

**ДВНЗ “ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

ВІСНИК

ASAR

НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

науково-практичний журнал

Заснований у грудні 1993 р.
Виходить 4 рази на рік

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 264 від 10.12.1993 р.

Рекомендовано до видання Вченою
радою Тернопільського державного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
(протокол № 3 від 21 вересня 2010 р.)

Журнал включено до Переліку науко-
вих фахових видань України,
в яких можуть публікуватись
результати дисертаційних робіт
на здобуття наукового ступеня
кандидата та доктора наук (додаток
до Постанови Президії ВАК України
від 09.06.1999 р. № 1 – 05/7).
Перереєстровано Президією ВАК
України в 2010 р.

Засновник і видавець:
Тернопільський державний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського

Адреса редакції:
Журнал “Вісник наукових досліджень”
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001
УКРАЇНА

Шеф-редактор – Жулкевич І.В.
Секретар – Лісовенко О.П.
Комп’ютерна верстка – Яскілка З.В.

© “Вісник наукових досліджень”
науково-практичний журнал, 2010

•• **Внутрішні хвороби**

•• **Хірургія**

•• **Експериментальні дослідження**

3₍₆₀₎

ЗМІСТ-CONTENTS

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Чайка Г.В. ЗАКОНОМІРНОСТІ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ДІВЧАТ ПІДЛІТКОВОГО ТА ЮНАЦЬКОГО ВІКУ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ 4

Пришляк А.М., Пришляк В.І. ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ НА ПОЧАТКОВОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ДЕПРЕСІЙ В КОНТЕКСТІ МЕХАНІЗМУ ЇХ ФОРМУВАННЯ 7

Кузьміна Н.В. РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН ТА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ЕЛАСТИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ... 10

Боярчук О.Р. ЗМІНИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ...14

Ратушенко В.О. РОЛЬ СУЛЬФІДРИЛЬНИХ І ДИСУЛЬФІДНИХ ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ 17

Шкробот С.І., Бударна О.Ю., Салій З.В., Сохор Н.Р. ПОЛІМОРФІЗМ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ЗМІН ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ22

Сміян О.І., Васильєва О.Г. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ25

Савула М.М., Лопушанська Н.М., Прохоренко О.О. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГЕНЕВИХ ДИСЕМІНАЦІЯХ 28

Меленко С.Р., Москалюк В.Д., Лесюк Ю.М. ПЕРЕБІГ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ ПРИ АНТИРЕТРОВІРУСНІЙ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ31

Погорелов В.М., Брек В.В., Прохоренко В.Л., Денисова С.В. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПІД ВПЛИВОМ САРТАНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ36

Зозуля В.В. КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ В ОЦІНЦІ РОЗПОДІЛУ КОШТІВ НА ЛІКИ ХВОРИМ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ У ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ40

Ігнащук О.В., Серкова В.К. ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ 43

ХІРУРГІЯ

Лісяна Т.О., Матяшова О.І. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ВАГІНИ І КИШЕЧНИКУ У ВАГІТНИХ З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ ХВОРОБОЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ47

Ковальчук О.Л., Фіра Д.Б., Дучь С.І., Мельничук В.В. ПРОГНОЗУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА АЛГОРИТМ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ 51

Нагірний Я.П., Ступницький Р.М. ВПЛИВ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМАТИЧНИМИ ПЕРЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ 55

Непрелюк О.А., Жадько С.І., Колбасін П.М. ПОКАЗНИКИ БІОПОТЕНЦІАЛІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В ОРТОПЕДИЧНИХ ХВОРИХ НА ТЛІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПІСЛЯ УСТАНОВКИ ІМПЛАНТАТІВ 57

Буднюк О.О. ЧАСТОТА І ФАКТОРИ РИЗИКУ ТЯЖКОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЧЕРЕЗ ЛИЦЬОВУ МАСКУ ПІД ЧАС АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ 59

Курязов А.К., Суванов К.Ж. ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ВАГІТНИХ В УМОВАХ ЕКОЛОГІЧНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧЧЯ 62

Чумаченко О.В., Пермінов О.Б., Стаханська О.О. ВИКОРИСТАННЯ ФІБРИНОВОГО ГЕЛЮ АУТОКРОВІ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ НА АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКАХ 65

Нуралієв Н.А., Машаріпов А.А., Рахманова С.С. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ВИВЧЕННЯ МІКРОФЛОРИ ЗІВА ТА АНТИМІКРОБНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ТОНЗИЛИТИ 68

Березовський О.І., Мильніков О.В., Кіцак Я.М., Котовська Н.О., Сидор Ю.Б. БІОМЕХАНІЧНІ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ ВАРІАНТІВ ПОШКОДЖЕНЬ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПІМЕТАФІЗУ СТЕГНА (ПОВІДОМЛЕННЯ ПЕРШЕ) 71

Максим'як Г.І., Жильчук В.Є., Жильчук А.В., Кудрявець Ю.Й., Воронцова А.Л., Ніколаєнко О.М. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ПРЕПАРАТАМИ КЛАСУ "ЕРБІСОЛ" ТА ІНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ 75

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Божко М.Г., Мартіросян І.О., Кучма І.Ю., Юрченко Л.А., Волянський А.Ю., Маланчук С.Г., Мізін В.В., Балута І.М., Вальчук С.Л., Бондар В.О. МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ЩОДО ОЗНАЧЕННЯ ЛЕЦИТИНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ У МІКРООРГАНІЗМІВ, ЗДАТНИХ ДО РОІННЯ (НА ПРИКЛАДІ БАКТЕРІЙ РОДУ PROTEUS) 78

Посохова К.А., Шевчук О.О., Пришляк А.М. МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕНТЕРОСГЕЛЮ 81

Даниленко І.А., Кононенко М.Г., Манжос О.П., Москаленко Р.А., Кащенко Л.Г. ОПТИМІЗАЦІЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КИШКОВОЇ СТІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНОГО КРОВООБІГУ.....	84	РЕЩЕПЛЮВАНІЙ ЛІНІЇ КЛІТИН McCoy З ВИКОРИСТАННЯМ АМІНОКИСЛОТ.....	101
Гораш Є.В. ТОПОГРАФОАТОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИГМОРЕКТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ	87	Авдеев О.В. ФЛОГОГЕННИЙ ВПЛИВ ІМУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА В ЕКСПЕРИМЕНТІ	104
Хожаназарова С.Ж. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬООРГАННИХ ВЕН МАТКОВИХ ТРУБ	92	Чорноіван Н.Г., Степанюк Г.І., Беленічев І.Ф., Бухтіярова Н.В., Павлов С.В. ВПЛИВ ГАСТРОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ НА ОКИСНЮВАЛЬНУ МОДИФІКАЦІЮ БІЛКІВ ПРИ ІНІЦІЮВАННІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В ДОСЛІДАХ IN VITRO	107
Швед М.І., Чернухіна О.О. ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ ПРИ ЇХ ОКРЕМОМУ ТА ПОЄДНАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ	94	Лісничук Н.Є., Демків І.Я., Куліцька М.І. КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ПОЄДНАНИХ ПАТОЛОГІЯХ ОРГАНІВ ПАНКРЕАТОГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕНТЕРОСОСОРБЕНТУ ГСГД ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ	110
Опободян К.В., Роговий ЮЄ роль простагландину E_2 у виділенні осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3% розчином хлориду натрію при сулемовій нефропатії	97	Ястремська С.О., Ніколаєв В.Г., Кліщ І.М., Ніколаєва В.В., Олещук О.М., Куліцька М.І., Л.Л. Головка ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЕНТЕРОСГЕЛЬ” У ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ – ПАСТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ТВАРИН ІЗ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ	114
Гончаренко В.В., Джараєва С.К., Кучма І.Ю., Яремчук Д.О., Гилігін С.В., Воропай А.Ю., Волянський А.Ю., Волков Т.О., Ляхман С.М. ОСОБЛИВОСТІ КУЛЬТИВУВАННЯ ЗБУДНИКІВ ХЛАМІДІОЗІВ НА ПЕ-		Борис Р.М. ЗМІНИ ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОНОГЕННОГО ПЕРИТОНИТУ	118

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування. 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.

