множенню бактерій. Застосування інтерсиду може сприяти утворенню спайок в післяопераційному періоді, якщо дотичні тканини (наприклад, яєчник і труба) в результаті його розміщення зближувались або сполучались, а також у разі утворення складок матеріалу або укладання його в декілька шарів [20].

Механізм дії фібринового клею полягає у відтворенні кінцевої стадії плазматичного згортання крові. На цій стадії відбувається полімеризація та стабілізація фібринового згортка з утворенням пептидних зв'язків між фібриновими мономерами. Сітка фібрину стає матрицею, за допомогою якої здійснюється зв'язок з структурними компонентами тканин – колагеном та фібронектином. Фібронектин, в свою чергу, бере участь в формуванні колагенових волокон [5].

Фосфатидихолін має менше значення, як і фібриновий клей. Всі ці штучні мембрани утворюють фізичний бар'єр, який перешкоджає виходу білкового компонента ексудату з ранової поверхні за рахунок утворення захисної плівки на пошкодженому мезотелії, яка розсмоктується до 3-5 діб. Зрозуміло, що ці мембрани повинні встановлюватись хірургом під час операції. А ось новітня розробка японців з використанням гіалуринової кислоти, хондроїтинсульфату, фотореактивного цинамону і тиміну, опромінених ультрафіолетом, утворює на пошкодженому мезотелію захисну плівку самостійно [30].

Як препарати, які сприяють зменшенню утворення післяопераційних спайок і загоєнню маткових труб, досліджувались ібупрофен і флурбіпрофен [24]. Даний експеримент проводився на новозеландських білих кроликах, у яких на початку лігували маткові труби, а потім піддали маткові труби реанастомозам. У групі контролю внутрішньовенно вводили сольовий розчин, в другій групі 75мг ібупрофену внутрішньовенно кожні 6 годин, в третій групі 12,5 мг флурбіпрофену внутрішньовенно кожні 6 годин 8 доз після операції. Як ібупрофен, так і флурбіпрофен значно зменшили утворення післяопераційних спайок ( $p < 0,025$ ), але не надали значного ефекту на відновлення слизової оболонки маткових труб. Коли порівняли всі досліджувані гістологічні індекси, флурбіпрофен мав значно нижчий спільний рахунок, ніж в групі контролю, що, можливо, вказує на велику здатність флурбіпрофену чинити антиспайкову і регенеруючу дію.

В ранньому післяопераційному періоді, в якості превентивної протиспайкової терапії, доцільно застосовувати також імуномодулятори [11]. Препаратами вибору в цих дослідженнях були лікопід (таблетована форма, протягом 10 днів) та поліоксидоній (внутрішньом'язово з першої доби післяопераційного періоду).

При експериментальному застосуванні 7,5% ікодекстрину (полімер глюкози) було відмічено, що кількість та щільність спайкових розрощень суттєво скоротились (на 51%), цей факт дає можливість визнати доцільність подальшої клінічної апробації цього препарату [34].

При обробці черевної порожнини перфтораном в експерименті Магомедова [37] відмічена стимуляція активності популяції макрофагів в ранньому післяопераційному періоді. Також спостерігалась проліферативна активність мезотелію стінки кишки, а кількість адгезивних поверхонь була більш ніж наполовину меншою, ніж у тварин контрольної групи, що сприяло швидшому відновленню перистальтики кишечника [37].

Під впливом препарату мексидол відбувається зменшення фази запалення, поліпшення мікроциркуляції і пригнічення вільнорадикального окислення в рані. Це дозволило використовувати даний препарат при оперативному втручанні на органах малого таза. Використання мексидолу сприяє збільшенню частоти відновлення дітородної функції у пацієнток з безпліддям [2].

При застосуванні нітрофуразону в експерименті на щурах, виявлено, що сам нітрофуразон не впливає на змен-

шення спайкового процесу, однак зменшувалась інтенсивність та щільність спайок [18].

В клінічній практиці велика увага приділяється розробці реабілітаційних заходів, які б перешкождали повторному спайкоутворенню, з використанням комбінованих форм профілактики. Це фізіотерапевтичні дії, поєднані з промиванням черевної порожнини [1]. Застосовували спеціальну суміш для вливання в черевну порожнину: гемодез 100-150 мл, 20-30 міліграм трипсину, гідрокортизон 125 міліграм або преднізолон 30 міліграм. Залежно від характеру спайкового процесу черевної порожнини вливання суміші продовжували протягом 3-4 днів через спеціально встановлений мікроіригатор. Одночасно застосовували низькочастотну напівпровідникову лазеротерапію лазером АЛТ "Восток". Подальше впровадження цих методів сприятиме зниженню рецидивів спайкового процесу в малому тазі у жінок з порушенням репродуктивної функції і підвищенню ефективності терапії безпліддя.

В даний час тривають дослідження із застосування медичного озону, плазмаферезу, лазеротерапії в профілактиці рецидивів спайкового процесу у хворих з трубно-перитонеальною формою безпліддя [6].

Слід зазначити, що перераховані вище препарати та методи їх застосування не позбавлені недоліків і не завжди викликають виразну лікувальну дію: недостатньо пригнічують запальні процеси, не повною мірою сприяють фізіологічному очищенню зони пошкодження, призводять до надмірного розростання фіброзної тканини, викликають алергічні реакції. Тому і в даний час проводиться пошук нових препаратів, яким притаманна ефективна антиадгезивна профілактична дія при спайковому процесі в малому тазі у жінок з порушенням репродуктивної функції [3, 5, 14].

В зв'язку з вищевикладеним, нашу увагу привернули препарати групи простагландинів PGF<sub>26</sub> [12, 21, 32]. Вибіркова дія препаратів цієї групи – здатність викликати дилатацію артерій та прекапілярних сфінктерів, з наступним збільшенням тканинного кровотоку, протизапальна та цитопротекторна дії. Простагландини інгібують процеси агрегації і адгезії, мають протекторну дію на ендотелій, зменшують кількість циркулюючих ендотеліальних клітин, знижують синтез колагену і глікозаміногліканів. Наведені дані вказують на наявність у простагландинів мультимодальних фармакологічних властивостей, які добре зіставляються з патогенезом процесу спайкоутворення, що може лягти в основу початку клінічної апробації медикаментозних препаратів цієї групи для профілактики спайкового процесу, а саме трубно-перитонеальної форми безпліддя.

#### Література

1. Баймаков С. Р., Каюмов Т. Х., Мадалиев У. К профилактике послеоперационной спаечной болезни при перитоните аппендикулярной этиологии // Хирургия Узбекистана. – 2002. – № 3. – С. 15-16.
2. Бейлин В.С., Иванян А.Н., Густоварова Т.А. Применение мексидола при лапароскопии в гинекологии // Атуальные вопросы акушерства и гинекологии <http://gyna.medi.ru/ag12.htm>
3. Боднар О.Б. Лікування та профілактика спайкової хвороби у дітей після перенесення гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини: Автореф. дис... к-та медичних наук: 14.01.09 / Інститут невідкладної і відновної хірургії АМН України. – Донецьк, 2003. – 19 с.,
4. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1989. – 192 с.
5. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика) – М.: Медицина, 1998. – Т. 1 – 528 с.
6. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Качалина Т.С. и др. Медицинский озон в лечении акушерско-гинекологической патологии: Пособие для врачей. – Нижний Новгород, 2001.
7. Липатов В.А., Синьков В.А., Мартынецев А.А. Изучение возможности применения геля метилцеллюлозы для внутрибрюшного введения в профилактике спаечной болезни // Материалы IV Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 23-25 мая 2003, -С. 380-381.
8. Мынбаев О.А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных: Дис. ... д-ра мед.наук. – М., 1997. – 365с.

9. Мясников А.Д., Липатов В.А., Бежин А.И. Метилцеллюлоза в профилактике послеоперационного спаечного процесса брюшной полости // Актуальные проблемы современной хирургии: Труды Международного хирургического конгресса. – Москва, 2003, -С. 256.
10. Осипов В.И. Пролонгированный гидроперитонеум в комплексной профилактике послеоперационного спайкообразования // Вест. хир. – 1996. – № 4-6, Т. 154. – С. 70-72.
11. Панасенкова Н.Ю. Иммунологическая реактивность организма и метаболизм коллагена при спаечной болезни брюшины у детей: Автореф. дис... к-та мед. наук: 14.00.40 / Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ., 2003. – 18 с
12. Покидько М.И. Застосування простагландинів для профілактики та лікування спайкової хвороби // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №1-2. – С.79-81.
13. Arikan S., Adas G., Barut G., Toklu A.S., Kocakusak A., Uzun H., Kemik O., Daduk Y., Aydin S., Purisa S. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing // Am. J. Surg. – 2005 Feb. – V. 189, № 2. – P. 155-160.
14. Frederickcks C.M., Kotry I., Holtz G., Askalani H.H. Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions // Am. J. Obstet Gynecol. – 1986 – № 9 – P. 667-670.
15. Carta G., Cerrone L., Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – V. 31, № 1. – P. 39-41.
16. Cervantes-Sanchez C.R., Olaya E., Testas M., Garcia-Lopez N., Coste G., Arellin G., Luna A., Krotzsch F.E. Collagen-PVP, a collagen synthesis modulator, decreases intraperitoneal adhesions // J. Surg Res. – 2003 Mar. – V. 110 № 1. – P. 207-210.
17. Dijkstra F.R., Nieuwenhuijzen M., Reijnen M.M., van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions // Scand. J. Gastroenterol (Suppl). – 2000. – V. 232. – P. 52-9.
18. Diogo-Filho A., Lazarini B.C., Vieira-Junyor F., Silva G.J., Gomes H.L. Evaluation of postoperative adhesions in rats submitted to peritoneostomy with polypropylene mesh associated to nitrofurazone // Arch. Gastroenterol. – 2004 Oct-Dec. – V. 41, № 4. – P. 245-249. Epub 2005 Mar 29.
19. Folkman J., D'Amore P. Blood vessel formation: what is its molecular basis? // Cell. – 1996. – № 87. – P. 1153-1155.
20. Genc A., Taneli F., Yilmaz O., Turkdogan P., Arslan O.A., Sencan A., Taneli C. Effect of adhesion barrier (Interceed TC7) on two-stage orchidopexy operation // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2004. – V. 38, № 5. – P. 401-404.
21. Golan A., Stolik O., Wexler S., Langer R., Ber A., David M.P. Prostaglandins — a role in adhesion formation. An experimental study // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1990. – V. 69, № 4. – P. 339-341.
22. Jackson E.K. Intraperitoneal administration of adenosine inhibits formation of abdominal adhesions // Dis. Colon. Rectum. – 2004 Aug. – V. 47, № 8. – P. 1390-1396.
23. Jamil A. Favez, Peter J. Scheider Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment // Am. J. Obstet Gynecol. – 1987 – № 11. – P. 1184-1187.
24. John C. Jarrett II, M. Yusoff Dawood Adhesion formation and uterine tube healing in the rabbits controlled study of the effects of ibuprofen and flurbiprofen // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1986. – № 12. – P. 1186-1191.
25. Kucukozkan T., Ersoy B., Uyur D., Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery // ANZ J. Surg. – 2004 Dec. – V. 74, № 12. – P. 1111-1115.
26. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., Derveniz C., Young R.L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology and clinical significance. Recent advances in prevention and management // Dig. Surg. 2001. – V. 18, № 4. P. 260-273.
27. Liu Y., Li H., Shu X.Z., Gray S.D., Prestwich G.D. Crosslinked hyaluronan hydrogels containing mitomycin C reduce postoperative abdominal adhesions // Fertil. Steril. 2005 Apr. – V. 83 Suppl. 1. – P. 1275-1283.
28. Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8 849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study // Br. J. Ob. Gyn. – 2000. – V. 107. – P. 855-862.
29. Madri J.A., Sankar S., Romanic A.M. Angiogenesis. In: Clark RAF, ed. The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1996. – P. 355-371.
30. Matsuda T., Moghatdam M., Miwa H., Sakuraj K., Yida F., Assaio L. – 1992. – V. 38, № 3. – P. 154-157.
31. Nehez L., Vodros D., Axelsson J., Tingstedt B., Lindman B., Andersson R. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: effects of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid // Scand. J. Gastroenterol. – 2005 Sep. – V. 40, № 9. – P. 1118-1123.
32. Pados G.A., Devroey P. Adhesions // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1992 Jun. – V. 4, № 3. – P. 412-418.

33. Treutner K.H., Schumpelick V. Prevention of adhesions. Wish and reality // Chirurg. – 2000 May. – V. 71, № 5 P. 510-517.

34. Van den Tol P., ten Raa S., van Grevenstein H., Marquet R., van Eijck C., Jeekel H. Icodextrin reduces postoperative adhesion formation in rats without affecting peritoneal metastasis // Surgery. – 2005 Mar. – V. 137, № 3. – P. 348-354.

35. Watkins F.H., Drake D.B., Holmdahl L.E., Cox M.J., Fay M.F., Edlich R.F. Peritoneal healing with adhesion formation: current comment // J. Long Term Eff. Med. Implants. – 1997. – V. 7, № 2. – P. 139-154.

36. Wiseman D. Polymers for the prevention of surgical adhesion // Polymeric

Site Specific Pharmacotherapy / Ed. A.J.Dom. – John Wiley @ Sons Ltd, 1994. – P. 369-421.

37. Yarema I.V., Magomedov M.A. Experimental study of the use of Perftoran for preventing the formation of postoperative adhesions in peritonitis // Bull. Exp. Biol. Med. – 2003 Dec. 136, № 6. – P. 582-584.

38. Zong X., Li S., Chen E., Garlick B., Kim K.S., Fang D., Chiu J., Zimmerman T., Brathwaite C., Hsiao B.S., Chu B. Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesions by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly(lactide-co-glycolide)-based membranes // Ann. Surg. – 2004 Nov. – V. 240, № 5. – P. 910-915.



## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перепелиця М.П., Мисула І.Р.

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ЗРУШЕНЬ У ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ ЗА РОЗВИТКУ АДРЕНЕРГІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ЗРУШЕНЬ У ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ ЗА РОЗВИТКУ АДРЕНЕРГІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ – В експериментах на дорослих і старих щурах вивчали зміни імунного гомеостазу, ендогенної інтоксикації за розвитку адренергичного пошкодження, особливо у віковому аспекті і у віддалені терміни патології та роль порушень гуморального імунітету, фагоцитозу, метаболічних процесів у механізмах ураження печінки в умовах дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Встановлено, що адренергичне ушкодження печінки супроводжується істотними порушеннями гуморального імунітету і фагоцитозу – диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу та знижується фагоцитарна активність лейкоцитів, що більш виражено у старих тварин. Посилюється синдром ендогенної інтоксикації – збільшується вміст молекул середньої маси з домінуванням фракції середніх молекул і величина еритроцитарного індексу інтоксикації з інтенсивнішим наростанням маркерів ендотоксемії у старих щурів. До кінця періоду спостереження досліджувані показники до норми не повертаються.