Підп. до друку 23.09.2010. Формат 60 x 84/8.
 Друк офсет. Гарнітура Pragmatica. Тираж 600. Зам. № 267.
 Видавець і виготівник
 Тернопільський державний медичний університет
 імені І.Я. Горбачевського.
 Україна. 46001, Тернопіль, майдан Воли, 1
 Свідоцтво суб’єкта видавничої справи ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 613.99:611.65/67:612.62:613.956:572:575.191:576.75

© Г. В. Чайка

Науково-дослідний центр та кафедра акушерства і гінекології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

ЗАКОНОМІРНОСТІ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ДІВЧАТ ПІДЛІТКОВОГО ТА ЮНАЦЬКОГО ВІКУ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

ЗАКОНОМІРНОСТІ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ДІВЧАТ ПІДЛІТКОВОГО ТА ЮНАЦЬКОГО ВІКУ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ – Наведено результати обстеження соматично здорових 334 дівчат підліткового і юнацького віку. Вивчено вікові показники статевого розвитку. Отримані дані дають можливість оцінити стан репродуктивної функції дівчат і дівчаток-підлітків, своєчасно виявити відхилення у їх статевому дозріванні.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ГОРОДСКИХ ДЕВУШЕК ПОДРОСТКОВОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОДОЛЬСКОГО РЕГИОНА – Приведены результаты обследования соматически здоровых 334 девочек подросткового и юношеского возраста с разным морфотипом. Изучены возрастные показатели полового развития. Полученные данные дают возможность оценить состояние репродуктивной функции девушек и девочек-подростков, своевременно выявить отклонения в их половом созревании.

CONFORMITIES WITH THE LAW OF SEXUAL DEVELOPMENT OF PRACTICALLY HEALTHY CITY GIRLS OF JUVENILE AND YOUTH AGE OF PODILLYAN REGION – The results of inspection somatically healthy 334 girls of juvenile and youth age are given. The age-old indexes of sexual development are studied. Received information enable to estimate the state of reproductive function of girls and girls-teenagers, in good time to find out the rejection in their sexual maturation.

Ключові слова: статевий розвиток, здорові підлітки.

Ключевые слова: половое развитие, здоровые подростки.

Key words: sexual development, healthy teenagers.

ВСТУП Проблема збереження репродуктивного потенціалу населення країн Європи в останні роки набула стратегічного значення [1, 5, 8]. Контроль за рівнем фізичного розвитку і здоров'я дівчаток на сьогодні перебуває під дослідженням у зв'язку з етнічними та екологічними особливостями [3, 6]. Часто предметом вивчення стає також зв'язок між соматотипологічними характеристиками і будовою внутрішніх органів [10], або зміни антропометричних параметрів в процесі життя дівчаток, які проживають в умовах урбанізованого суспільства [7]. Простежується чіткий взаємозв'язок між основними антропометричними параметрами організму дівчаток і характером періоду статевого дозрівання [2]. Тому ми звертаємо увагу безпосередньо на зв'язок між соматотипом та антропометричними і функціональними параметрами організму практично здорових дівчаток [9].

Метою нашого дослідження стало вивчення закономірностей статевого розвитку практично здорових міських дівчат підліткового та юнацького віку Подільського регіону.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Використовуючи схему вікової періодизації онтогенезу людини, яка була прий-

нята на VII Всесоюзній конференції з проблем вікової морфології, фізіології та біохімії АПН СРСР [4], дівчат було поділено на 2 групи: підлітковий та юнацький вік. Нами було проведено комплексне обстеження 809 підлітків, з яких вибрано 334 практично здорових. В кожній віково-статевій групі підлітків було не менш 28 осіб. Загальна кількість обстежених дівчаток підліткового віку склала 213, дівчат юнацького віку – 121. Після попереднього анкетування щодо наявності в анамнезі будь-яких захворювань, проводили детальне клінічне дослідження, яке включало ультразвукову діагностику щитоподібної залози, серця, паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, матки та яєчників, рентгенографію грудної клітки, спірографію, кардіографію, реовазографію, стоматологічні дослідження, біохімічні аналізи крові та слини, прик-тест з міксталергенами. Дітей, у яких виявлені будь-які захворювання, виключали з груп, що обстежувалися. Таким чином, контингент обстежених складала практично здорові дівчатка-підлітки та дівчата.

Оцінювали статевий розвиток за загальноприйнятою методикою А.В. Ставицької і Д.Н. Арон [8] – визначали ступінь статевого розвитку за проявом вторинних статевих ознак, які проявляються поступово. Оцінювали розвиток Ma – молочних залоз, Ax – піхвового та P – лобкового оволосіння, Me – вік менархе і стан менструальної функції.

Для оцінки ступеня статевого розвитку вторинних статевих ознак використовували чотирибальну систему.

Розвиток молочних залоз (Ma): Ma_0 – відсутність розвитку молочних залоз (залоза не виділяється, сосок припіднімається під навколососковим кругом); Ma_1 – навколососковий круг більших розмірів, разом із соском утворює єдиний конус, залоза незначно виділяється над поверхню грудної клітки; Ma_2 – збільшення молочних залоз і навколососкового поля при відсутності його пігментації і плоскому соску – конічна грудь; Ma_3 – молочна залоза округлої форми, пігментована ореола з припіднятим соском – юна грудь.

Ріст волосся на лобку (P): P_0 – відсутність оволосіння; P_1 – наявність поодиноких осьових волосків; P_2 – бідне оволосіння лобка, волоски прямі; P_3 – лобок і великі статеві губи покриті волоссям, яке в'ється, з горизонтальною межею над лобком.

Ріст волосся у піхвовій впадині (Ax): Ax_0 – відсутність оволосіння; Ax_1 – пряме поодинокі волосся; Ax_2 – бідне оволосіння піхви, волосся пряме; Ax_3 – густе волосся, яке завивається по всій поверхні піхви.

Менструальна функція (Me): Me_0 – відсутність менархе; Me_1 – менархе в момент обстеження; Me_2 –

менструальний цикл нерегулярний; Me_3 – регулярний менструальний цикл.

Відповідно до перерахованих показників склали формулу статевого розвитку з коефіцієнтом, який відповідає ступеню розвитку кожної з ознак: $Ma_P_Ax_Me$. Цифрову оцінку ступеня статевого розвитку проводили за системою Л.Г. Тумилович [9], де відповідному коефіцієнту присвоювали відповідну кількість балів.