ОСОБЕННОСТИ ИМУННЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ – В экспериментах на взрослых и старых крысах изучали изменения иммунного гомеостаза, эндогенной интоксикации при развитии адренергического поражения, особенно в возрастном аспекте и в отдаленные сроки патологии и роли нарушений гуморального иммунитета, фагоцитоза, метаболіческих процессов в механизмах поражения печени в условиях действия кардиотоксической дозы адреналина.

Установлено, что адренергическое поражение печени сопровождается существенным поражением гуморального иммунитета и фагоцитоза – диспропорционально возрастает содержание основных классов иммуноглобулинов, уровень циркулирующих иммунных комплексов, активность комплемента и понижается фагоцитарная активность лейкоцитов, что больше выражено у старых животных. Усиливается синдром эндогенной интоксикации – возрастает содержание молекул средней массы с доминированием фракции средних молекул и величина эритроцитарного индекса интоксикации с более интенсивным нарастанием маркеров эндотоксемии у старых крыс. До конца периода наблюдения исследуемые показатели к норме не возвращались.

FEATURES OF IMMUNE AND METABOLIC VIOLATIONS IN MATURE AND OLD RATS UNDER DEVELOPMENT OF ADRENERGIC INJURY – In the course of experiments on mature and old rats were studied the changes in immune homeostasis, endogenous intoxication at the development of adrenergic damage, especially under age aspect and in remote terms of the pathology and the role of humoral immunity violations, phagocytosis, metabolic processes in the liver affection mechanisms under the circumstances of the action of cardiotoxic dose of adrenalin.

It has been established that the adrenergic damage of the liver is accompanied by essential violation of humoral immunity and phagocytosis, the content of main classes of immunoglobulins, the level of circulating immune complexes, activity of the complement increases disproportionately, the phagocytic activity of leukocytes is decreased, that is more expressed in old animals. The syndrome of endogenous intoxication intensifies – the content of molecules of the average mass with the dominating fraction of average molecules and the number of erythrocytic index of intoxication with the intensified growth of markers of endotoxemia in old rats. The researched parameters didn't normalize to the end of experiment.

**Ключові слова:** старі тварини, печінка, фагоцитоз, імунний гомеостаз.

**Ключевые слова:** старые животные, печень, фагоцитоз, иммунный гомеостаз.

**Key words:** old animals, liver, phagocytosis, immune homeostasis.

**ВСТУП** На сьогодні проблематика адренергичного ушкодження печінки є актуальною в теоретичному і практичному відношеннях. Особливістю ураження печінки за умов адренергичного навантаження є те, що остання зазнає як

безпосередньої дії адренергичних чинників, так і впливу цілої низки факторів, і, насамперед, пов'язаних з порушенням гемодинаміки і розвитком циркуляторної гіпоксії [1, 2]. З іншого боку, відомо, що реактивність печінки й організму до дії надзвичайних подразнень зумовлена станом імунної системи (ІС), активність якої певним чином залежить від рівня ендогенної токсемії [3, 4]. Роль печінки в механізмах імунної реактивності (ІР) не дискутується. До того ж в організмі існує складний двобічний зв'язок печінки та імунної системи [5, 6], що потребує глибокого і всебічного аналізу в експерименті та при вивченні у клініці.

В умовах старіння популяції дослідження адренергичних ушкоджень печінки набуває особливого значення. Проте, як показав аналіз літературних джерел, зміни імунного гомеостазу, ендогенної інтоксикації (ЕІ) за розвитку адренергичного пошкодження, особливо у віковому аспекті і у віддалені терміни патології, висвітлені недостатньо і нерідко є суперечливими [7-12]. Не визначено ролі порушень гуморального імунітету, фагоцитозу, метаболічних процесів у механізмах ураження печінки за умов сильного адренергичного впливу.

Тому подальша розробка патогенезу адренергичного ушкодження печінки, залежно від віку й динаміки патологічного процесу з урахуванням змін ІР, ІС, є потребою сьогодення, що й стало метою даного дослідження.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліди проведено на дорослих (18-10 міс.) і старих (20-24 міс.) білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Адреналінову міокардіодистрофію (АМД) як модель адренергичного ушкодження печінки викликали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 0,5 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла [13]. Евтаназію експериментальних тварин проводили в умовах тіопентал-натрієвого знеболювання через 1, 3, 7 та 14 діб після ін'єкції. Матеріалами дослідження були сироватка крові та цільна кров. Для оцінки гуморального імунітету визначали концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G (IgA, IgM, IgG) [14], вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [15] та активність комплементу (СН50) [16].

Стан фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) – фагоцитарне число (ФЧ) і відносну кількість фагоцитувальних нейтрофільних лейкоцитів вивчали за [14]. Визначали також показники ЕІ – еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) та вміст молекул середньої маси (MCM): середні молекули при довжині хвилі 254 нм та 280 нм (СМ<sub>1</sub>), (СМ<sub>2</sub>) [17].

Отримані результати обробили статистично з використанням критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати проведених нами досліджень свідчать про значні зміни стану ІС та перебігу ЕІ у дорослих і старих тварин за дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Порівняльний аналіз показників гуморального імунітету і фагоцитозу у інтактних тварин обох вікових груп показав (табл.1), що в старих щурів, на відміну від дорослих, був підвищений рівень ЦІК, концентрації основних класів імуноглобулінів у сироватці крові з одночасним пригнічен-

Таблиця 1. Динаміка показників гуморального імунітету та фагоцитарної активності лейкоцитів дорослих і старих тварин у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=10)	Час після введення кардіотоксичної дози адреналіну			
			1 доба (n=10)	3 доби (n=10)	7 діб (n=10)	14 діб (n=10)
Дорослі тварини (8-10 міс.)	ЦІК, ум. од.	37,40±1,80	98,80±5,27***	117,50±5,70*** #	105,60±6,08***	74,10±4,48*** ###
	Ig A, г/л <sup>-1</sup>	0,470±0,029	0,875±0,042***	0,640±0,036*** ###	0,655±0,034***	0,503±0,031##
	Ig M, г/л <sup>-1</sup>	0,385±0,025	0,863±0,050***	0,710±0,033***	0,660±0,042***	0,515±0,033**
	Ig G, г/л <sup>-1</sup>	3,173±0,092	4,822±0,257***	4,570±0,134***	5,019±0,290***	3,975±0,135*** ##
	ФЧ	3,052±0,042	2,936±0,039	2,572±0,021*** ###	2,692±0,066***	2,872±0,057*
	ФЛ, %	30,15±0,49	29,03±0,70	28,12±0,66*	27,70±0,40**	29,11±0,33#
	СН <sub>50</sub> гем.од.	36,85 ± 0,85	43,14 ± 1,07***	55,09 ± 1,47*** ###	42,26 ± 0,98*** ###	40,44 ± 0,50**
Старі тварини (20-24 міс.)	ЦІК, ум. од.	60,80±3,61	99,70±6,18***	111,00±7,08***	117,80±6,51***	105,20±6,08***
	Ig A, г/л <sup>-1</sup>	0,573±0,033	0,765±0,047**	0,735±0,043**	0,790±0,048**	0,680±0,041
	Ig M, г/л <sup>-1</sup>	0,403±0,015	0,523±0,035**	0,708±0,044*** ##	0,725±0,038***	0,625±0,030***
	Ig G, г/л <sup>-1</sup>	3,711±0,131	5,157±0,322***	5,234±0,292***	5,305±0,306***	5,033±0,161***
	ФЧ	2,822±0,047	2,622±0,060*	2,114±0,032*** ###	2,107±0,039***	2,382±0,032*** ###
	ФЛ, %	29,11±0,52	27,35±0,47*	25,22±0,46*** ##	25,03±0,48***	27,26±0,41* ##
	СН <sub>50</sub> гем.од.	33,91 ± 0,78	37,50 ± 0,90**	46,11 ± 1,48*** ###	47,27 ± 1,12***	31,81 ± 0,86###

Примітки: 1. \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001 – зміни достовірні порівняно з інтактними щурами.  
2. # - p < 0,05; ## - p < 0,01; ### - p < 0,001 – зміни достовірні порівняно з даними попереднього терміну спостереження.

ням потужності фагоцитарної системи та активності комплекменту. В нормі з віком рівень маркерів EI в сироватці крові зростає (табл. 2), що підтверджує думку про те, що в процесі старіння відбувається посилення катаболічних процесів. Вищий рівень EI у старих тварин відносно дорослих вказує на більш значні структурно-функціональні порушення мембран еритроцитів у даній віковій групі. Зазначені особливості імунітету та EI в старості узгоджуються з [18, 19].

Розвиток АМД супроводжується суттєвими змінами вмісту імуноглобулінів сироватки крові щурів протягом всього періоду спостереження, причому найбільш істотні з них стосувалися старих тварин. Через 1 добу від введення кардіотоксичної дози адреналіну концентрація сироваткового IgA дорослих щурів перевищувала показник даної інтактної групи в 1,86 (p < 0,001) раз, IgM – в 2,24 (p < 0,001), а IgG – в 1,52 (p < 0,001) раз. Водночас рівень IgA, IgM, IgG сироватки крові старих щурів перевищував аналогічний параметр інтактної групи відповідно в 1,34 (p < 0,01), 1,30 (p < 0,01) та 1,39 (p < 0,001) раз. На 3-ю добу АМД у дорослих тварин встановлено зниження вмісту імуноглобулінів у сироватці крові, порівняно з попереднім терміном, причому істотних змін зазнав лише IgA, рівень якого знизився на 26,8 % (p < 0,001). Дещо відмінною була динаміка вмісту імуноглобулінів у вказаний період експерименту старих тварин. Рівень IgM, порівняно з 1-ю добою, АМД зріс на 35,4 % (p < 0,01), а концентрація IgA, IgG достовірно від попереднього терміну не відрізнялася. Слід вказати, що рівень IgG в сироватці крові старих щурів у за-

начений термін відносно дорослих був нижчим на 12,7 % (p < 0,05). Високий вміст сироваткових імуноглобулінів обох груп щурів встановлено і через тиждень після введення адреналіну. Концентрація останніх істотно перевищувала показники відповідної інтактної групи. До 14-ї доби адренергічного пошкодження, порівняно з 7-ю, відбувається зниження концентрації сироваткових імуноглобулінів як у дорослих, так і у старих експериментальних тварин, проте вірогідних змін зазнали лише показники IgA, IgG у дорослих щурів. У зазначений термін відмінності між дорослими і старими тваринами і рівень IgA у старих щурів відносно дорослих був вищим у 1,35 (p < 0,01), IgM – у 1,21 (p < 0,05), а IgG – 1,27 (p < 0,001) раз.

Наведені дані свідчать, що концентрації основних класів імуноглобулінів підвищувалися нерівномірно та диспропорційно, що вказувало на напруженість і нестабільність IP організму. На ранніх етапах адренергічного навантаження активація ІС, її гуморальної ланки, очевидно, зумовлена реакцією на пошкодження, спрямованою на підтримання гомеостазу організму – “аварійний” синтез і викид імуноглобулінів [20].

Можливо, зазначена активація є також відповіддю на модифіковані білки печінки. На 7-у, 14-у добу АМД підвищений вміст імуноглобулінів, в т.ч. IgG у піддослідних груп щурів, імовірно, є відображенням утворених антитіл проти пошкоджених клітин, зокрема печінки, та пригнічення фагоцитарної активності, що підтверджується динамікою показників ФАЛ та ЦІК (табл.1)

Виразене підвищення рівня ЦІК (в 1,9 і більше разів) обох вікових груп на 7-у добу від введення адреналіну, очевидно, викликане деструкцією клітинних мембран, адже гіперкатахоламінемія призводить до активації цитолітичних процесів [21], постійним утворенням антигенів при руйнуванні гепатоцитів, а також підвищенням вмістом імуноглобулінів, які беруть участь у формуванні імунних комплексів. Зростання кількості ЦІК може бути зумовлено порушенням фагоцитарної активності макрофагів. Варто відзначити, що рівень ЦІК на 14-у добу АМД у старих щурів, порівняно з дорослими, був вищим на 42,0 % (p<0,001), причому концентрація ЦІК у дорослих тварин з 7-ї до 14-ї доби дослідження знизилася на 29,8 % (p<0,001), а динаміка такого ж імунологічного параметра у старих тварин мала лише тенденцію до зниження. Зростання комплементарної активності сироватки крові у тварин обох вікових груп і більшою мірою у дорослих за умов адренергічного пошкодження, очевидно, пояснюється надлишком в імунних комплексах антигенів чи антитіл [22] і, можливо, здатністю печінки посилено синтезувати компоненти системи комплементу.

В умовах розвитку АМД суттєво зменшувалась ФАЛ, причому в старих тварин, на відміну від дорослих, при-

гнічення фагоцитарної системи відбувалося вже на 1-у добу експерименту, на що вказує динаміка ФЧ і % ФЛ. До 14-ї доби дослідження АМД показники ФАЛ у дорослих щурів наближалися рівня контрольних значень при стійкому пригніченні їх у старих.

Зазначена динаміка імунологічних параметрів у старих щурів, порівняно з дорослими, в умовах адренергічного пошкодження, а саме менш інтенсивне наростання та тривала персистенція ЦІК, інертність імуноглобулінів, глибока дипресія фагоцитарної системи тощо, на нашу думку, здебільшого зумовлена особливостями ІР в старості [23]. Це веде до подальшого пошкодження, відкладення імунних комплексів в судинах і тканинах, зокрема печінці, сповільнення регенерації ушкодження і є основою несприятливого прогнозу [24, 25].

Як було зазначено вище, характер імунної відповіді за розвитку патології певною мірою залежить від ендогенної токсемії. Крім того, відомо, що МСМ притаманні мембранодеструктивні властивості. Деякі автори розглядають їх як [3] інтегральний показник метаболічних порушень. Приведений аналіз маркерів ЕІ в умовах АМД виявив наступне (табл. 2).

**Таблиця 2. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у дорослих та старих тварин у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну**

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=10)	Час після введення кардіотоксичної дози адреналіну			
			1 доба (n=10)	3 доби (n=10)	7 діб (n=10)	14 діб (n=10)
Дорослі тварини (8-10 міс.)	СМ <sub>1</sub> ум.од.	246,0±7,9	338,0±10,8***	351,9±12,5***	288,6±12,3* ##	245,5±10,8#
	СМ <sub>2</sub> ум.од.	163,4±4,1	243,7±8,9***	256,7±8,0***	202,5±8,7*** ###	182,3±5,9*
	ЕІІ %	40,3±0,8	45,6±0,8***	46,0±0,8***	42,9±0,9* #	40,2±0,7
Старі тварини (20-24 міс.)	СМ <sub>1</sub> ум.од.	281,8±8,6	428,7±14,1***	441,0±15,4***	362,7±12,7*** ###	325,6±11,3** #
	СМ <sub>2</sub> ум.од.	169,8±4,1	280,4±10,2***	291,1±8,4***	240,4±9,6*** ###	214,9±8,0***
	ЕІІ %	43,7±0,9	51,6±1,0***	52,4±1,1***	48,6±1,1** #	46,4±0,8*

Примітки: 1. \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001 – зміни достовірні, порівняно з інтактними щурами.  
2. # - p < 0,05; ## - p < 0,01; ### - p < 0,001 – зміни достовірні, порівняно з даними попереднього терміну спостереження.

Максимальні значення СМ<sub>1</sub>, СМ<sub>2</sub> відмічалися на 3-ю добу адренергічного пошкодження в обох групах щурів, причому наростали інтенсивніше в старих і не поверталися до норми до кінця періоду спостереження. Ріст МСМ за дії кардіотоксичної дози адреналіну значнішим був для фракції СМ<sub>2</sub>, що, очевидно, пояснюється посиленням катаболічних і формуванням аутоімунних процесів, пригніченням функціональної активності систем детоксикації – монооксигеназної системи печінки, імунної системи тощо [26]. Зростання пулу СМ, вказує на зниження функції нирок [4]. Така ж тенденція спостерігається і стосовно іншого показника ЕІ - ЕІІ, що свідчить про посилення порушень цілісності мембран еритроцитів. Враховуючи, що еритроцитарні мембрани розглядаються як прототип плазматичних мембран всіх клітин організму, то підвищення їх проникності (зростання ЕІІ) можна вважати загальним проявом для мембран клітин організму, в т.ч. печінки, що проявляється цитолізом, про який згадувалося вище.

Наростання ознак ендотоксемії за розвитку адренергічного пошкодження зіставляється з підвищенням вмістом

ЦІК, перерозподілом основних класів імуноглобулінів, пригніченням ФАЛ, що, напевно, пов'язано також і зі структурно-функціональним пошкодженням самих нейтрофілів [27].

**ВИСНОВКИ** 1. Адренергічне ушкодження печінки супроводжується істотними порушеннями гуморального імунітету і фагоцитозу – диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу та знижується фагоцитарна активність лейкоцитів. Ці зміни більш виражені у старих тварин, що підтверджується тривалою реституцією їх імунологічних параметрів до 14-ї доби адреналінової міокардіодистрофії.

2. За дії кардіотоксичної дози адреналіну посилюється синдром ендогенної інтоксикації – збільшується вміст молекул середньої маси з домінуванням фракції середніх молекул при довжині хвилі 280 нм і величина еритроцитарного індексу інтоксикації. Маркери ендотоксемії інтенсивніше наростають у старих щурів і не повертаються до норми до кінця періоду спостереження.

3. Дослідження показників гуморального імунітету, фагоцитозу, ендогенної інтоксикації можна вважати додатковими діагностичними критеріями для оцінки тяжкості перебігу адренергічних уражень печінки.

Виявлені особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії є теоретичною основою для розробки нових шляхів диференційованої патогенетичної корекції експериментальних адренергічних уражень печінки.

**Література**

1. Дацко Т.В. Особливості морфологічних змін печінки при адреналінової міокардіодистрофії у тварин з різною стійкістю до гіпоксії // *Наук. вісник Ужгородського університету: Серія: Медицина.* – 2000. – № 12. – С. 29-30.
2. Имад Аль Ратес. Структурные изменения печени при инфаркте миокарда // *Лікарська справа.* – 1993. – № 5-6. – С. 55-57.
3. Корякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // *Клинич. лабор. д-ка.* – 2004. – № 3. – С. 3-8.
4. Чаплик В.В., Литвинчук В.Г. До питання ендогенної інтоксикації. // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* – 2006. – № 3. – С. 65-70
5. Волосянко А.Б. Роль імунних комплексів при хронічних гепатитах В у дітей та їх динаміка в процесі лікування // *Одеський медичний журнал.* – 2000. – № 6. – С. 56-58.
6. Печень и иммунологическая реактивность / И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгина, С.И. Павлович и др. – К.: Наукова думка, 1991. – 166 с.
7. Mazzeo R.S., Raikumar G., Rolland J., Blaher B., Jennings G., Esler M. Immune response to a single bout of exercise in young and elderly subjects // *Mech. Ageing Dev.* – 1998. – Vol. 100, № 2. – P. 123-132.
8. Pedersen B.K., Hoffman-Goet L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol.80, № 3. – P. 1055-1081.
9. Кричовская Л.В., Донченко Г.В. Коррекция биостимуляторами иммунологической и антиоксидантной систем организма крыс разного возраста // *Пробл. старения и долголетия.* – 2001. – Т. 10, № 2. – С. 141-146.
10. Differences of redox regulation of phagocytes in mature and elderly patients with acute coronary syndrome / A. Kratnov, M. Il'yin, O. Khrustalev, V. Romanov // *Успехи геронтологии.* – 2000. – № 5. – С. 23.
11. Определение содержания среднемолекулярных пептидов в крови больных острым инфарктом миокарда / И.М. Корочкин, И.И. Чукаева, С.Н. Литвинова, Б.Л. Лурье // *Лаб. дело.* – 1988. – № 9. – С. 15-18.

12. Застосування вобензиму для корекції порушень перекисного окислення ліпідів і синдрому ендогенної інтоксикації при аутоімунних ускладненнях гострого інфаркту міокарда / М.І. Швед, І.П. Таран, Л.В. Раденька, Н.М. Вівчар, В.М. Зубанюк // *Вісн. наук. досл.* – 2006. – № 4. – С. 107-110.
13. Мисула І.Р. Особливості стресорного ушкодження серця в старості і способи його попередження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 1996. – 38 с.
14. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
15. Гриневич Ю.А., Алферов А.М. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // *Лаб. дело.* – 1981. – № 8. – С. 493-495.
16. Козлюк А.С., Анисимов Л.А., Шройт И.Г. Иммунологические методы в гигиенических исследованиях. – Кишинев: Штиинца, 1987. – 115 с.
17. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму (методичні рекомендації) / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко, А.З. Ничик, Н.А. Ничик – Київ, 1998. – 31 с.
18. Afanasieva A.N. Indexes of endogenic intoxication in elderly // *Clin. Gerontol.* – 2002. – № 5. – P. 3-4.
19. Мотолінець О.М. Корекція антиоксидантних та імунних систем при експериментальному кадмієвому токсикозі за допомогою ліпосом // *Вісн. наук. досл.* – 2000. – № 2. – С. 72-74.
20. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (Продолжение) // *Пат. физиол. и эксп. тер.* – 2000. – № 4. – С. 21-31.
21. Хныченко Л.К., Бульон В.В., Сапронов Н.С. Изучение влияния нового производного таурина на некоторые показатели метаболизма при экспериментальном инфаркте миокарда // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 38-40.
22. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
23. Бутенко Г.М. Иммуниетет при старении // *Междунар. мед. журн.* – 1999. – № 2. – С. 6-10.
24. Терешіна О.П., Бутенко Г.М., Копилова Г.В., Магдич Л.В. Вік та реакція судин на пошкодження // *Фізіол. журн.* – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 137-145.
25. Вірастюк Н.Г. Діагностичне значення змін клітинного імунітету у хворих на хронічні токсичні гепатити // *Наук. вісник Ужгор. Університету: Серія: Медицина. досл.* – 2003. – № 21. – С. 86-89.
26. Юлдашева Ф.Н. Характеристика окислительного метаболизма и микросомальной ферментной системы печени у больных с хронической недостаточностью кровообращения // *Клин. медицина* – 1997. – № 4. – С. 24-26.
27. Вплив структурних порушень нейтрофілів крові на їх фагоцитарну активність / І. Дорошак, П. Лихацький, О. Мудь, Н. Медвідь, Ільєсов // *Матеріали IV Міжнародного конгресу студентів і молодих учених.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 364.

Михальчук В.М., Дівоча В.П., Гоженко А.І.

**ТРИПСИНОПОДІБНА ПРОТЕАЗА – МАРКЕР ЯКОСТІ ОЧИЩЕННЯ ВІРУСУ ГРИПУ ТА ПРОТИГРИПОЗНИХ ВАКЦИН**

**Одеський державний медичний університет, Український НДІ медицини транспорту**

ТРИПСИНОПОДІБНА ПРОТЕАЗА – МАРКЕР ЯКОСТІ ОЧИЩЕННЯ ВІРУСУ ГРИПУ ТА ПРОТИГРИПОЗНИХ ВАКЦИН – У результаті досліджень було встановлено, що очищення і концентрація вірусу грипу методами центрифугування не звільняли вірус грипу від білків з протеазною активністю. Метод ультрацентрифугування в градієнті сахарози не давав можливості отримати вірус грипу в гомогенному стані. Протигрипозні вакцини – Ваксигрип, Флюарикс та Інфлувак у своєму складі, крім білків вірусу грипу – гемаглютининів і нейрамінідаз, містили ще й трипсиноподібну протеазу та її інгібітор.

ТРИПСИНОПОДОБНАЯ ПРОТЕАЗА – МАРКЕР КАЧЕСТВА ОЧИСТКИ ВИРУСА ГРИППА И ПРОТИВОГРИПОЗНЫХ ВАКЦИН – В результате исследования было установлено, что очистка и концентрация вируса гриппа методами центрифугирования не освобождали вирус гриппа от белков с протеазной активностью. Метод ультрацентрифугирования в градиенте сахарозы не давал возможности получить вирус гриппа в гомогенном состоянии. Протигриппозные вакцины – Ваксигрипп, Флюарикс и Инфлувак, в своем составе, кроме белков вируса гриппа – гемаглютининов и нейраминидаз, содержали еще и трипсиноподобную протеазу и ее ингибитор.

TRYPsin – SIMILAR PROTEASE IS A MARKER OF PURIFICATION QUALITY OF INFLUENZA VIRUS AND ANTI-INFLUENZA VACCINES – As the result of

investigations it was established that purification and concentration of influenza virus by means of centrifugalization didn't release the influenza virus from proteins with protease activity. Ultra-centrifugalization method in saccharose gradient didn't allow to obtain influenza virus in homogenous condition. Anti-influenza vaccines – vaccigrip, fluarix and influvas contained, besides influenza virus proteins – hemagglutinins and neuraminidases, trypsin-similar protease and its inhibitor.

**Ключові слова:** трипсиноподібна протеаза, вірус грипу, протигрипозні вакцини, інгібітор.

**Ключевые слова:** трипсиноподобная протеаза, вирус гриппа, протигриппозные вакцины, ингибитор.

**Key words:** trypsin-similar protease, influenza virus, anti-influenza vaccines, inhibitor.

**ВСТУП** Методи масового виготовлення вакцин були розроблені під час Другої світової війни й досі до них не вносили ніяких змін. Вірус вирощується в алантоїсі запліднених курячих яєць, хоча це й не найкраще середовище для вирощування вірусу. Окрім проблем видалення чужо-

рідних вірусів лейкозів, нативний збір вміщує білки організму – хазяїна, які неможливо видалити прийнятними методами очистки. Однак нам не відомі інші середовища, які б дозволили отримувати порівняний вихід вірусу ( $10^{-9}$  ІД<sub>50/мл</sub> і вище). Про наявність протеолітичної активності в очищених і концентрованих препаратах вірусів грипу вперше повідомив Holland et al. (1972) [1]. Вітчизняні вчені [2,3] повідомили, що питома протеолітична активність, асоційована з вірусом грипу, збільшувалась в міру концентрування та очищення вірусу. Протеолітичну активність, асоційовану з вірусом грипу мають білки з молекулярною масою 29 і 32 кД [4]. У складі очищеного вірусу грипу виявлено антигенні компоненти, спільні з антигенами хазяїна: це гетерогенний антиген Форсмана, антиген подібний до групспецифічного антигену А людини та антигени, що несуть видову специфічність тих клітин, на яких розмножується вірус [5, 6, 7]. Антисироватки, що застосовувались з перерахованими трьома антигенами хазяїна, викликали або повну нейтралізацію інфекційних властивостей вірусу грипу, або зниження здатності утворювати гемаглютинін в інфікованому курячому ембріоні [8, 9].

Ціллю даної роботи було максимальне звільнення вірусу грипу від протеолітичної активності та перевірка її наявності в протигрипозних вакцинах.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В роботі використано препарати вірусу грипу АО/32 (H1N1), який був розмножений при зараженні 10-денних курячих ембріонів. Вірусотриману рідину послідовно центрифугували при 6000 об/хв протягом 1 години, при 4 еС, на ЦЛР-1, потім 30 хв при 10 000 об/хв, при 4 еС на ЦВР-1, для видалення основної маси клітинних білків і часток. Після цього осаджували вірус грипу при

20 000 об/хв протягом 1,5 години на ЦВР-1 через 20% шар сахарози. Очищений та концентрований вірус грипу піддавали додатковому очищенню шляхом швидкісного центрифугування в градієнті густини сахарози (15% - 60%) на центрифугі ВАК-602 протягом 4-х годин, в бакет-ротаторі, з подальшим реультрацентрифугуванням фракції, що знаходилась в зоні 37-45% сахарози, при 33 000 об/хв на ультрацентрифугі „Spinko“ протягом 3-х годин.

Отримані препарати на всіх етапах контролювали на вміст в них білка [10], гемаглютинину і протеолітичної активності [11,12]. В роботі використали також протигрипозні вакцини: інфлувак, серія №7-1301; флюарикс, серія 18731В9; ваксігріп, серія W6159, які були закуплені в аптеках м. Одеси. В цих вакцинах перевіряли наявність трипсиноподібної протеази та її інгібітора за методом А.П. Левицького [13,14] в нашій модифікації [15], також перевіряли наявність загального білка за методом Лоурі [10].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

В результаті очистки та концентрації вірусу грипу були отримані препарати вірусу, очищені за білком в середньому на 99,33% (табл. 1), при цьому зростала питома протеолітична активність (табл. 2). Гемаглютининуюча активність в розрахунку на 1 мг білка різко зростала, від 226,7 до 938,8 раза.