Аналіз отриманих даних проведено за допомогою програми "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний №АХХR910A374605FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При оцінці розвитку молочних залоз відмічено терміни появи Ma_2 та Ma_3 , починаючи з 12-13 років. Стадія розвитку Ma_3 у дівчат вперше з'являється з 13 років і превалює в 15-16 років, а наближуючись до 17 років Ma_3 простежується у 91,49 % дівчат. У дівчаток підліткового віку ступінь розвитку молочних залоз Ma_2 спостерігається у 50,7 %, а стадія розвитку Ma_3 складає 34,27 % від усіх досліджуваних. У дівчат юнацького віку молочні залози в стадії розвитку Ma_2 спостерігалися в 12,4 %, а в стадії Ma_3 – в 87,6 %. Середній бал стадії розвитку молочних залоз для дівчаток підліткового віку загалом складає 2,65 бала, зокрема для 12 років – 1,85 бала, 13 років – 2,5 бала, 14 років – 2,84 бала, для 15 років – 3,24 бала. Середній бал стадії розвитку молочних залоз для дівчат юнацького віку загалом складає 3,45 бала, зокрема для 16 років – 3,31 бала, 17 років – 3,5 бала, 18 років – 3,6 бала.

Оцінюючи ступінь росту лобкового волосся відмічено терміни появи P_2 , починаючи з 12 років і P_3 , починаючи з 13 років. Стадія розвитку P_3 у дівчат вперше з'являється у 13 років і наближуючись до 17 років P_3 спостерігається у 82,98 % дівчат, а в 18 років – 100 %. У дівчаток підліткового віку ступінь росту лобкового волосся P_2 спостерігається у 55,87 %, а стадія розвитку P_3 складає 16,43 % від усіх обстежуваних. У дівчат юнацького віку ступінь росту лобкового волосся P_2 спостерігається в 33,06 %, а в стадії P_3 – в 66,94 %. Середній бал стадії росту лобкового волосся для дівчаток підліткового віку загалом складає 0,57 бала, зокрема для 12 років – 0,39 бала, 13 років – 0,53 бала, 14 років – 0,61 бала, для 15 років – 0,71 бала. Середній бал стадії росту лобкового волосся для дівчат юнацького віку загалом складає 0,8 бала, зокрема для 16 років – 0,69 бала, 17 років – 0,85 бала, 18 років – 0,9 бала.

Вивчаючи ступінь росту пахового волосся відмічено строки появи Ax_2 , починаючи з 12 років і Ax_3 , починаючи з 13 років. Стадія розвитку Ax_3 у дівчат вперше з'являється в 13 років і наближуючись до 17 років P_3 спостерігається у 63,83 % дівчат, а в 18 років – 89,29 %. У дівчаток підліткового віку ступінь росту пахового волосся Ax_2 спостерігається у 38,97 %, а стадія розвитку Ax_3 складає 5,16 % від усіх обстежуваних. У дівчат юнацького віку ступінь росту лобкового волосся Ax_2 спостерігається в 50,41 %, а в стадії Ax_3 – в 48,76 %. Середній бал стадії росту пахового волосся для дівчаток підліткового віку загалом складає 0,63 бала, зок-

рема для 12 років – 0,41 бала, 13 років – 0,5 бала, 14 років – 0,68 бала, для 15 років – 0,78 бала. Середній бал стадії росту пахового волосся для дівчат юнацького віку загалом складає 0,99 бала, зокрема для 16 років – 0,83 бала, 17 років – 1,06 бала, 18 років – 1,16 бала.

Досліджено період часу, за який відбувається розвиток вторинних статевих ознак від найраннішої до наступної. Так, різниця віку Ma_1 та Ma_2 для дівчат склала 1 рік 4,8 місяці. Формування молочних залоз з Ma_2 і Ma_3 відбувається у дівчаток та дівчат за 2 роки 2,1 місяці. Стадію розвитку Ma_3 в 17 років мали 91,49 %, а в 18 років – 100 % дівчат.

Аналізуючи вираженість росту волосся на лобку, виявлено, що у дівчат ріст волосся на лобку з'являється пізніше – в 12 років 4,9 місяців. У дівчат ріст лобкового волосся відбувається рівномірно, терміни переходу P_1 в стадію P_2 складають 1 рік 9,6 місяців, а стадії P_2 в P_3 – 1 рік 9,2 місяці. Середній вік досягнення стадії P_3 у дівчат склав 16 років 3,7 місяців. В 17-літньому віці стадію розвитку P_3 досягли 82,98 % дівчат, а в 18 років – 100 % обстежуваних.

Розвиток волоссяного покриву в пахвах у дівчат починається з 12 років. Середній вік початку розвитку ознаки складає 13 років. Показник до 13 років стрімко зростає, набуваючи надалі більш повільної динаміки. Різниця ж вікового переходу Ax_1 в Ax_2 у дівчат склала 2 роки 2,9 місяців, а терміни переходу Ax_2 в Ax_3 – 1 рік 5,8 місяців. В 17 років стадія Ax_3 спостерігалась у 63,83 %, а в 18 років – 89,29 % дівчат.

Менструальна функція жіночого організму є складним біологічним процесом, виявленням якого є закономірні циклічні зміни у всьому організмі. Перша менструація (менархе) є одним з ознак прогресуючого розвитку дівчини і є заключним етапом статевого розвитку дівчини пубертатного віку. Поява першої менструації у дівчаток на момент огляду в 12 років складає 63,2 %, в 13 років – 16,33 %, в 14 років – 12,24 %, в 15 років – 0,83 %. За нашими спостереженнями, середній вік першої менструації складає 12,6 років. При аналізі наявності менструації у дівчаток та дівчат за віком виявлено, що в віковому інтервалі 12-18 років менструють 76,05 % дівчат. Відсутня менструація у 9,28 % і менархе на момент обстеження складає 14,67 %. Наростання відсотка дівчат, що менструють, рівномірно збільшується з роками.

Ми вивчили період становлення менструальної функції, брали до уваги регулярність менструального циклу, терміни його встановлення, його тривалість та тривалість днів менструальних виділень, характер виділень та наявність больових відчуттів. Встановлено, що регулярний менструальний цикл у дівчат підліткового та юнацького віку зустрічається в 83,8 %. Дівчата з нерегулярним менструальним циклом склали 16,2 %. Менструальний цикл встановився зразу у 52,76 % дівчат, протягом 1 року у 38,58 % і протягом 2 років – 8,66 %. Тривалість циклу менше 21 дня спостерігалась у 2,76 % дівчат, більше 35 днів – у 0,78 % і від 21 до 35 днів – у 96,46 % дівчат. Тривалість менструації у 99,61 % дівчат складала від 3 до 7 днів, в 0,39 % дівчат місячні зустрічались як менші за 3 дні. За кількістю виділень в 3,3 % були виявлені надмірні, в 11,88 % – мізерні і в 84,82 % помірні, за кількістю виділень мен-

струації. Явище дисменореї зустрічалось у 24,09 % дівчат.

Для того, щоб дати оцінку вираженню статевих ознак за статевою формулою та вивести загальний бал статевого розвитку (БСР) за віковими групами, ми оцінили менструальну функцію за віком в балах. У дівчат 12 років менструація відсутня у 19,23 % обстежуваних, менархе на момент огляду спостерігалось у 59,62 % та нерегулярний менструальний цикл спостерігався у 21,15 %. Середній бал оцінки менструальної функції у 12-річних дівчаток склав 2,65 бала. У дівчат 13 років менструація відсутня у 35,42 % обстежуваних, менархе на момент огляду спостерігалось у 16,67 % та регулярний менструальний цикл спостерігався у 47,91 %. Середній бал оцінки менструальної функції у 13-річних дівчаток склав 5,22 бала. У дівчат 14 років менструація відсутня у 8,16 % обстежуваних, менархе на момент огляду спостерігалось у 12,25 % та регулярний менструальний цикл спостерігався у 79,59 %. Середній бал оцінки менструальної функції у 14-річних дівчаток склав 5,74 бала. У дівчат 15 років менархе на момент огляду спостерігалось у 6,25 % та регулярний менструальний цикл спостерігався у 93,75 %. Середній бал оцінки менструальної функції у 15-річних дівчаток склав 6,04 бала. У дівчат 16, 17 та 18 років регулярний менструальний цикл спостерігався у 100 %. Середній бал оцінки менструальної функції у цієї вікової групи склав 6,3 бала.