Слід зазначити, що більшість компонентів, які мали протеолітичну активність, осаджувалися разом з очищеним та концентрованим вірусом грипу. Реультрацентрифугування осадів не звільняло вірус грипу від білків з протеолітичною активністю.

Аналогічне явище виявлено і при доочищенні вірусу у ступеневому градієнті сахарози (15-60%) при ультрацентрифугуванні при 28 000 хв<sup>-1</sup> протягом 4-х годин.

**Таблиця 1 Кількість білка в процесі очищення вірусу грипу.**

Показники	Досліди			
	1	2	3	4
1. Кількість ембріонів	79	100	151	140
2. Об'єм вихідної ВОР в мл чи ембріональної рідини	600	800	1000	840
а) білок в 1 мл в мг	16,04	34,56	3,17	28
б) білок у всій пробі в г	9,6	27,6	3,18	23,5
3. Об'єм фракції після 20000с <sup>-1</sup> в мл (осад)	2,35	1,44	1,1	0,8
а) білок в 1 мл в мг	5,33	4,95	5,0	8,4
б) білок у всій пробі в мг	12,53	6,23	5,5	6,72
4. % очищення вірусу за білком	99,87	99,97	99,83	99,97

**Таблиця 2. Протеолітична активність препаратів вірусу грипу на різних стадіях очищення в мкг аргініну, за 1 годину, при t +35 °С.**

Показники	Досліди			
	1	2	3	4
1. Вихідна вірусотримана рідина				
а) сумарна активність	408 x 10 <sup>3</sup>	190,4x10 <sup>3</sup>	310 x 10 <sup>3</sup>	42 x 10 <sup>3</sup>
б) питома активність на мг білка	42,5	6,5	97,5	1,79
Після 20000 об/хв (осад)				
а) сумарна активність	747,3	835,2	2640,0	2328,0
б) питома активність на мг білка	59,0	137,6	480,0	346,0
2. Зростання питомої протеолітичної активності (в скільки разів)	1,39	21,17	4,92	193,3

Звідси можна зробити припущення, що вірус грипу з використанням методів центрифугування у градієнті сахарози не може виключити наявність в очищених препаратах вірусу грипу субклітинних часток рибосомального та мікросомального походження курячих ембріонів, які також осаджувались в зоні вірусного градієнту.

У зв'язку з цим, ми провели ряд досліджень на наявність трипсиноподібної протеази у протигрипозних вакцинах: Ваксігріп, Флюарикс, Інфлувак, вважаючи, що ці вакцини добре очищені від баластних білків.

Як показали дослідження, результати яких наведені в таблиці 3, всі три протигрипозні вакцини в своєму складі

мали як трипсиноподібну протеазу, так і її інгібітор. Найбільше трипсиноподібної протеази виявили у вакцині Інфлувак, яка була виготовлена фірмою „Solvay“ із Нідерландів. Ця вакцина містила в своєму складі ще й найбільшу кількість інгібітора (180,86 мг/мл білка). Кількість інгібітора перевищувала кількість протеази в 250 разів. Вакцина „Інфлувак“, яка складається з гемаглютининів та нейрамінідази вірусу грипу, штамів: А/Moskow 10/99 (H3N2), А/New Caledonia 20/99 (H1N1), В/Hong Kong 330/2001 мала в своєму складі трипсиноподібної протеази 1,2 мг в 0,1 мл вакцини та 180 мг/мл інгібітора трипсиноподібної протеази.

Таблиця 3. Наявність трипсиноподібної протеази та її інгібітора в протигрипозних вакцинах

№ п/п	Найменування вакцин	Фірма (країна)	Блок мг/0,1 мл	Протеаза мг/мл в 0,1	Інгібітор мг/мл білка
1	Ваксігрип	Пастер Франція	0,029	0,20	101,73
2	Флюарикс	Сміт, Клейн Германія	0,096	0,51	96,52
3	Інфлувак	Solvay Нідерланди	0,163	1,2	180,86

Протигрипозна вакцина Ваксігрип виготовляється фірмою "Pasteur Merieux" Франція, яка повідомляє, що 1 доза (0,5 мл) вакцини містить культивовані на курячих ембріонах віруси грипу, розщеплені октоксинолом-8, інактивовані формальдегідом. Штамовий склад вакцини фірма не вказує, але повідомляє, що він відповідає вимогам ВООЗ. За даними наших досліджень вакцина Ваксігрип в своєму складі містить 0,020 мг/мл трипсиноподібної протеази та 101,73 мг/мл інгібітора. Ця вакцина містить найменшу кількість трипсиноподібної протеази, порівняно з вакцинами, які ми вивчали, але в своєму складі вона містить велику кількість інгібітора, який впливає на формування захисних сил організму; в той час, як протеаза спричиняє розвиток вірусної інфекції.

Флуарикс – протигрипозна розщеплена вакцина, яка складається з гемаглютининів штамів А/Нова Каледонія (H1N1), А/Панама (H3N2) та В/Шандонт 17/97, виготовлена фірмою „Сміт, Клейн“, Германія. Як видно з таблиці 3, в своєму складі вона має 0,51 мг в 0,1 мл трипсиноподібної протеази та 96,52 мг на мл білка інгібітора трипсиноподібних протеаз.

Таким чином, протигрипозні вакцини в своєму складі мали не тільки білки вірусів грипу, але й трипсиноподібну протеазу та її інгібітор.

Тому кожна людина при вакцинації протигрипозними вакцинами одержує відповідну кількість протеази та інгібітора. В літературі практично відсутні огляди з цієї проблеми. Однак добре відомо, що порушення функцій протеолітичних ферментів і їх регуляції лежить в основі багатьох патологічних станів. До них належать порушення серцево-судинної діяльності, гострі та хронічні запальні процеси, онкологічні та вірусні захворювання [15].

**ВИСНОВКИ** Очищення та концентрація вірусу грипу методами центрифугування не звільняє вірус грипу від білків з протеазною активністю. Метод ультрацентрифугування не дає можливості отримати вірус грипу в гомогенному стані.

Протигрипозні вакцини: Ваксігрип, Флюарикс, Інфлувак в своєму складі, крім білків вірусу грипу – гемаглютининів та нейрамінідаз, мали ще й трипсиноподібну протеазу та її інгібітор.

**Література**

- Holland Y. Y., Dayle M., Perrault A., Kungsbury D. T., Elchison Y. Protease activity in purified anim viruses //Biochem. Biophys., Res. Comm. – 1972. – V. 46, № 2. – P. 634-639.
- Федчук А. С., Дегтяренко В. И. Повышение протеолиза при взаимодействии вируса гриппа с плазматическими мембранами //Укр.біох.-журн. 1978 – Т. 50, № 6. – С. 688 – 690.
- Дивоча В. А., Дегтяренко В. И., Зеваков В. Ф. Клеточная протеаза вируса гриппа //Тезисы докладов 2-го съезда инфекционистов УССР. – Киев, 1983. – С. 36-38
- Лоцицкий В. П., Федчук А. С., Бубнов В. В., Пузис Л. С. Изучение некоторых свойств протеаз, ассоциированных с вирусом гриппа //Молекулярная биология вирусов гриппа и гепатита. – 1982. – С. 28 – 32.
- Ровнова З. И., Косяков П. Н. Значение антигенных компонентов хозяина в составе вируса гриппа для инфекции и иммунитета //Вопр. вирусологии – 1967. - №2 – С. 146-150.
- Косяков П. И., Ровнова З. И. Антигенные компоненты хозяина в структуре вируса //Вопросы вирусологии – 1965. - №1 – С. 13 – 23.
- Ровнова З. И., Косяков П. Н. Исследование свойств антигенов хозяина в структуре миксовирусов // Вопросы вирусологии – 1966. – №4 – С. 413 – 417.
- Миловидова Н. И. Антигенная и иммуногенная активность компонентов вириона вируса гриппа // Вопросы вирусологии – 1974. - №6 – С. 683 – 88.
- Березин В. Э., Исаева Е. С., Артамонов А. Ф., Зайдес В. М., Жданов В. М. получение очищенных гликопротеидов вируса гриппа и исследование их антигенной и иммуногенной активности //ЖМЭИ. – 1983. - №6. – С. 81-88.
- Lowry O.H., Baker F. Protein measurement with the Folin phenol reagent // The Journal of Biological Chemistry. – Vol. 193. – P. 265-275.
- Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. – К.: Здоров'я, 1971. -215 с.
- Вовчук С.В. Определение активности протеолитических ферментов в зерне злаковых культур // Сб. Биохимические методы исследования селекционного материала. – Одесса. — 1979. —с. 69-74.
- Левицкий А.П. Методы определения ингибиторов трипсина: Сб. Биохимические методы исследования селекционного материала, вып. XV, Одесса, 1979, с. 68-73.
- Левицкий А. П., Вовчук С. В., Пыльнева П. Н. и др. Использование показателя игибитора трипсина и химотрипсина в селекции кукурузы и ячменя. Методические рекомендации. – Одесса: ВСПН. – 1984. – С. 16-21.
- Дівоча В. П. Спосіб одержання інгібітора трипсиноподібних протеаз //Держпатент України №23548 А від 02.06.98.
- Орехович В.Н., Орехович П. А., Елисеєва Л.В. Роль протеолитических ферментов в регуляции физиологических процессов //Вестник АМН СССР. – 1984. - №8. - С.3-23.

Д.В. Раскалей, О.М.Грабовий

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПОШКОДЖЕНОГО НЕРВА, ЯКА ВІДБУВАЄТЬСЯ ПІД ВПЛИВОМ МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ

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

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПОШКОДЖЕНОГО НЕРВА, ЯКА ВІДБУВАЄТЬСЯ ПІД ВПЛИВОМ МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ – Вивчалась ефективність впливу частотно модульованого магнітного поля і лазерного випромінювання на динаміку регенерації попередньо пошкоджених та зшитих сідничних нервів в експерименті на білих щурах. Було показано, що вплив магнітного поля і лазерного випромінювання в інфрачервоному діапазоні при частоті модуляції 37,5 Гц чинить найбільш сприятливий вплив на регенерацію нервових волокон.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЁННОГО НЕРВА, ПРОИСХОДЯЩЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ МАГНИТОЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ – Исследовалась эффективность влияния частотномодулированного поля и лазерного излучения на динамику регенерации предварительно повреждённых и сшитых седалищных нервов в эксперименте на белых крысах. Было показано, что влияние магнитного поля и лазерного излучения в инфракрасном диапазоне при частоте модуляции 37,5 Гц оказывает наиболее благоприятное влияние на регенерацию нервных волокон.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF INJURED NERVE REGENERATION UNDER INFLUENCE OF MAGNETIC FIELD AND LASER RADIATION – The dynamics of regeneration processes in preliminarily injured and sutured sciatic nerves was studied under the influence of frequently-modulated magnetic field and laser radiation in experiments on white rats. It was shown that influence of magnetic field and laser radiation in the infrared diapason at the modulation frequency of 37.5 Hz tends to shorten the period of regeneration in the distal length of the nerve. Secondary regeneration of the nerve fibers proceeds more intensively.

**Ключові слова:** магнітолазерна терапія, дегенерація, регенерація, нервові волокна, інфрачервоний діапазон спектра.

**Ключевые слова:** магнитолазерная терапия, дегенерация, регенерация, нервные волокна, инфракрасный диапазон спектра.

**Key words:** magnetic-laser therapy, degeneration, regeneration, nerve fibers, infrared spectrum diapason.

**ВСТУП** Пошуки нових засобів та методів лікувального впливу на процеси, які відбуваються у пошкоджених нервах з метою стимуляції їх відновлення, залишаються однією з актуальних задач неврології та нейрохірургії.

З літературних джерел відомо, що у процесі відновлення пошкодженого нерва переважає фармакотерапевтичний напрямок [1, 2, 4, 5], хоча багатьма дослідниками встановлено, що для стимуляції регенерації пошкодженого нерва досить ефективно використовуються різні фізіотерапевтичні методи, у тому числі низькоінтенсивне лазерне випромінювання (ЛВ) та магнітне поле (МП) [3, 6]. Але ми не знайшли в літературі даних про поєднаний вплив цих чинників на процеси відновлення пошкодженого нерва.

Метою дослідження було вивчити дію магнітолазерного опромінення на регенерацію пошкодженого нерва.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ** Експериментальні дослідження були проведені на білих щурах вагою 150-200 г. Всі тварини були поділені на 5 груп. 1 група слугувала контролем. На тваринах інших 4 груп вивчалась дія частотно модульованого МП та оптичного потоку в червоному та інфрачервоному діапазонах спектра при частоті модуляції 9,4 Гц та 37,5 Гц на регенерацію пошкодженого периферійного нерва. Всі оперативні втручання проводили з дотриманням правил асептики та антисептики. Використовували тіопенталовий наркоз з попередньою премедикацією дроперидолом і анальгіном. Мікрохірургічна операція полягала у повному перерізанні лівого сідничного нерва, відповідно до рекомендацій, з наступним периневральним його зшиванням. Нейрорафію проводили за допомогою ниток 10/0 на атравматичній голці фірми „Ethicon”. Через добу після операції тваринам експериментальних груп протягом 10 діб проводилась магнітолазерна терапія (МЛТ). З цієї метою використовували серійний прилад „МИТ - 11” вітчизняного

виробництва фірми НМЦ „Медінтех”. Особливістю цього приладу є те, що його магнітні індуктори поєднані з лазерним випромінювачем в одному терміналі. Це дозволяє одночасно впливати МП і ЛВ на необхідну ділянку.

Параметри, що передбачені в конструкції приладу:

- напруга МП- до 100 мТл;
- потужність ЛВ- до 100 мВт;
- довжина хвилі ЛВ:
- 0,67 мкм (червоний діапазон);
- 0,78 мкм (інфрачервоний діапазон);
- частота модуляції МП і ЛВ – від 1 до 100 Гц.

Необхідна доза для проведення 1 сеансу МЛТ розраховувалась за відомою формулою:

$$t = (ES / P) K,$$

де t- час впливу, с; E- необхідна енергія для опромінення зони, Дж/см<sup>2</sup>; S- площа зони впливу, см<sup>2</sup>; P- потужність лазерного випромінювання, Вт; K- коефіцієнт віддзеркалення. Відповідно, для ЛВ у червоному діапазоні спектра вона становила 4 хв, у інфрачервоному – 2хв. МЛТ проводилась на ділянку пошкодження нерва та проксимальний і дистальний його відрізки. Тваринам контрольної групи після пересічення і зшивання нерва МЛТ не проводилась.

Для вивчення процесів дегенерації та регенерації у пошкоджених нервах матеріал забирали через 3, 6 та 12 тижнів після операції. Перед забором матеріалу тваринам вводили летальну дозу тіопенталу.

Для аналізу результатів на світлооптичному рівні матеріал фіксували у 10 % розчині формаліну, промивали та отримували зрізи на заморожувачу мікромомі, які потім імпрегнували азотнокислим сріблом за Рассказовою. Для вивчення сполучної тканини препарати забарвлювали азур II - еозином. Матеріалом для дослідження були проксимальні та дистальні відрізки пошкоджених нервів і регенераційні невромі.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 3 тижні у тварин першої групи у пошкодженому нерві відзначається реакція з боку сполучної тканини, у якій виявляється помірна кількість нейтрофілів, макрофагів, фібробластів, тканинних базофілів. У центральній частині нерва спостерігаються помірні прояви подразнення нервових волокон у вигляді нерівності їх контурів, помірної гіпо- чи гіперімпрегнації. Судини дещо розширені, частина венул характеризується явищами стазу. У деяких місцях між товстими перед існуючими нервовими волокнами спостерігаються тоненькі новоутворені осьові циліндри.

У регенераційній невромі визначається молода сполучна тканина зі значною кількістю колагенових волокон і фібробластів та небагато макрофагів, гранулоцитів та тканинних базофілів. Виявляються новоутворені осьові циліндри, які формують пучки і прямують з проксимального відрізка до дистального, але при цьому їх напрямок не співпадає з віссю нерва (рис. 1).

Спостерігається також невелика кількість спіралей Перрончіто і затриманих колб росту на кінцях новоутворених аксонів.

Структура дистального відрізка характеризується наявністю бiongнерівських стрічок, розширених та з явищами стазу судин, майже такими ж змінами у сполучній тканині, як у проксимальному відрізку. Спостерігаються поодинокі тоненькі регенеруючі аксони.

Через 6 тижнів у тварин, яким було проведено моделювання стандартної травми сідничного нерва у його прокси-

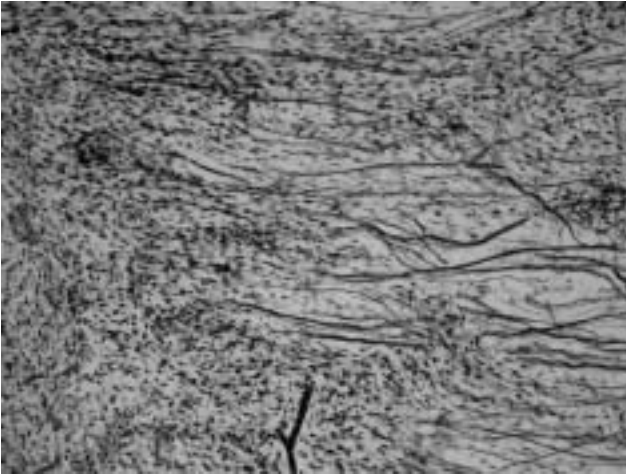


Рис.1. Сідничний нерв щура через 3 тижні після невротомії. Регенераційна неврома з новоутвореними осьовими циліндрами. Імпрегнація нітратом срібла. Мікрофото. Об. 20; ок. 8.

мальному відрізку, виявляються незначні явища подразнення нервових волокон.

На місці травми у зоні регенераційної невроми визначається рубець, сполучна тканина якого утворює прошарки колагенових волокон і помірної кількості клітин, серед яких більше фіброblastів. Виявляються новоутворені нервові волокна, які продовжуються у дистальний відрізок нерва.

У дистальному відрізку в цей же час визначаються регенеруючі осьові циліндри, які формують пучки. Діаметр більшості мікросудин зменшується, порівняно з попереднім терміном (рис. 2).

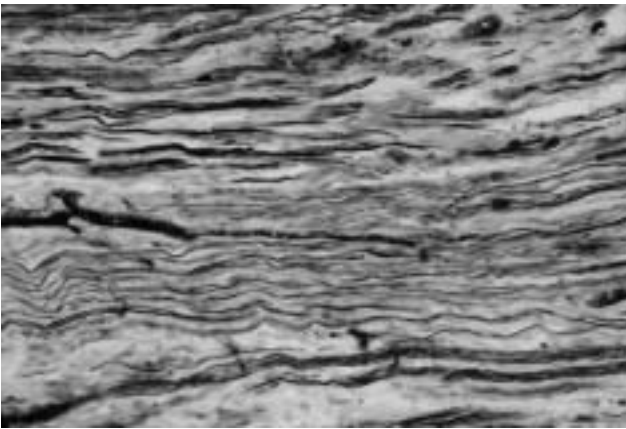


Рис.2 Сідничний нерв щура через 6 тижнів після невротомії. Регенеруючі осьові циліндри дистального відрізка пошкодженого нерва, які формують пучки. Імпрегнація нітратом срібла. Мікрофото. Об. 20; ок. 8.

Через 12 тижнів у групі контрольних тварин у проксимальному відрізку нерва спостерігаються незначні явища подразнення нервових волокон та зростає кількість фіброblastів і колагенових волокон.

Сполучна тканина невроми характеризується більшою зрілістю, порівняно з попереднім терміном. Кількість клітинних елементів у ній зменшується. Водночас відзначається збільшення кількості новоутворених осьових циліндрів, більша частина яких досягає дистального відрізка нерва. Виявляється потовщення мієлінової оболонки.

Дистальний відрізок характеризується зростанням кількості судин та більшою морфологічною зрілістю нервових волокон, ніж у попередні терміни (рис.3).

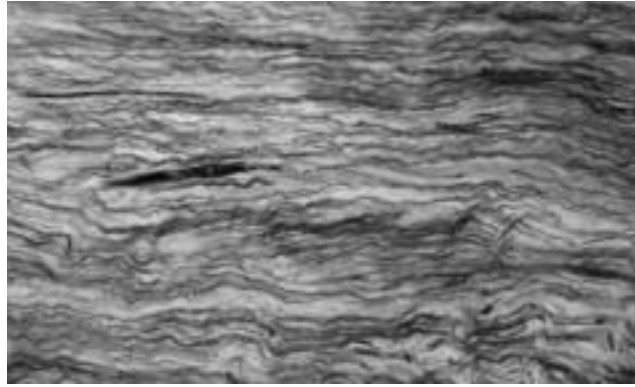


Рис.3 Сідничний нерв щура через 12 тижнів після невротомії. Більша морфологічна зрілість нервових волокон та зростання кількості судин. Імпрегнація нітратом срібла. Мікрофото. Об. 40; ок. 8.

Під впливом магнітолазерного опромінення або магнітолазерної терапії (МЛТ) у різних діапазонах та з різною частотою модуляції у процесі відновлення пошкодженого нерва відбуваються майже однакові позитивні зрушення, порівняно з контролем. Але, враховуючи наші раніше опубліковані дані та і результати даного дослідження, слід зазначити, що дія МЛТ у інфрачервоному діапазоні та з частотою модуляції 37,5 Гц є найкращою.

Через 3 тижні після невротомії і проведення МЛТ у тварин експериментальних груп у центральному відрізку пошкодженого нерва спостерігаються нерівності контурів нервових волокон, гіпо- та гіперімпрегнація, які виражені менше, ніж у контрольних тварин. А новоутворених тоненьких осьових циліндрів, які спрямовані до регенераційної невроми, більше. Сполучнотканинний рубець виглядає дещо пухкішим.

На місці травми нерва у цей час формується регенераційна неврома, колагенові волокна у якій тонші та ніжніші, ніж у тварин контрольної групи. Клітинна інфільтрація не така активна. Новоутворені осьові циліндри формують пучки і прямують до дистального відрізка, розташовуючись переважно паралельно до осі нерва. Спіралей Перрончіто та затриманих колб росту відносно менше (рис.4).

У дистальному відрізку нерва виявляються бунгнерівські стрічки та поодинокі аргентофільні часточки – продукти розпаду пошкоджених нервових волокон.

Запальна реакція дещо активніша, ніж у проксимальному відділі і характеризується розширеними і переповне-

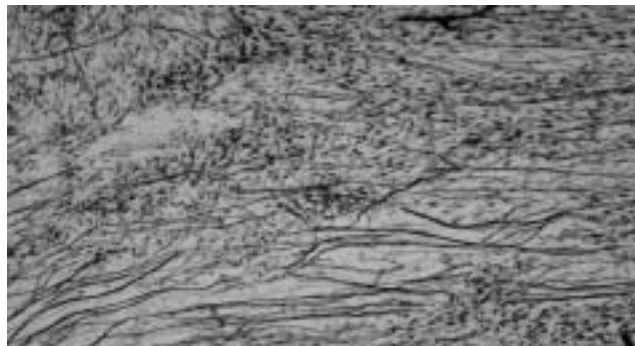


Рис.4 Сідничний нерв щура через 3 тижні після невротомії та за умов магнітолазерного опромінення в інфрачервоному спектрі з частотою модуляції 37,5 Гц. Зменшення у складі регенераційної невроми кількості клітинних елементів і збільшення новоутворених нервових волокон. Імпрегнація нітратом срібла. Мікрофото. Об. 40; ок. 8.



ними кров'ю судинами, помірною кількістю фібробластів, макрофагів та лейкоцитів. Значно більше, ніж у контролі виявляється регенеруючих нервових волокон.

Через 6 тижнів після операції та проведення МЛТ у проксимальному відрізку нерва відмічається, порівняно з попереднім терміном, збільшення колагенових волокон та зменшення кількості макрофагів і тканинних базофілів. У цитоплазмі нейролемоцитів виявляється значно менше аргірофільних включень. Безпосередньо біля місця травми можна спостерігати слабо виражені явища подразнення нервових волокон та поодинокі розширені судини.

У ділянці регенераційної невроми сполучна тканина більш зріла. У ній міститься велика кількість колагенових волокон і невелика кількість фібробластів, макрофагів та тканинних базофілів. Через ділянку рубця проходять численні нервові волокна у напрямку до дистального відрізка нерва. Менша їх кількість втрачає повздовжню орієнтацію і прямує до периферійних відділів невроми. Одночасно тут зменшується кількість спіралей Перрончіто і збільшується кількість аксонів з колбами росту. Відмічається також збільшення діаметра регенеруючих нервових волокон. Рідше зустрічаються мало- та безсудинні зони.

У дистальному відрізку нерва у цей час спостерігається більше, ніж у попередньому терміні пучків колагенових волокон і клітин сполучної тканини. Зустрічається невелика кількість розширених і переповнених кров'ю венул. Регенеруючі нервові волокна розміщуються за ходом тяжів нейролемоцитів, які сформувались у дистальному відрізку нерва (рис.5).

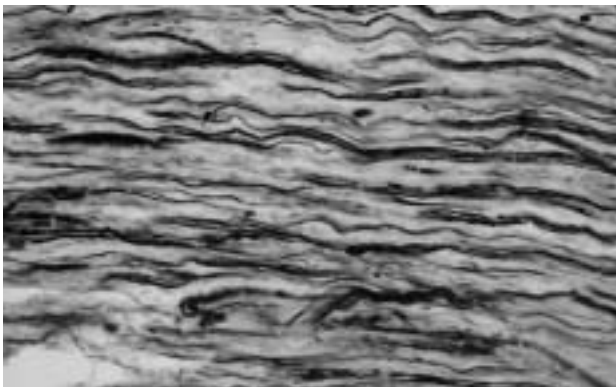


Рис.5 Сідничний нерв щура через 5 тижнів після невротомії та за умов магнітолазерного опромінення інфрачервоному спектрі з частотою модуляції 37,5 Гц. Регенеруючі нервові волокна дистального відрізка пошкодженого нерва, які розміщуються за ходом тяжів нейролемоцитів. Імпрегнація нітратом срібла. Мікрофото. Об. 40; ок. 8.

Через 12 тижнів після початку експерименту у проксимальному відрізку нерва тварин 2, 3, 4 та 5 груп спостерігаються такі ж морфологічні особливості будови, які описані іншими дослідниками у сідничному нерві інтактних тварин. Привертають увагу лише дещо більша кількість фібробластів та тканинних базофілів у ендоневрії та деяке потовщення останнього. За рахунок збільшення діаметра осьових циліндрів нервові волокна потовщуються, а кількість нейролемоцитів у них дещо збільшується.

У цей же термін дослідження у регенераційній невромі сполучна тканина містить менше клітинних елементів, а кількість нервових волокон у ній збільшується, порівняно з попереднім терміном дослідження. Спіралі Перрончіто не виявлялись. Не спостерігалось також значних явищ подразнення з боку нервових волокон.

Морфологічний стан дистального відрізка нерва відповідає такому у інтактних тварин (рис.6).

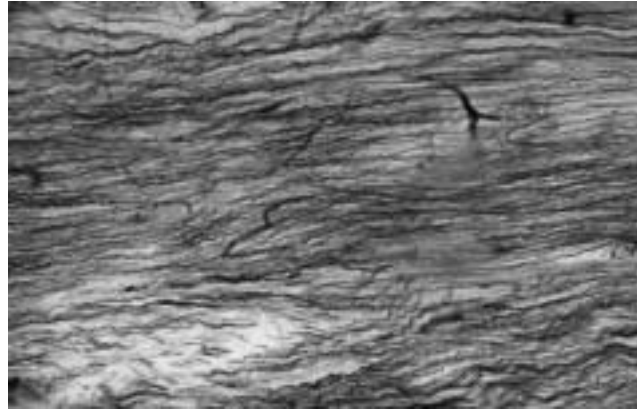


Рис.6 Сідничний нерв щура через 12 тижнів після невротомії та за умов магнітолазерного опромінення інфрачервоному спектрі з частотою модуляції 37,5 Гц. Дистальний відрізок пошкодженого нерва. Мікрофото. Об. 40; ок. 8.

**ВИСНОВКИ** Таким чином, проведені експериментально морфологічні дослідження показали, що використання МЛТ для стимуляції регенерації пошкоджених нервів є ефективним і доступним методом і може використовуватись у клінічних умовах.

У подальшому, на підставі проведених досліджень, планується вивчити поєднану дію МЛТ з різними фармакологічними препаратами.