Спираючись на отримані дані, ми вивели загальний бал статевого розвитку. У дівчаток підліткового віку загальний бал статевого розвитку за віком складає: в 12 років – 5,3 бала, в 13 років – 8,75 бала, в 14 років – 9,87 бала і в 15 років – 10,77 бала. У дівчат юнацького віку загальний бал статевого розвитку за віком складає: в 16 років – 11,13 бала, в 17 років – 11,71 бала та в 18 років – 11,96 бала.

ВИСНОВКИ Підводячи підсумок під вищезазначеним, ми з'ясували, що середній вік появи менархе серед обстежуваних дівчат складає 12 років 2,4 місяці. Остаточної ж стадії розвитку молочні залози набувають в 15 років 9,3 місяці. Поява лобкового волосся у дівчат спостерігається в 12 років 4,9 місяців. Кінцева стадія росту лобкового волосся спостерігається в 16 років 3,7 місяців. Середній вік початку розвитку пахового волосся складає 13 років, а середній вік появи стадії Ax_3 складає 16 років 8,7 місяців. Всі зазначені вторинні статеві ознаки знаходяться під впливом гіпо-

таламо-гіпофізарно-яєчникової системи, що робить необхідним подальше вивчення особливостей її функціонування.

Результати статевого розвитку практично здорових підліткового та юнацького віку дозволять в подальших дослідженнях більш коректно оцінити адаптаційні можливості організму як в нормі, так і при різних захворюваннях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекологи / В.Н. Запорожан – К.: Здоров'я, 2001. – Кн.2. – 324 с.
2. Маркин Л.Б. Справочник детского гинеколога /Л.Б. Маркин, Э.Б. Яковлева. – К.: Интермед, 2004. – 384 с.
3. Мороз В.М. Антропометрична та соматотипологічна характеристика практично здорових міських підлітків обох статей Української етнічної групи / В.М. Мороз, І.В. Гунас, І.М. Кириченко, Н.В. Белік [та ін.] // Вісник морфології. – 2002. – Т.8, №1. – С. 131-147.
4. Ковешников В.Г. Медицинская антропология / В.Г. Ковешников, Б.А. Никитюк. – Киев: Здоровье, 1992. – 200 с.
5. Парашук Ю.С. Репродуктивне здоров'я дівчаток-підлітків / Ю.С. Парашук. – К.: Здоров'я, 2003. – 112 с.
6. Сарафинюк Л.А. Особливості антропометричних і соматотипологічних показників у міських здорових осіб чоловічої та жіночої статі підліткового й юнацького віку /Л.А. Сарафинюк, С.В. Прокопенко, Л.А. Клімас [та ін.] //Вісник морфології. – 2004. – Т.10, №1. – С. 52-53.
7. Сергета І.В. Особливості фізичного розвитку підлітків 15-17 років, що мешкають у подільському етно-територіальному регіоні України / І.В. Сергета // Вісник морфології. – 1996. – Т.1, №2. – С. 53-54.
8. Ставицкая А.В. Методика исследования физического развития детей и подростков /А.В. Ставицкая, Д.И. Арон. – М.: Медгиз, 1959. – 16 с.
9. Тумилович Л.Г. Оценка степени полового развития девочек /Л.Г. Тумилович, Г.П. Сальникова, Г.И. Дзюба // Акушерство и гинекология. – 1975. – №3. – С. 54-56.
10. Чайка В.К. Гинекологическая эндокринология девочек и девушек: Рук-во для врачей / В.К. Чайка, Л.А. Матыцина. – Донецк: ЛЕБЕДЬ, 2004. – 267 с.
11. Чайка Г.В. Медична "норма" та обґрунтування необхідності розробки нормативних морфофункціональних показників репродуктивного здоров'я дівчат підлітків на різних етапах статевого дозрівання / Г.В. Чайка // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2008. – Т.144, часть IV. – С. 247-351.
12. Liu T.H. Implementation of whole body scanner for determining somatotype index at Chang Gung Memorial Hospital /T.H. Liu, W.K. Chiou, J.D. Lin, C.Y. Yu //Chang. Gung. Med. J. – 2001. – Vol.24, №11. – P. 697-707.

Отримано 18.08.10

ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ НА ПОЧАТКОВОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ДЕПРЕСІЙ В КОНТЕКСТІ МЕХАНІЗМУ ЇХ ФОРМУВАННЯ

ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ НА ПОЧАТКОВОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ДЕПРЕСІЙ В КОНТЕКСТІ МЕХАНІЗМУ ЇХ ФОРМУВАННЯ – В статті проаналізовано роль дисгармонійного патерну стосунків “лікар-пацієнт” у механізмі хроніфікації депресивних розладів. Запропоновано терапевтичну стратегію на початковому етапі лікування даних пацієнтів, яка спрямована на забезпечення адекватного комплаєнсу при фармакотерапії. Наведено конкретні рекомендації щодо усунення впливу ятрогенного фактора хроніфікації.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ В НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ В КОНТЕКСТЕ МЕХАНИЗМА ИХ ФОРМИРОВАНИЯ – В статье проанализировано роль дисгармоничного паттерна отношений “врач-пациент” в механизме хронификации депрессивных расстройств. Предложено терапевтическую стратегию на начальном этапе лечения данных пациентов, которая направлена на обеспечение адекватного комплекса при фармакотерапии. Наведены конкретные рекомендации по устранению влияния ятрогенного фактора хронификации.

THERAPEUTICAL STRATEGY ON THE INITIAL STAGE OF CHRONIC DEPRESSIONS TREATMENT IN THE CONTEXT OF THEIR FORMATION MECHANISM – In this article authors analyzed the role of disharmonic pattern of relationship “doctor-patient” in the mechanism of depression’s chronification. Authors proposed the therapeutic strategy for the initial stage of treatment of these patients, that is directed at ensuring of adequate compliance with pharmacotherapy. Certain recommendations are given as to abolishing the influence of iatrogenic factor of chronification.

Ключові слова: хронічні депресії, комплаєнс, ятрогенія, терапевтична стратегія.

Ключевые слова: хронические депрессии, комплаєнс, ятрогенія, терапевтическая стратегия.

Key words: chronic depression, compliance, iatrogenia, therapeutical strategy.

ВСТУП У сучасних психіатричних дослідженнях відмічається зростання частки депресивних розладів у структурі захворюваності [2, 3, 4, 5]. Зокрема в Україні за період з 1973 по 2000 роки кількість зареєстрованих депресій зросла із 2, 27 % до 3,8 % від загальної популяції. Депресивні стани зустрічаються на сьогодні дедалі частіше не лише в практиці лікарів-психіатрів, а і в роботі лікарів інших спеціальностей. Згідно з сучасними дослідженнями, клінічно виражені депресивні розлади виявляються у 12-25 % пацієнтів загальної медичної сітки, причому відмічається обтяжуючий вплив супутньої депресії на перебіг та лікування соматичної патології [7].