#### Література

1. Арбузов С.Я. Влияние фенатина на восстановительные процессы в периферической нервной системе // Фармакология и токсикология. - 1953. - Вып.V. - С. 13-16.
2. Грабовий О.М. Вплив ацетилхоліну, норадреналіну та їх антагоністів на посттравматичну регенерацію шкіри та периферійного нерва. Автореф. дис. ...док.мед. наук: 14.03.09/НМУ ім. О.О. Богомольця. - 2000. - 35с.
3. Крилов О.А., Антонов А.Б., Елесеєва З.В., Маликова З.Н., Шевелєв. И.Н. Структурно-функциональные характеристики восстановления перерезанного седалищного нерва при действии импульсно-магнитным полем // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1993. - №4. - С. 29-33.
4. Сокурєнко Л.М. Регенерація великогомілкового нерва при відстроєній алопластиці з використанням консервативної терапії // Галицький лікарський вісник. - Івано-Франківськ, 2002. - Т.9, №2. - С.80-83.
5. Чайковский Ю.Б., Литус В.И., Галич С.П. Влияние липина на регенерацию периферического нерва // V научно-практическая конференция изобретателей и предпринимателей. - 1998. - С. 121-122.
6. Чудышев Ю.А., Сайткулов К.И. Реакции нервной ткани на действие низкоинтенсивного лазерного излучения // Казанський медичинський журнал. - 1998. - №3. - С.203-209.

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТОНКОЇ І ТОВСТОЇ КИШОК ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТОНКОЇ І ТОВСТОЇ КИШОК ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)** – у статті проведено огляд літератури щодо змін морфофункціональних особливостей кишок при патології печінки та жовчних шляхів. Висвітлено закономірності, які полягають у дегенеративно-дистрофічних і некротичних змінах тканин вогнищового типу, запальних реакціях з розвитком продуктивних інтерстиціальних процесів при механічній жовтяниці. Зроблено також огляд сучасного стану вивчення патогенезу ентеральної недостатності в динаміці механічної жовтяниці.

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТОНКОГО И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ (ОСМОТР ЛИТЕРАТУРЫ)** – В статье проведен обзор литературы относительно изменений морфофункциональных особенностей кишечника при патологии печени и желчных путей. Отражены закономерности, которые заключаются в дегенеративно-дистрофических и некротических изменениях тканей локального типа, воспалительных реакциях с развитием продуктивных интерстициальных процессов при механической желтухе. Проанализировано современное состояние изучения патогенеза энтеральной недостаточности в динамике механической желтухи.

**MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF SMALL AND LARGE INTESTINE AT LIVER AND BILE DUCTS PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)** – Literature review concerning morphofunctional peculiarities of intestines in case of liver and bile ducts pathology was performed in this paper. Degenerative-dystrophic and necrotic changes in tissues, inflammatory reactions with productive interstitial processes development at obstructive jaundice were described.

The review of modern condition of study of enteral failure pathogenesis at obstructive jaundice dynamics was also performed.

**Ключові слова:** механічна жовтяниця, запальна реакція, некротичні зміни, кишечник, інтерстиціальні процеси.

**Ключевые слова:** механическая желтуха, воспалительная реакция, некротические изменения, интерстициальные процессы.

**Key words:** obstructive jaundice, inflammatory reaction, necrotic changes, intestine, interstitial processes.

Вивчення морфологічного і функціонального стану тонкої і товстої кишок при захворюваннях гепатопанкреатодуоденальної системи завжди цікавило експериментаторів і клініцистів різних спеціальностей [18]. За даними багатьох дослідників [3], у таких хворих виникають однотипні розлади мембранного травлення та всмоктування, які трактуються як синдром функціональної кишкової недостатності. Відповідно до даних літератури останніх років [12], функціональна недостатність кишків характеризується поєднаними порушеннями моторної, евакуаторної, секреторної, травної і всмоктувальної функцій.

Існуючі повідомлення про стан стінки кишки при обтураційному холестазі підтверджують можливість розвитку синдрому ентеральної недостатності при механічній жовтяниці.

Для ширшого розуміння патогенезу змін у стінці кишки наведемо особливості адаптаційно-компенсаторних реакцій при різних патологіях травного тракту.

Дослідженнями стану товстої кишки [1] встановлено, що у слизовій оболонці проходить сповільнення апоптичних та мітотичних процесів, які найбільш вираженими є при атрофічних формах хронічного коліту.

У виникненні запальних процесів у кишці велику роль відіграють порушення місцевих імунних реакцій [11]. Встановлено, що імунологічні зміни обумовлюють хронізацію та прогресування захворювань. При цьому вміст у плазмі крові циркулюючих імунних комплексів збільшується у 2,2 раза при патології тонкої кишки та в 1,2 раза при колітах. Серед класів імуноглобулінів особливо звертають увагу на імуноглобулін класу G, рівень якого свідчить про напруженість антиінфекційного імунітету, як реакції на розвиток дисбактеріозу та дисбіозу кишків.

Механічна жовтяниця супроводжується змінами у судинах органів і тканин. Причому судинні розлади є ранніми і мають характерні морфологічні ознаки. Це обумовлено тим, що первинним моментом при холемії є дія токсинів на стінку судин. Вищезгадані морфологічні прояви характеризуються вираженими порушеннями кровообігу, проникності судин і самої судинної стінки. В останній, поряд з набряком, спостерігається і проліферативна реакція з утворенням периваскулярних лімфоїдно-клітинних інфільтратів, що є дуже характерним для холемії.

Дослідженнями стану органів і систем при синдромі механічної жовтяниці було встановлено закономірності, які полягали у дегенеративно-дистрофічних і некротичних змінах тканин вогнищового типу, запальних реакціях з розвитком продуктивних інтерстиціальних процесів.

Вивченням динаміки змін у судинному руслі органів травного тракту при механічній жовтяниці встановлено, що морфологічні прояви адаптації починаються із перебудови структури мікросудинних модулів, які призводять в подальшому до дистрофії та склерозу.

Стан судинного русла завжди визначав функціональну здатність кишки. Експериментальним моделюванням функціональної непрохідності кишки [9] встановлено, що перші прояви альтеративної реакції у стінці кишки починаються із розширення та підвищеного кровонаповнення судин, навколо яких проходить формування клітинних інфільтратів, в основному лейкоцитарного складу. М'язова оболонка кровеносних судин проявляла при цьому свої реакції у вигляді потовщення та розволокнення.

Іншими дослідниками в хронічному експерименті встановлено, що в основі розвитку синдрому кишкової недостатності лежать поєднані розлади моторики кишки, секреторної, травної і всмоктувальної функцій, які корелюють з фазовими морфологічними змінами слизової оболонки. При цьому на першому етапі проходять адаптаційні процеси в системі мікроциркуляторного русла ворсинок, що проявляються звуженням просвіту артеріол, розширенням кровеносних та лімфатичних капілярів, підвищенням трансепітеліального транспорту рідких компонентів крові, який приводить до стромального і внутрішньоклітинного набряку, внаслідок дисбалансу позата і внутрішньоклітинного середовища. Прогресуючі порушення травлення і всмоктування обумовлені як зростаючими розладами кровообігу, які супроводжуються агрегацією, стазами, діapedезом формених елементів крові, крововиливами, так і вторинними дистрофічними змінами структури цитоплазми епітеліоцитів з облямівою у вигляді дезорганізації мікроворсинок облямівки, термінальної сітки, органел цитоплазми, наслідком яких є зниження внутрішньоклітинного синтезу ферментів і процесів пристінкового травлення.

Судинне русло кишки проявляє свої особливості компенсаторно-адаптаційних можливостей під впливом різних факторів. Так, послідовна дія різних видів екстремальних навантажень призводить до різноманітної анатомічної перебудови у всіх ланках кровеносного русла [10]. При цьому спостерігається зниження ємності мікроциркуляторного русла слизової оболонки і підслизової основи тонкої кишки на 25,7 % нижче контрольного рівня. Артеріальний компонент проявляється звуженням діаметрів, венозне русло характеризується локальними ампулоподібними розширеннями. У м'язовій оболонці збіднюється і розріджується судинний малюнок, ємність мікроциркуляторного русла зменшується порівняно з контролем на 32,4 %.

Тривалий обтураційний холестаза супроводжується зниженням артеріалізації крові. Причини зниження насичен-

ня крові киснем пов'язуються недостатньою оксигенацією крові у легенях, внаслідок альтеративного впливу холемічного фактора на судинне русло та паренхіму.

Одним із найбільш частих ускладнень, що виникають після ішемії будь-якого органа, в тому числі і після ішемічного пошкодження кишки, є розвиток феномену „no-reflow”, тобто невідновлення кровообігу. Відомі дані про участь різних нейрогуморальних механізмів в його розвитку. Так, його пов'язують із збільшенням проникності мікросудин і набряком інтерстиційної тканини, адгезією до ендотелію лейкоцитів, набряком ендотеліальних клітин, підвищенням тромбогенності і зниженням тромборезистентності судин. Крім того, при ішемії кишки спостерігається підвищення тону судин за рахунок активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи, якому віддають активуючу роль синтезу оксиду азоту.

Розлади мікроциркуляції при механічній жовтяниці вивчалися рядом авторів. У їх дослідженнях викладені дані щодо внутрішньоорганних порушень, які проявлялися змінами реологічних властивостей крові, коагуляції, у вигляді внутрішньосудинної агрегації формених елементів, в основному у капілярах, рідше у венулах. Останнє сприяє сповільненню на цьому рівні швидкості кровообігу, що призводить до гіпоксії, а при повному стазі – аноксії тканини. Але, крім внутрішньосудинних порушень мікроциркуляції, можуть бути і патологічні зміни на рівні судинної стінки. На них при холестази дослідники менше звертали увагу, хоча наголошували, що з міркування судинної теорії про розвиток патологічних процесів у стінці кишки, найбільш вірогідним є порушення бар'єру між судинами та тканинними елементами оболонки.

Стан органної гемодинаміки тонкої і товстої кишок є одним із ключових важелів в оцінці ступеня мікроциркуляторних та патоморфологічних змін [6]. У стінці тонкої кишки міститься, окрім тканинних компонентів, велика ворсинчаста поверхня, через яку проходить всмоктування. Рівень кровообігу залежить від базального тону судин [17]. Так у стані фізіологічного спокою кровообіг у тонкій кишці складає (20-40) мл/(хв·100гр.), а при максимальному розширенні судин (250-300) мл/(хв·100гр.). Для судинного русла кишок, як і для інших ділянок шлунково-кишкового тракту, характерна виражена ауторегуляція кровообігу. Постійний рівень капілярного тиску, який забезпечується авторегуляторними механізмами, має велике функціональне значення, адже в іншому випадку у зв'язку з великою площею поверхні капілярів вікончастого типу могла б виникнути тенденція до швидкого утворення набряку.

У стінці товстої кишки в основному присутні ті ж тканинні компоненти, що і в стінці тонкої кишки. Проте в слизовій оболонці товстої кишки немає ворсинок, тому її судини мають іншу форму, а всмоктування в ній в нормі обмежується транспортом води і електролітів. У спокої загальний притік крові до стінки кишки коливається між (15 і 25) мл/(хв·100гр.), причому кровообіг у слизовій оболонці приблизно у 3 рази більший ніж у м'язовій.

Зміна показників кишково-печінкового кровообігу має безпосередній зв'язок із процесами всмоктування і є складовою патогенезу ентеральної недостатності [13]. Зменшення ворітно-печінкового кровообігу сприяє сповільненню органного кровообігу у м'язовій та слизовій оболонках, що призводить до зниження процесів всмоктування у самій кишці.

У хворих з холестатичною печінкою спостерігається перерозподіл кровообігу в сторону артеріалізації не тільки печінки, але і всієї портальної системи. При цьому мало місце в основному збільшення кровонаповнення за рахунок збільшення кровообігу по селезінковій артерії. Одночасно відмічається зниження кровообігу у ворітній вені, який корелює із тривалістю механічної жовтяниці. Ряд дослідників,

на клінічному матеріалі, вивчаючи особливості кровообігу у ворітній вені, встановили прогностичні критерії дилатаційних змін венозних стовбурів портальної системи при гіпертензії і на їх основі розробили способи застосування корекції. Д.М. Кулібаба і співавт., вивчаючи органну гемодинаміку у хворих із середнім ступенем важкості механічної жовтяниці, отримали результати, які характеризувалися збільшенням лінійного кровообігу по черевному стовбурі на 58 % і збільшення об'ємного кровообігу на 112 %. Аналогічними були і збільшення лінійного кровообігу по загальній печінковій артерії на 104 %, а об'ємного на 141 %. При цьому встановлено, що реакції резистивних артерій та венул приводили до зменшення кровообігу в басейні верхньої брижової артерії та ворітної вени. Об'єм притоку крові до кишок зменшувався на 12 % а у ворітній вені об'ємний кровообіг знижувався на 37 %. Автори вказують, що причиною таких гемодинамічних змін при холестази є портальна гіпертензія. Незважаючи на так звану реакцію „артеріалізації”, яка розвивається при механічній жовтяниці, внаслідок нерівнозначних змін кровообігу у верхній брижовій артерії та у ворітній вені, вона не здатна компенсувати порушення кисневого голодування кишкової стінки, які в даному випадку виникають вже на ранніх стадіях патологічного процесу.

Механізми, які визначають кровообіг у кишковій стінці, можна розділити на місцеві та загальні. Причому місцева регуляція підтримується хімічними та нервовими факторами. Нервова регуляція кишкового кровообігу здійснюється вазоконстрикторними та вазодилатуючими нервовими волокнами. Дослідженнями встановлено, що в регуляції відіграють важливу роль циркулюючі в крові гормони, серед яких визначальними є катехоламіни, ангіотензін і вазопресин.

Функціональний стан судинного русла визначається і адренергічною іннервацією артеріальних стовбурів [16]. При цьому кількість катехоламінів визначає особливості нервового та міогенного тону артерій.

Шептицький В.А. встановив вплив катехоламінів на процеси всмоктування в тонкій кишці. Зокрема, в експерименті ним доведено роль адренергічних структур у підвищенні всмоктування глюкози у тонкій кишці та холінергічних структур у її зменшенні.

Морфологічний стан стінки кишки при патології жовчних шляхів визначений у ряді досліджень. При цьому в експериментах на собаках встановлено, що у тварин спостерігаються явища дистрофії і слабовираженої гіпотрофії слизової оболонки. Отримані результати засвідчують, що атрофічні процеси слизової оболонки в ранні терміни не супроводжуються порушенням слизоутворюючої функції, а в більш пізні терміни настає значне її зниження.

При механічній жовтяниці, внаслідок формування внутрішньопечінкового блоку, настає підвищення тиску в системі ворітної вени. Величина тиску знаходиться в прямій залежності від тривалості обтураційного холестаза. Так, місячна тривалість механічної жовтяниці приводить до підвищення тиску до (200±10) мм вод.ст., а у деяких випадках і до (241,1±4,1) мм.вод.ст.

Портальна гіпертензія, змінюючи органну гемодинаміку, призводить до значних змін з боку судинного русла органів травного тракту [2]. Зокрема, в ранні терміни при експериментальному венозному застої спостерігаються зміни судинного русла у всіх оболонках кишки, які проявляються спазмом артерій, виникненням локальних ампулоподібних розширень вздовж артеріол. У внутрішньоорганних артеріях має місце набухання ендотелію, вакуолізація і десквамація окремих ендотеліальних клітин. У капілярах і венулах відмічається розширення просвіту, явища застою і престаза. Дослідженнями стану гемодинамічного русла в стінці кишки собаки при портальній гіпертензії виявлено, що найбільше страждають середні та

каудальні відділи тонкої кишки та початкові відділи товстої кишки [4]. Звертається увага на те, що проходить дилатація всіх порядків внутрішньоорганного венозного русла. Венозні колектори стають варикозно звивистими. При цьому відкриваються артеріовенозні анастомози, які набувають полігональної форми із звивистими контурами. Поряд з цим, авторами отримані протилежні результати щодо артеріальної ланки мікроциркуляторного русла порівняно з іншими дослідниками. Вони вказують на те, що поряд з розширенням венозного русла, розширення зазнають і артерії всіх внутрішньоорганих порядків. Результати своїх експериментів обґрунтовують тим, що відбувається посилення притоку крові до кишки і підвищення тиску в судинах, яке направлено на ліквідацію причини порушеного венозного відтоку. Суттєве розширення артерій вони відслідковували в перші десять днів від початку моделювання експериментальної портальної гіпертензії. Підвищення тиску в системі ворітної вени сприяє порушенню всмоктування вуглеводів і білків. Генез таких функціональних змін пояснюється морфологічними змінами на рівні капілярного русла, які супроводжувалися підвищенням проникності стінок капілярів, проявлялися численними діapedезними крововиливками та плазморагіями. Ендотелій капілярів при цьому ставав виражено фенестрованим. Самі ендотеліюцити часто сплющувалися, а в їхній цитоплазмі зменшеною була кількість мікропіноцитозних міхурців та збільшеною кількістю вакуолей.

Реакції внутрішньоорганих судин товстої кишки при патології органів травного тракту полягають у ранніх і пізніх компенсаторно-приспосувальних властивостях, які в ранні терміни називають реакцією відповіді, а у пізніх термінах – адаптаційною. Вони полягають в змінах судин підіпеліальної вистилки капілярної сітки слизової оболонки, синусоїдальності та двоконтурності сторін судинних сот.

Інтрамуральний нервовий апарат тонкої кишки при експериментальній портальній гіпертензії [5] реагує послідовними змінами. При цьому у першій фазі дослідники спостерігали реактивні зміни зі сторони нервових сплетень та нейроцитів, які проявлялися набряком нейроцитів, збільшенням їх ядер, зміною форми ядра. Відростки нерівномірно потовщувалися, а у органах нейроцитів спостерігалися явища набряково-деструктивного характеру. У другій фазі на ґрунті відносних компенсаторних реакцій спостерігали різні прояви дегенеративних змін нейронів. В третій фазі на фоні повторного збільшення портального тиску відбувалося поглиблення деструктивних процесів.

Окремої уваги при механічній жовтяниці заслуговує нервовий апарат клубово-сліпокишкової ділянки та тонко-товстокишкового переходу [8]. Адже якщо при обтураційному холестази у зв'язку з непоступленням жовчі у травний тракт розвиваються виражені ознаки кишкового дисбактеріозу, то порушення іннервації ділянки тонко-товстокишкового переходу сприяє розвитку недостатності баугінієвої заслінки та клапанного апарату даного переходу. Загальний гіпокінетичний стан травної трубки та підвищений внаслідок цього тиск у самому просвіті кишки, які паралельно зростають, сприяють швидкому переходу мікрофлори товстої кишки у проксимальному напрямку, тим самим ще більше посилюючи явища кишкового дисбактеріозу.

Порушення іннервації кишкової стінки супроводжується рядом структурно-функціональних змін, які мають як деструктивний, так і запальний характер у ранні терміни та атрофічний характер у пізні.

Для розуміння питання про особливості морфофункціонального стану тонкої і товстої кишок, які визначають ступінь ентєральної недостатності слід віддати належну роль метасимпатичній нервовій системі [14]. Будучи зв'язуючою ланкою, вона містить повний набір функціональних елементів, необхідних для здійснення самостійної інтегральної діяльності.

Організація моторної функції кишки направлена на існування єдиної скоротливої системи травного тракту, що включає шлунок, дванадцятипалу кишку, жовчні шляхи, підшлункову залозу. Велику роль у регуляції моторики кишок відіграє гіпоталамо-гіпофізатна система, мозкова речовина надниркових залоз за рахунок вивільнення периферичних гормонів, що включають вазоактивні інтестинальні пептиди, холецистокінін, енкефаліни, субстанції Р і К. Кінцевий шлях всіх механізмів регуляції моторики зводиться до активації чи блокади селективних трансмембранних каналів транспорту іонів кальцію у гладком'язових клітинах кишки. Поряд з цим, дію численних гормонів кишки, підшлункової залози необхідно розглядати і трактувати не ізольовано, а у взаємозв'язку, оцінюючи загальний ефект єдиної дигестивної системи. А тому деякі автори притримуються думки, що реакції зі сторони тонкої кишки і суміжних з нею органів є однотипними [15].

Стан м'язової оболонки має безпосередній вплив на моторно-евакуаторну діяльність кишки. Проведення порівняльної оцінки між просвітом кишки і товщиною її м'язової оболонки показало, що у товстій кишці людини існує зворотний кореляційний зв'язок між просвітом кишки та товщиною її м'язової оболонки. Поряд з цим встановлено [7, 19], що на пропульсивну діяльність товстої кишки впливає співвідношення між сполучотканинними елементами та гладком'язовими клітинами у м'язовій оболонці товстої кишки. Причому найбільша щільність гладком'язових клітин спостерігалася у дистальних відділах товстої кишки, а у проксимальних у м'язовій оболонці мала місце більша кількість відносного об'єму ретикулярних, еластичних волокон та основної речовини. У зв'язку з цим можна припустити, що найбільш вразливими до моторно-евакуаторних порушень є проксимальні відділи товстої кишки. Визначено, що більш виражені морфологічні зміни у м'язовій оболонці проявляються у висхідній та поперечній кишці.

Окремої уваги заслуговують моторно-евакуаторні особливості товстої кишки. Відповідно до результатів досліджень, моторний цикл товстої кишки є менш стабільним, а його структура більш варіабельна, ніж у тонкій кишці. Особливістю моторного циклу товстої кишки є і те, що він включає в себе, на відміну від тонкої кишки, лише три фази: фазу спокою, нерегулярної скоротливої активності та ритмічних скорочень. Привертає увагу і той факт, що різні відділи товстої кишки по-різному проявляють свою скоротливу діяльність.

Існуючі порушення моторно-евакуаторної діяльності травного тракту необхідно враховувати при прогнозуванні наслідків лікування обтураційного холестази та можливостей якнайбільшого усунення функціональної недостатності кишки у післяопераційному періоді.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що досліджень, які б в комплексі охарактеризували морфофункціональний стан судинного русла та оболонок кишок при механічній жовтяниці на органному, тканинному та ультраструктурному рівнях немає. Потребує детального вивчення розвитку ентєральної недостатності в динаміці механічної жовтяниці та складові його патогенезу.

#### Література

1. Власов Т.Д., Смирнов Д.А., Нутфуллина Г.М. Адаптація тонкої кишки крыс к ишемии // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2001. - № 1 – С. 116-124.
2. Гайворонский И.В., Еременко В.П. Ультраструктурные изменения сосудов гемомикроциркуляторного русла тощей кишки и нарушения всасывания углеводов и белков при портальной гипертензии // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1992. - №2. – С. 86-98.
3. Грін Л.В., Лігоненко О.В. Використання ентєросорбенту в комплексному лікуванні хворих обтураційною жовтяницею // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 1999. - № 10. – С. 41-42.

4. Елецкий Ю.К., Цибулевский А.Ю., Сиротин А.И. Изменения тонкой кишки крыс в условиях нарушения симпатической и парасимпатической иннервации // Морфология. – 1994. – № 7-12. – С. 100-109.
5. Капенова К.К. Морфологические изменения кровеносного микроциркуляторного русла на этапах длительного голодания в эксперименте на животных // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1985. – № 8. – С. 62-69.
6. Козлов В.И., Куликов В.В., Тихомиров А.Н. Итоги и перспективы изучения морфологических основ гемомикроциркуляции // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – № 5. – С. 5-19.
7. Майстренко Н.А., Курыгин А.А. Моторно-эвакуаторные расстройства пищеварительного тракта в ранние сроки после операций на желудке (Сообщение 3. Моторно-эвакуаторные расстройства толстой кишки) // Вестник хирургии. – 1998. – № 6. – С. 21-25.
8. Махмудов З.А., Никитюк Д.Б. Особенности структурной организации железистого аппарата в различных отделах слепой кишки у людей пожилого и старческого возраста // Морфология. – 2001. – Т. 120, № 4. – С. 54-55.
9. Милуков В.Е. Изменения гемомикроциркуляторного русла при разных видах кишечной непроходимости // Морфология. – 2001. – Т. 120, № 5. – С. 31-34.
10. Никитюк Д.Б. Возрастные и локальные количественные макроморфологические характеристики желез толстой кишки взрослого человека // Морфология. – 1993. – Т. 104, № 5-6. – С. 113-119.
11. Патогенетические механизмы бактериального холангита при механической желтухе (экспериментально-гистологическое исследование) // А.А. Третьяков, А.А. Стадников, Н.И. Слепых и др. // Морфология. – 2003. – № 5. – С. 27-30.
12. Потехин П.П., Кочетков А.Г. Коллагены и фибронектин в слизистой оболочке кишечника при эрозивно-язвенном процессе // Морфология. – 1999. – Т. 113, № 3. – С. 97.
13. Решетілов Ю.І., Дмитрієва С.М. Періодична рухова діяльність органів гепато-панкреато-біліарної системи у підлітків в нормі та при патології // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 1999. – № 10. – С. 164.
14. Саенко В.Ф., Кобза І.І., Куцик Ю.Б. Синдром ентєральної недостатності при гострій непрохідності кишечника і шляхи його корекції // Клінічна хірургія. – 2001. – № 7. – С. 5–10.
15. Сипливий В.А., Береснев А.В., Петонин А.Г. Морфологические критерии прогноза печеночной недостаточности при хирургическом лечении больных циррозом с синдромом портальной гипертензии // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 1999. – № 10. – С. 172-173.
16. Спланхніческая гемодинаміка при остром холециститі і механічєської желтухє / Д.М. Кулібаба, Э.Г. Цветков, М.В. Мамєдова и др. // Вестник хирургии. – 2000. – Т. 159, № 6. – С. 25-27.
17. Ультрєструктурна організація інтрамуральних нейронів між'язового нервового сплетєння стравоходу плодів людини / Ф.Д. Марчук, Т.В. Хмара, А.О. Лотра і ін. // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т.5, № 3-4. – С. 72-74.
18. Gouma D.J., Coelho J.C., Schlegel J.F. The effect of preoperative internal and external biliary drainage on mortality of jaundiced rats // Arch. Surg. – 1997. – № 6. – P. 731-734.
19. Malysz J., Thuneberg I., Mikkelsen H.B., Huizinga D. Action of potential generation in the small intestine of W mutant mice that lack interstitial cells of Cajal // Amer. J. Physiol. – 1996. – Vol. 271. – P. 387-399.

**Лисенко С. А., Болух Б.А., Пушкар М.С, Волков К.С.  
ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ В СУДИНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПУХЛИНИ ГЕРЕНА ПІД  
ВПЛИВОМ ЦИКЛОФОСФАМІДУ, ТИМАЛІНУ, ОПРОМІНЕННЯ**

**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,  
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачєвського**

ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ В СУДИНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПУХЛИНИ ГЕРЕНА ПІД ВПЛИВОМ ЦИКЛОФОСФАМІДУ, ТИМАЛІНУ, ОПРОМІНЕННЯ – Досліджено субмікроскопічні зміни парєнхіми та мікроциркуляторного русла в різні періоди росту експериментальної пухлини під впливом препаратів "Циклофосфаміду" і "Тималіну" та променевої терапії за інтенсивною методикою. На ультрєструктурному рівні встановлено, що всі три зазначєні впливи сприяють гальмуванню пухлинного ангіогєнезу. Найменш вираженє воно у тварин, яких лікували тималіном; більш відчутнє – при використанні променевої терапії. Але найбільший антиангіогєнний ефект спостєрїгався під впливом цитостатика – циклофосфаміду.

ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСУДАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ГЕРЕНА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИКЛОФОСФАМИДА, ТИМАЛИНА, ОБЛУЧЕНИЯ – Изучены субмикроскопические изменения парєнхимы и микроциркуляторного русла в разные периоды роста экспериментальной опухоли под влиянием препаратов "циклофосфамида" и "тималина", а также лучевой терапии по интенсивной методике. На ультрєструктурном уровне установлено, что все три влияния способствуют ингибированию опухолевого ангиогєнеза. Наименее выражено оно у животных, которые лечились тималином; более существенно – при использовании лучевой терапии. Но наибольший антиангиогєнный эффект наблюдался под влиянием цитостатика – циклофосфамида.

ELECTRON MICROSCOPIC CHANGES IN VESSELS OF EXPERIMENTAL GEREN'S TUMOR UNDER THE INFLUENCE OF CYCLOPHOSPHAMIDE, TIMALINE, RADIATION THERAPY – The ultrastructural changes of parenchyma and microcirculatory channel in experimental tumor in different periods of its growth under the influence of drugs cyclophosphamide and timaline, and radiation therapy by intensive methods were studied. It was established on ultrastructural level that all three mentioned effects promote the inhibition of tumor angiogenesis. It was the least expressed in animals, which were treated with timaline; more significant – while using radiation therapy. But the most antiangiogenic effect was observed under the influence of cytostatic drug cyclophosphamide.