На сучасному етапі особливу увагу дослідників привертають так звані хронічні депресії – депресивні розлади із безремісійною симптоматикою, що тривають протягом 2 і більше років, характеризуються атипичними клінічними проявами і часто супроводжуються терапевтичною резистентністю, тобто стійкістю до різних методів лікування протягом тривалого періоду часу [1, 6, 9]. Відмічається зростання такого типу депресивних розладів протягом останніх десятиліть, що пов’язують головним чином із тенденціями сучасного

патоморфозу депресій в напрямку стирання типової симптоматики і затягування тривалості розладу [1]. Згідно з даними Н.С. Akiskal і співавт., з початку ХХ століття частота хронічного перебігу серед депресій зросла від 5 до 15-28 % [8, 9].

Психотерапевтичним питанням і загальній стратегії лікування приділяють недостатньо уваги. Тривалість хронічних депресій і безуспішність лікування цих станів часто корелюють із негативним комплаєнсом, до якого особливо схильні такі пацієнти та із міжособистісними труднощами в стосунку лікар-пацієнт [6, 10, 11]. На сьогодні не існує загальноновизнаних підходів і рекомендацій щодо лікування хронічних депресій.

Метою даної статті стала розробка терапевтичних рекомендацій щодо організації початкового етапу лікування пацієнтів із хронічними депресіями з урахуванням особливостей їх клініки і механізмів формування на основі практичного досвіду амбулаторного лікування зазначеної категорії хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріал дослідження склали 19 пацієнтів (13 жінок і 6 чоловіків), які проходили лікування в спеціалізованій амбулаторії ТОВ “Астра МІА” (м. Тернопіль) в 2008-2010 рр. у зв’язку з депресивними станами, що відповідали критеріям депресивного епізоду з соматичними симптомами згідно з МКХ-10 (т. зв. “ендогенної” депресії) і тривалістю депресії не менше 2-х років (критерій хронічності згідно з сучасними класифікаціями). Основними методами дослідження є клініко-психопатологічний, анамнестичний, клінічно-описовий, клініко-психологічний.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Роботу з кожним пацієнтом в амбулаторії починали із детального вивчення хворого, яке включало стандартне психопатологічне обстеження, детальне анамнестичне дослідження, проведення ряду психолого-експериментальних методик (тестування за шкалою депресії Гамільтона, шкалою SCS-90, проведення напівструктурованого клінічного інтерв’ю SCID-II). На даному етапі роботи особливу увагу звертали на верифікацію діагнозу “хронічна депресія” (строгу відповідність між станом пацієнтів і стандартними критеріями ендогенної депресії згідно з МКХ-10, безремісійну наявність депресивної симптоматики протягом щонайменше 2-х років до моменту обстеження). Прицільно з’ясовувались характерні для хронічних депресій особливості клініки: наявність алексифілії, псевдосуїцидальності, центрального переживання власної меншовартості і сорому за свій стан, наявність реактивного компонента переживань (зв’язок з актуальними психотравмами). При анамнестичному дослідженні враховували суб’єктивний емоційний досвід пацієнта в різних життєвих ситуаціях і в стосунках з важливими особами, починаючи з дитинства. При вивченні анамнезу захворювання детально з’ясовували об’єктивні обставини на момент захворювання і

їх суб'єктивне внутрішньопсихологічне значення для пацієнта. Окрему увагу приділяли вивченню попереднього досвіду лікування депресії кожним пацієнтом і зокрема емоційного компонента стосунків з лікуючими лікарями.

У результаті обстеження було підтверджено наявність у всіх пацієнтів характерних клінічних ознак хронічних депресій: алексифілії (15 пацієнтів – (78,9±9,6)%), псевдосуїцидальності (11 пацієнтів – (57,9±11,6)%), центрального суб'єктивного переживання власної меншовартості (18 пацієнтів – (94,7±5,3)%), наявності актуальних реактивних переживань, які загострювали почуття власної меншовартості (19 пацієнтів – 100 %). Було з'ясовано, що хронічна депресія у переважній більшості випадків починалась після психогенної провокації тими чи іншими неспецифічними психотравмами, які суб'єктивно сприймалися хворими, як пусковий “удар по самоповазі” (15 пацієнтів – (78,9±9,6)%). В основі зазначених клінічних особливостей лежить характерний для хронічних депресій базовий дефіцит у системі регуляції самооцінки, який визначає підвищену чутливість пацієнтів у сфері міжособистісних стосунків, що необхідно враховувати при терапевтичній роботі з даною категорією хворих. При аналізі психопатологічних проявів та анамнезу розвитку захворювання обстежених пацієнтів було з'ясовано, що формування хронічної депресії відбувалось згідно з типовим механізмом замкнутого кола депресивних переживань [6]. Центральною ланкою даного механізму є глибоке, суб'єктивно нестерпне для хворого переживання власної меншовартості, яке підтримується з одного боку об'єктивно наявними симптомами ендогенної (біологічно-зумовленої) депресії, зокрема вітальним зниженням настрою, самооцінкою, психомоторними функціями, а з другого боку – реактивними переживаннями пускових і підтримуючих психотравм, котрі у даних пацієнтів виконують патогенну роль “ударів по самоповазі”. В зазначеному колі ендогенний і реактивний чинники не лише підживлюють один одного (ендогенний ґрунт загострює нестерпність почуття меншовартості, а реактивні переживання підсилюють вітальні прояви), але і спричиняють постійно діючу психотравмуючу ситуацію (сама наявність депресії і пов'язаної з нею неспроможності стає джерелом сорому і зниження самооцінки пацієнтів). Внаслідок загостреної особистісної чутливості до стану самооцінки хворі опинялись в мертвій точці, в якій депресія сама себе підтримувала. Всі хворі досліджуваної групи до моменту звернення до амбулаторії вже мали більш чи менш тривалий досвід лікування у зв'язку з власним депресивним станом. При вивченні анамнезу захворювання було виявлено, що у всіх випадках (100 %) на попередніх етапах лікування спостерігалось порушення пацієнтами комплаєнсу (нерегулярний прийом препаратів, порушення режиму дозування, тривалості лікування, передчасна, необґрунтована заміна препаратів). З'ясувалось, що зазначені порушення були пов'язані як з об'єктивними чинниками (побічна дія антидепресантів), так і з відсутністю адекватного терапевтичного альянсу з лікуючим лікарем. Значна частина пацієнтів (14 хворих – (73,7±10,4)%) активно висловлювали відверте незадоволення попереднім

лікуванням і зокрема стосунками з лікуючими лікарями. При детальному розпитуванні було виявлено, що у всіх зазначених пацієнтів ці стосунки розвивались згідно з типовим стереотипом “ідеалізації-знецінення”, коли на початку співпраці хворі виражали всіляке захоплення терапевтичним підходом нового спеціаліста і поклали великі сподівання на позитивний ефект лікування (а фактично – делегували йому відповідальність за свій стан і зокрема, за нестерпне почуття власної меншовартості). За таких умов закономірним наступним етапом стереотипу було розчарування хворих в лікареві з неусвідомленим саботуванням лікування (порушенням комплаєнсу) і загостренням особистих стосунків з лікарем (висловлення невдоволення ходом лікування, знецінення всіх терапевтичних зусиль, конфлікти, взаємні образи і роздратування), що в подальшому вело до припинення лікування. В процесі даного патерну пацієнт втрачав емоційну підтримку лікаря і надію на видужання, що сприймалось як чергове підтвердження власної меншовартості і може розглядатись як окремий ятрогенний чинник хроніфікації депресії. Важливість даного чинника підтверджується ще й тим, що тривожні переживання, пов'язані з процесом лікування і перспективами видужання були наявними у всіх обстежених хворих з хронічними депресіями. Конфлікти з лікуючими лікарями ці пацієнти переживали як найбільш психотравмуючі ситуації, які погіршували стан: вони починали вважати себе “особливо складними хворими” і навіть “невеликовними”, а перспектива назавжди залишитись в депресивному стані ще більше пригнічувала. Стереотип ідеалізації-знецінення лікуючого лікаря у групі пацієнтів з хронічними депресіями спостерігався практично у всіх випадках: навіть ті пацієнти, які активно не висловлювали претензій до попереднього лікування, при детальному розпитуванні виявляли характерну розчарованість у лікарях і зневіру, намагались ідеалізувати нового спеціаліста.

Нами було розроблено ряд рекомендацій щодо стратегії лікування даної групи пацієнтів. На початковому етапі лікування необхідно забезпечити адекватну станові пацієнта і послідовну тимоаналептичну терапію, яка дасть можливість активно вплинути на ендогенну (біологічно-зумовлену) ланку хроніфікації, як найбільш терапевтично доступну частину “замкнутого кола”. Для виконання даного завдання необхідно в свою чергу досягнути адекватного терапевтичного альянсу з пацієнтом. Основним терапевтичним завданням на початковому етапі роботи з хворими на хронічні депресії ми вважаємо зруйнування описаного патологічного патерну стосунків “лікар-пацієнт”. Для цього нами запропоновано наступні терапевтичні рекомендації: 1) реалістичне змалювання хворим перспектив довготривалого і складного лікування ще до початку терапевтичного процесу; 2) неприйняття лікарем на себе делегованої хворими ролі “рятівника”, пояснення принципового значення терапевтичної співпраці для успішного лікування; 3) спокійне сприйняття і аналіз причин періодичних погіршень стану пацієнтів, порушення ними комплаєнсу; 4) збереження терплячого і доброзичливого ставлення до пацієнтів, не зважаючи на закономірні знецінення і зневіру з їх боку; 5) демонстрація пацієнтам підтрим-

ки і серйозного ставлення до їх хвороби, уникання жорсткої конфронтації; 6) послідовність і об'єктивність фармакотерапевтичних призначень, корекція побічної дії препаратів. Виконання зазначених рекомендацій дозволило налагодити терапевтичну співпрацю із 17 з 19 пацієнтів. 2 хворих самовільно, без певної мотивації припинили лікування, не з'явившись на черговий прийом.

Другий етап дослідження полягав у аналізі ефективності стандартного фармакотерапевтичного лікування пацієнтів з хронічними депресіями. Для тимоаналептичної терапії використовували типові антидепресанти різних груп із врахуванням відповідності їх спектра дії синдромологічній структурі і тяжкості депресії в кожному конкретному випадку. Використовували стандартні терапевтичні дози препаратів з їх корекцією відповідно до вираженості клінічного ефекту і побічної дії. Крім антидепресантів використовували малі дози дезінгібуючих антипсихотиків, транквілізатори короткими курсами (2-3 тижні), голкорексфлексотерапію. Аналіз ефективності терапії через 2 місяці лікування показав редукцію загального бала за шкалою депресії Гамільтона-17 понад 50 % від початкового рівня у всіх 17 пацієнтів. Даний результат свідчить про відсутність істинної терапевтичної резистентності в групі пацієнтів з хронічними депресіями, а також про ефективність запропонованої нами корекції терапевтичних стосунків з пацієнтами для досягнення більш якісного комплаєнсу і відповідно підвищення ефективності фармакотерапії.

ВИСНОВКИ 1. При комплексному обстеженні в групі амбулаторних пацієнтів з хронічними депресіями було виявлено типові для цих станів клініко-психопатологічні ознаки (алексифілія і псевдосуїцидальність, базове переживання власної меншовартості, поєднання вітальних і реактивних депресивних симптомів), які відображають базовий дефіцит в системі регуляції самооцінки.

2. Формування хронічної депресії у обстежених пацієнтів відбувалось за типовим механізмом "замкнутого кола" взаємної підтримки ендогенних і реактивних депресивних симптомів у точці зниження са-

моцінки із суттєвою участю ятрогенного чинника дисгармонійних стосунків з лікуючими лікарями.

3. Суттєвим чинником успішного їх лікування слід вважати оптимізацію комплаєнсу пацієнта шляхом модифікації терапевтичних стосунків із усуненням патологічного патерну ідеалізації – знецінення та нівелювання ятрогенного чинника хроніфікації.

4. Завдяки виконанню запропонованих нами рекомендацій щодо налагодження адекватних терапевтичних стосунків "лікар-пацієнт" вдається оптимізувати комплаєнс і досягнути клінічно значимого покращення стану при стандартному тимоаналептичному лікуванні хворих на хронічні депресії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Комплексна терапія затяжних депресивних розладів із застосуванням препарату "Фінлепсин" / Б.П. Сувало, Б.М. Гульчій, А.Л. Гуль, Л.М. Вітик // Архів психіатрії. – 2004. – Т. 10, № 1 (31). – С. 27-28.
2. Краснов В. Депрессия как общемедицинская проблема / В. Краснов // Наше здоровье. – 2000. – Т. 8, № 2. – С. 19-23.
3. Михайлов Б.В. Депрессии как междисциплинарная проблема современной психиатрии / Б. В. Михайлов // Архів психіатрії. – 2004. – Т. 10, № 1 (31). – С. 182-187.
4. Мішиєв В.Д. Сучасні депресивні розлади: керівництво для лікарів / В.Д. Мішиєв. – Львів: Видавництво Мс. – 2004. – 208 с.
5. Петраков Б.Д. Епидемиология психических расстройств / Б.Д. Петраков, Б.Д. Цыганков. – М., 1996. – 133 с.
6. Пришляк В.І. Клінічні предиктори хронічних депресій: дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 16 / Пришляк Володимир Іванович. – К., 2009. – 195 с.
7. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 429 с.
8. Akiskal H.S. A proposed clinical approach to chronic and "resistant" depressions. Evaluation and treatment / H.S. Akiskal // J. Clin. Psychiat. – 1985. – Vol. 46. – P. 32-36.
9. Akiskal H. S. Chronic Depressions / H.S. Akiskal, D. King, T.L. Rosenthal // J. Affect. Dis. – 1981. – № 3. – P. 183-192.
10. Souery D. Compliance and therapeutical issues in resistant depression / D. Souery, J. Mendlewicz // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 13-18.
11. The role of the alliance in the pharmacologic treatment of depression / M. Weiss, L. Gaston, A. Propst [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol. 58. – P. 186-204.