**Ключові слова:** ультрєструктурні зміни, ангіогєнез, циклофосфамід, тималін, променева терапія.

**Ключевые слова:** ультрєструктурные изменения, ангиогєнез, циклофосфамид, тималин, лучевая терапия.

**Key words:** ultrastructural changes, angiogenesis, cyclophosphamide, timaline, radiation therapy.

**ВСТУП** Під ангіогєнезом розуміють процес формування нових кровоносних судин із нормальною передіснюючої васкулярної сітки. На відміну від васкуляризації, яка супроводжує процес ембріогєнезу, ангіогєнез відбувається в дорослому організмі. Наприклад, в репаративних процєсах органів і тканин. В цьому випадку ангіогєнез достатньо жорстко контролюється, внаслідок чого досягається баланс між проангіогєнними і антиангіогєнними медіаторами. При пухлинному процесі спостєрїгається порушення цього балансу в бік домінування проангіогєнних факторів, що забезпєчує постійну індукцію ангіогєнезу [1].

Чітка залежність росту і прогрєсії злоякісних пухлин від судинного забезпєчення сприяє створєнню і експериментальному дослідженню можливостей протипухлинної антиангіогєнної терапії [6]. Центральною клітинною мішенню при цьому є ендотеліоцит – основна структурна складова судинної сітки, на відміну від цитотоксичної хіміотерапії, де головна мішень – пухлинна клітина [2].

Морфологічні особливості процесу пухлинного ангіогєнезу широко досліджуються за допомогою світлової та електронної мікроскопії. Ендотеліальні клітини судин у пухлині мають синтетичний фєнотип. Довєдено, що ендотеліоцити мігрують в тканину, не втрачаючи контактів з материнським ендотелієм. Виселєнню їх передєє підвищення проникності міжєндотеліальних контактів та видимє зникнення або порушення цілісності, тобто фрагмєнтація базальної мембрани материнської судини [3]. Ендотеліоцити, які починають мігрувати в навколишній позаклітинний матрикс, проліферують і дуже швидко починають синтезувати нову базальну пластинку [4]. Мігруючі ендотеліоцити в подаль-

шому формують щільноподібний просвіт новоутвореного капіляра. Поступово його базальна поверхня обгортається безперервним шаром аморфного матеріалу, і тільки через значний проміжок часу вже дозрілі капіляри обгортає базальна мембрана з перичитами [5].

Метою даного дослідження було вивчення субмікроскопічних особливостей мікроциркуляторного русла та паренхіми в експериментальній пухлині Герена без будь-яких впливів на організм та під впливом окремо цитостатика – циклофосфаміду, імуномодулятора – тималіну та опромінення в різні періоди пухлинної прогресії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для моделювання експериментальних пухлин використано штамп пухлини Герена, отриманий з банку пухлин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Е. Кавецького НАН України. Досліди виконано на 80 безпородних білих лабораторних щурах обох статей вагою 100-130 г, віком 2-3 місяці. Кожній тварині одноразово підшкірно вводили по 0,5 мл 20 % гомогенату пухлинної маси на фізрозчині. Перша група – контрольні тварини. Другу групу склали щурі з пухлиною, що отримували цитостатик – циклофосфамід, який вводили на 9 та 15 добу після перевивки пухлини внутрішньоочеревинно по 50 мг/кг, (три інших – щурі, які підлягали лікувальному впливу). Тваринам третьої групи щоденно з 1 по 28 добу підшкірно вводили по 0,2 мг імуномодулятора тималіну на фізрозчині в об'ємі 0,1 мл. В четверту групу ввійшли тварини, яким проводили променеву терапію за інтенсивною методикою на 9 та 10 добу після перевивки пухлини. Для опромінення пухлин використано апарат "АГАТ-Р": полем – 5Ч4 см, глибиною 1,5-2 см, тривалістю 6 хвилин 54 секунди. Разова доза 9,5 Гр, сумарна еквівалентна – 44 Гр. Всі експерименти на тваринах проводили відповідно до "Правил використання лабораторних тварин". Для електронномікроскопічного аналізу щурів виводили з експерименту за допомогою ефірного наркозу на 12 та 28 добу після перевивки пухлини. Фрагменти пухлин після подрібнення фіксували в 2,5% розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері (рН 7,4) протягом 4-6 годин, постфіксували у 1% розчині тетраокису осмію протягом 2-х годин, потім зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації і ацетоні та заливали в аралдіт згідно з загальноприйнятною схемою. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі ЛКВ-III, контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом та уранілацетатом. Перегляд і фотографування матеріалу проводили на електронному мікроскопі EM-125к.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

На 12-у добу в пухлинні інтактних тварин електронномікроскопічно в пухлинних клітинах відмічається наявність значної кількості гетерохроматину в ядрі та гіпертрофія ядерця. Спостерігаються некротизовані клітини. Можна бачити формування нового гемокапіляру. Великий мігруючий ендотеліоцит виселяється в екстраклітинний матрикс і дещо деформується в напрямку розвитку судини. Новоутворені ендотеліальні клітини гіпертрофовані належать до синтетичного типу, в них спостерігається поділ ядра, схожий на амітоз. Відбувається формування базальної мембрани.

На 28-у добу виявляються зони некротично зміненої паренхіми. А взагалі пухлинні клітини поліморфні, велетенські, з видовженим гіперхромним ядром. Часто помітні фігури каріокінезу, ядерця гіпертрофовані. На даний термін спостерігається бурхливий розвиток гемокапілярів. Ендотеліоцити в стані високої активності. Привертає увагу фрагментована (нерівномірна) базальна мембрана (рис.1). Багато судин капілярного типу, в яких стінками є пухлинні клітини, що самі легко потрапляють у кровообіг. Отже, аналізуючи електронномікроскопічні особливості розвитку інтактної пухлини Герена, слід відмітити, що поряд із ростом і явищами некрозу в паренхімі відбувається процес утворення нових судин – активна неоваскуляризація.

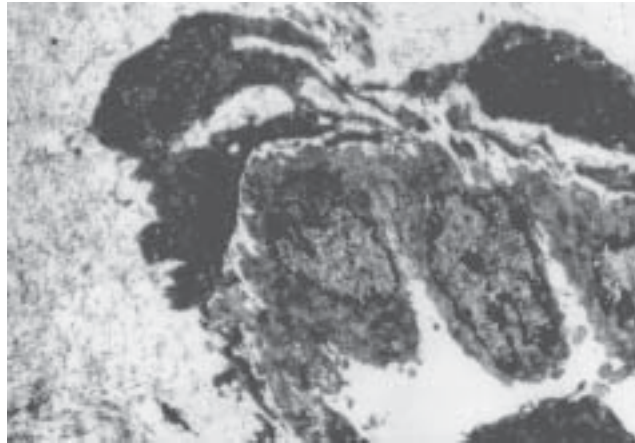


Рис.1. Активні ендотеліоцити з тенденцією ангіогенезу. Фрагментація базальної мембрани. Контроль, 28 дб. x 15000.

Під впливом лікування циклофосфамідом на 12 добу електронна мікроскопія підтверджує виявлену в світловому мікроскопі стрімку деградацію та інволютивні зміни в паренхімі пухлини. Виявляються дуже розширені порожні капіляри, часто розташовані один біля одного. Також відбувається наростання склеротичних змін на ділянці самої пухлини. Її клітинні елементи прогресивно зникають і оточуються сполучною тканиною. В останній майже скрізь спостерігається колагенізована адвентиція судин. Слід відмітити, що в колишніх капілярах також стає помітним процес колагенізації базальних мембран та периваскулярних зон (рис. 2). У тварин цієї групи на 28 добу спостерігається заміщення некротизованої паренхіми пухлини новоутвореною сполучною тканиною, в якій присутні звужені судинні щілини із колагенізованими стінками. Активний фібробластоз супроводжується утворенням колагенових фібрил. Вищенаведені зміни свідчать про те, що в пухлині тотально домінують процеси склерозу, гальмується ріст судин на тлі старіння і закриття тих, що розвинулися раніше.



Рис. 2. Колагенізація навколо колишнього капіляра. Циклофосфамід, 12 доба. x 15000

У тварин третьої групи під впливом лікування тималіном на 12 добу субмікроскопічно спостерігається досить збережена структура і активність пухлинних клітин. Помітна синтетична активність ендотеліальних клітин, здатних продукувати фактори росту. Проте відбувається й диференціювання із активного (синтетичного) в спокійний (транспортний) тип. Слід відзначити, що на даний термін вже немає ознак інтенсивного росту ендотеліоцитів, але і

повних ознак припинення росту теж немає. На 28 добу в ділянках пухлини, що не зазнали некрозу, виявляється ущільнення цитоплазми її клітин або вакуолізація з дедиференціюванням органел, що проявляється втратою активності пухлинних клітин. З боку ж судинного забезпечення зустрічаються ознаки компенсаторних процесів. Так, в ендотелію капілярів, які підтримують досі існування ділянок паренхіми пухлини, розширюються канали ендоплазматичного ретикулуму, що підтверджує наявну функціональну напруженість. Хоча й рідко, але спостерігається явище ангиогенезу (рис. 3). Іде формування мігруючого фронту з ендотеліоцитів і перицитів з подальшим утворенням в ньому просвіту. За рахунок більшої мігруючої ендотеліальної клітини, яка прикриває меншу, іде розвиток самої судинної стінки. Також приєднується і прогресуючий склеротичний процес, який проявляється фібробластозом та наявністю досить широкої смуги тонкофібрилярних волокон навколо судин.

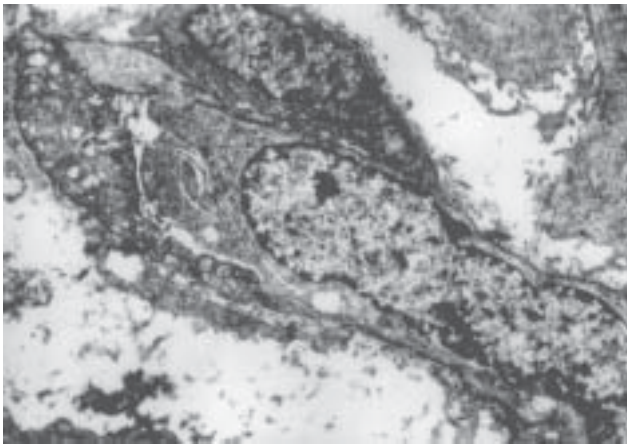


Рис. 3. Мігруючий фронт – процес ангиогенезу. Тималін, 28 діб. x 15000.

Під впливом опромінення на 12 добу електронномікроскопічно виявляються значний спад активності і руйнування пухлинних клітин. По всьому ядру розподіляється гетерохроматин, фрагментуються ядерця. Через відсутність клітинної мембрани органели розкидані в міжклітинному просторі (апоптозу). Ділянки руйнування клітинної мембрани є також в місцях контактів онкоцитів. Зустрічаються некротичні зміни пухлинних клітин шляхом каріорексису. Через 28 діб кількість пухлинних клітин, що припиняють своє існування шляхом апоптозу, зростає. Так, на рисунку 4 видно першу фазу апоптозу: помітно внутрішньоклітинний набряк, осміофільні глибки, значно розширені цистерни ендоплазматичного ретикулуму. Привертає увагу до себе те, як ядерце дифундувало все ядро. А одним з механізмів редукції судинного русла пухлини за умов дії опромінення виявляється гемостаз за типом “сладж”-ефекту еритроцитів і гомогенізація стінок.

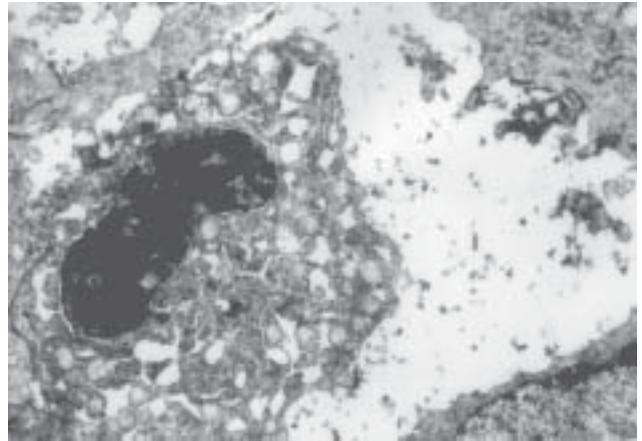


Рис. 4. Початок апоптозної загибелі пухлинних клітин. Опромінення, 28 діб. x 15000.

Перспективою подальших досліджень в даному напрямку є вивчення кількісних характеристик мікроциркуляторного русла в експериментальній пухлині Герена під впливом циклофосфаміду, тималіну та опромінення в різні періоди пухлинної прогресії.

**ВИСНОВКИ** 1. Під впливом циклофосфаміду в пухлині Герена розвивається тотальне домінування процесів склерозу, колагенізація стінок і зупинка росту судин, що свідчить про опосередкований антиангіогенний вплив препарату на паренхіму.

2. При використанні тималіну в експериментальній пухлині, порівняно з контролем, електронномікроскопічно виявляються свідчення про його гальмівний вплив на процеси ангиогенезу.

3. Променева терапія обумовлює дегенеративні зміни в паренхімі і судинному руслі пухлини Герена і, як наслідок, сповільнює ангиогенез і скорочує судинне забезпечення пухлини шляхом некротизації стінок і запуснення капілярів.

#### Література

1. Соляник Г.И. Противоопухолева антиангиогенная терапия: принципы, проблемы, перспективы // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 206-208.
2. Dutour A., Rigaud M. Tumor endothelial cells are targets for selective therapies: in vitro and in vivo models to evaluate antiangiogenic strategies // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25, № 6B. – P. 3799-807.
3. Kuzuya M., Kinsella J.L. Reorganization of endothelial cord-like structures on basement membrane complex (Matrgel): involvement of transforming growth factor beta 1 // *J. Cell Physiol.* – 1994. – Vol. 161, № 2. – P. 267-276.
4. Paku S., Paweletz N. First steps of tumor-related angiogenesis // *Lab. Invest.* – 1991. – Vol. 65. – P. 334-346.
5. Platelet adhesion to fibronectin in flow: dependence on surface concentration and shear rate, role of platelet membrane glycoproteins GP IIb/IIIa and VLA-5, and inhibition by heparin / S. Beumer, M.J. Isseldijk, P.G. de-Groot, J.J. Sixma // *Blood.* – 1994. – Vol. 84, № 11. – P. 3724-3733.
6. Scappaticci F. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – № 20. – P. 3906-3927.