Отримано 06.07.10

УДК 616.1: 611.1: 616.831-005: 612.14: 616.45-001.1/3

©Н.В. Кузьміна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН ТА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ЕЛАСТИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНИХ СУДИН ТА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ЕЛАСТИЧНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ – Обстежено 381 хворий на гіпертонічну хворобу (ГХ), 212 чоловіків і 169 жінок, середній вік – (53,3±0,4) роки. ГХ II стадії діагностовано у 231 (60,6 %) пацієнта, III стадії – у 150 (39,4 %). Поєднання ГХ з ішемічною хворобою серця (ІХС) мали 259 (68,0 %) пацієнтів. Хронічна серцева недостатність (ХСН) I-II-A стадії мала місце у 338 (88,7 %). Тривалість артеріальної гіпертензії (АГ) становила в середньому (10,1±0,32) роки. Встановлено, що зростання тяжкості ГХ асоціювалось з подальшим прогресуванням патологічного ремоделювання екстракраніальних судин та високою частотою їх атеросклеротичного ураження, причому переважно лівої сонної артерії. У хворих на ГХ зареєстровано достовірне зниження загальної артеріальної піддатливості порівняно з контролем. Жорсткість артерій значно зростає по мірі прогресування захворювання, особливо у хворих із перенесеними мозковими катастрофами.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ СОСУДОВ И ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ – Обследован 381 больной гипертонической болезнью (ГБ), 212 мужчин и 169 женщин, средний возраст (53,3±0,4) года. ГБ II стадии диагностирована у 231 (60,6 %) пациента, III стадии – у 150 (39,4 %). Сочетание ГБ с ишемической болезнью сердца (ИБС) имели 259 (68,0 %) пациентов. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II-A стадии имела место у 338 (88,7 %). Длительность артериальной гипертензии (АГ) составила в среднем (10,1±0,32) года. Установлено, что увеличение тяжести ГБ ассоциировалось с дальнейшим прогрессированием патологического ремоделирования экстракраниальных сосудов и высокой частотой их атеросклеротического поражения, причем преимущественно левой сонной артерии. У больных ГБ зарегистрировано достоверное снижение общей артериальной податливости по сравнению с контролем. Жесткость артерий значительно увеличивается по мере прогрессирования заболевания, особенно у больных с перенесенными мозговыми катастрофами.

REMODELING OF THE EXTRACRANIAL VESSELS AND ARTERIAL ELASTICITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON THE STAGE OF DISEASE – 381 patients with hypertensive disease (HD), 212 men and 169 women, the average age – (53,3±0,4) years have been inspected. The HD of II stage has been diagnosed at 231 (60,6 %) patients, of III stage – at 150 (39,4 %). The combination of HD with ischemic heart disease (IHD) has been at 259 (68,0 %) patients. Chronic heart failure (CHF) of I-II-A stage has been at 338 (88,7 %). The Average duration of disease has made (10,1±0,32) years. It has been Found that the severity of HD has been associated with further progression of the pathological remodeling of the extracranial vessels and high frequency of atherosclerotic lesions, predominantly of the left carotid artery. In hypertensive patients has been reported a significant decrease in total arterial compliance comparing with control. Arterial stiffness increases significantly as the disease progresses, especially in patients who have undergone cerebral brain replaced disasters.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ремоделювання судин, сонні артерії, загальна артеріальна піддатливість, атеросклероз.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ремоделирование сосудов, сонные артерии, общая артериальная податливость, атеросклероз.

Key words: hypertensive disease, remodeling of vessels, carotid arteries, the total arterial compliance, atherosclerosis.

ВСТУП Однією з причин підвищення периферійного опору при артеріальній гіпертонії (АГ) є зміна властивостей судинної стінки, так зване ремоделювання судин – важливий механізм, який відповідає за процеси підвищення судинного резерву, ауторегуляцію церебрального кровотоку і розвиток атеросклерозу [1, 8]. Продемонстрована залежність між типом ішемічного інсульту, його локалізацією, розміром вогнища ішемічного пошкодження і товщиною інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій (СА) [18, 19, 21]. Проте існує думка, що значущість ТІМ, як фактору ризику розвитку судинних катастроф, на сьогодні остаточно не визначена [22]. В ході дослідження, що проведене R. Kazmierski і співавт. [16], отримані підтвердження компенсаторної ролі потовщення ТІМ для забезпечення адекватності кровотоку. Ефективність функції крупних артерій, що перетворює пульсуючий тиск крові в постійний, залежить від їх пружноеластичних властивостей [11]. Зменшення піддатливості артерій призводить до раннього повернення відбитої хвилі і, як наслідок, до збільшення постнавантаження на лівий шлуночок (ЛШ) і зниження коронарного кровотоку. При низькій піддатливості артерій збільшується пульсовий тиск, який сьогодні розглядається як предиктор серцево-судинних (СС) ускладнень [24]. Існують окремі дані про зниження загальної артеріальної піддатливості у хворих на ГХ [6]. Артеріальна ригідність признана самостійним фактором розвитку органних ускладнень АГ, а також несприятливого СС прогнозу і смертності та розглядається як інтегральний фактор, що визначає СС ризик [7, 13, 15, 23]. За прогностичним значенням артеріальна ригідність порівнюється з таким загальноприйнятим маркером органного ураження при АГ, як ТІМ сонних артерій [13]. На підвищення артеріальної ригідності впливає втрата еластичних волокон, зміни співвідношення колагену різних типів, активація запальних і деструктивних процесів в стінці артерій [7]. Також існують відомості, що стан артеріальної еластичності залежить від віку (вікова інволюція найважливіших структурних білків еластину і фібуліну), генетично зумовлених особливостей еластинових волокон, тривалості АГ і ступеня підвищення артеріального тиску (АТ) (переважно систолічного (САТ) і пульсового (ПАТ)), варіабельності САТ [2, 7]. Відмічено зниження артеріальної еластичності залежно від наявності потовщення комплексу інтима-медіа СА, ізолюваних деформацій артерій без типових атеросклеротичних бляшок, а також від виразності атеросклеротичного пошкодження екстракраніальних

артерій [2]. Деякі автори вважають, що зниження артеріальної піддатливості (тобто, підвищення артеріальної жорсткості) можна розглядати як предиктор формування деформацій артерій при АГ [2, 13]. Отже, роль ремоделювання судин, що забезпечують постачання крові в головний мозок, в генезі порушень мозкового кровотоку та інших СС ускладнень у хворих на ГХ потребує подальших уточнень. Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова "Оптимізація лікування серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ендотеліальної дисфункції, активності імунного запалення, ремоделювання серця та вегетативного гомеостазу", номер державної реєстрації 0108U001233.

Метою дослідження стало виявлення наявності та ступінь структурних змін судинної стінки і оцінення особливостей ремоделювання екстракраніальних артерій та стан артеріальної піддатливості у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено обстеження 381 хворого на ГХ, 212 чоловіків і 169 жінок, у віці від 35 до 70 років, середній вік – (53,3±0,4) роки. ГХ II стадії діагностовано у 231 (60,6 %) пацієнта, III стадії – у 150 (39,4 %). Поєднання ГХ з ішемічною хворобою серця (ІХС) мали 259 (68,0 %) пацієнтів: стабільну стенокардію напруги II функціонального класу (ФК) – 56 (14,7 %) осіб, стабільну стенокардію напруги III ФК – 196 (51,4 %), перенесений інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі – 88 (23,1 %), 45 (11,8 %) хворих перенесли в минулому гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), поєднання ІМ та мозкового інсульту (МІ) – 17 (4,5 %). Переважна більшість хворих (292 (76,6 %)) мала 2-й ступінь АГ, 1-й і 3-й ступені АГ – 16 (4,2 %) та 73 (19,2 %) пацієнтів відповідно. Хронічну серцеву недостатність (ХСН) I стадії (за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935 р.) I-II ФК (за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA)) було виставлено у 175 (45,9 %) пацієнтів, II-A стадії II-III ФК – 163 (42,8 %). Тривалість АГ становила в середньому (10,1±0,32) роки. Діагноз ГХ та ІХС встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ в умовах стаціонару з застосуванням додаткових методів обстеження, що дозволяли виключити вторинний характер гіпертензії згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) і клінічними рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007) [10, 17]. У дослідження не включали хворих на ГХ, які перенесли ІМ або ГПМК менше 3 місяців тому, у яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок з порушенням функції, цукровий діабет, вади серця, ХСН II-B – III стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, дихальна недостатність. Контрольна група включала 30 здорових осіб аналогічного віку і статі.

Початку дослідження передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Оцінку структурно-функціонального стану серця проводили за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) в одномірному та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійно-хвильовою доплерографією в М- та В-режимах по короткій та довгій вісі за допо-

могою ехокардіографа My Lab 25 (Італія). Для оцінки стану лівого шлуночка (ЛШ) та систолічної функції визначали кінцево-сistolічний (КСР, КСО) і кінцево-діастолічний розміри та об'єми (КДР, КДО) за стандартною методикою [12], фракцію викиду (ФВ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШПд) та задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд), ударний об'єм (УО) за стандартною розрахунковою методикою, поперечний розмір лівого передсердя (ЛП), діаметр висхідної аорти (АОвисх), поперечний розмір правого шлуночка (ПШ) та правого передсердя (ПП). Розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за рекомендаціями ASE (Американської спілки ехокардіографістів) (1989), відносну товщину стінок (ВТС) [14]. Паралельно визначали індексовані показники: індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) та інші.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводили в реальних життєвих умовах за допомогою амбулаторної системи реєстрації АТ – АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина). Вимірювання АТ проводили через кожні 15 хв у денний період доби (з 6 до 24 год) і через 30 хв – в нічний (з 24 до 6 год). Визначали середні значення систолічного і діастолічного АТ за добу (САТ і ДАТ відповідно), в активний і пасивний періоди, пульсовий АТ (ПАТ), показник "навантаження тиском" (індекс часу (ІЧ) гіпертензії), варіабельність АТ, ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ і величина його ранкового підйому (ВРП) [3].

Визначення морфофункціонального стану судин проводили методом дуплексного сканування та кольорового доплерівського картування току крові на апараті "Logiq" – 500 МО (фірма GE, США) з використанням лінійного датчика 6,5-13 МГц за методикою, що є загальноприйнятною [4]. Досліджували загальні, внутрішні та зовнішні СА. Оцінювали проходження артерій, судинну геометрію, стан комплексу інтима-медіа СА, наявність змін, їх виразність та структуру, лінійну та об'ємну швидкості кровотоку в загальній СА (ЗСА).

Всім пацієнтам визначали:

- діаметр судини в систолу і діастолу (мм);
- товщину інтими-медії (ТІМ) судини (мм);
- наявність, локалізація і розміри (діаметр) атеросклерозних бляшок (мм).

Гемодинамічну значущість атеросклеротичних уражень і деформації артерій визначали за наявністю чи відсутністю позитивного градієнта пікової систолічної лінійної швидкості кровотоку до та після ділянки судини, що була змінена і/або якісної зміни спектра доплерівського зсуву частот. Товщина інтима-медіального слою визначали в В-режимі на рівні біфуркації ЗСА трикратно з вирахуванням середнього значення [20]. Ознаками ураження судин вважали ТІМ>0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки. Для виявлення і визначення розмірів атеросклеротичних бляшок сегменти досліджуваних артерій сканували в поздовжньому і перпендикулярному до осі судин напрямках. Бляшки визначали як фокальне потовщення стінки судини більш ніж 1,2 мм.

Загальну артеріальну піддатливість (ЗАП, мл/мм рт. ст.) визначали як співвідношення УО ЛШ (за даними ЕхоКГ) і пульсового АТ [5].

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for

Windows 6.0. Середні значення відображали у вигляді Me (II), где Me – медіана, II – інтерквартильний інтервал. Визначення достовірності відмінностей між групами проводили за допомогою тесту Манна-Уїтні. Порівняльний аналіз відмінностей проводили за критерієм χ^2 Пірсона [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз показників ремоделювання СА у хворих на ГХ залежно від стадії захворювання показав, що частота ураження атеросклерозом загальних СА збільшувалась при зростанні тяжкості хвороби (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ремоделювання загальних сонних артерій у хворих на ГХ залежно від стадії захворювання

Показники	ГХ II стадії (n=231)		ГХ III стадії (n=150)		p	
	права ЗСА	ліва ЗСА	права ЗСА	ліва ЗСА	p1-3	p2-4
Наявність бляшок (n / %)	47* (20,3 %)	62* (26,8 %)	48* (32,0 %)	82*^ (54,7 %)	0,01	0,0001
Наявність стенозу (>30 %), (n / %)	30* (13,0 %)	33* (14,3 %)	40* (26,7 %)	42* (28,1 %)	0,0008	0,001
Наявність деформацій, (n / %)	28* (12,1 %)	23* (10,0 %)	28* (18,7 %)	25* (16,7 %)	нд	0,045
D, мм	6,2 (5,6; 6,65)	6,0 (5,55; 6,55)	6,5 (6,25; 7,1)	6,3 (5,8; 6,85)	0,029	нд
ТІМ, мм	0,9 (0,8; 1,2)	0,9 (0,8; 1,2)	1,2* (0,9; 1,4)	1,2* (0,9; 1,5)	нд	нд
ЛШК, м/с	0,9* (0,77; 0,98)	0,83* (0,75; 0,97)	0,77* (0,68; 0,84)	0,82* (0,7; 0,95)	0,023	нд

Примітки: 1. * – вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи при ($p < 0,05$); 2. ^ – вірогідність відмінностей показників в одній групі (між лівою та правою СА); 3. D, мм – діаметр ЗСА; 4. ЛШК, м/с – лінійна швидкість кровотоку.

У хворих на ГХ III стадії достовірно зростала частота наявності атеросклеротичного ураження обох СА порівняно із пацієнтами на ГХ II стадії, проте більший ступінь атеросклеротичних змін (за кількістю бляшок) спостерігався в лівій СА: 54,7 проти 32,0 % в правій ЗСА ($p = 0,0001$). Розбіжностей в інших показниках судинного ремоделювання між лівою і правою СА, як у хворих на ГХ II стадії, так і у хворих на ГХ III стадії не виявлено.

У хворих на ГХ III стадії іноді визначалися нечіткі межі бляшок, ехогенність носила гіпоехогенний/гетерогенний характер. У деяких пацієнтів мало місце поширення атеросклеротичних бляшок на гирло внутрішньої сонної артерії. Атеросклеротичне ураження СА супроводжувалось їх стенозуванням, причому частота його виявлення в обох СА прогресивно зростала при збільшенні стадії захворювання. Прогресування хвороби супроводжувалось збільшенням кількості деформацій обох СА. Діаметр правої СА достовірно зростав у хворих на ГХ III стадії по відношенню до показників в групі на ГХ II стадії ($p = 0,029$), що супроводжувалось значним зниженням ЛШК до 0,77 (0,68; 0,84) м/с ($p = 0,023$).

ТІМ збільшувалась при прогресуванні захворювання, набуваючи достовірних відмінностей по відношенню до контролю. Паралельно із збільшенням ТІМ у пацієнтів з ГХ III стадії відбувалось збільшення діаметру ЗСА. Отримані нами дані дещо збігаються з результатами інших авторів, які свідчили, що збільшення ТІМ ЗСА до 1,2 мм, супроводжується пропорційним збільшенням просвіту судини, а подальший ріст ТІМ (більше 1,3 мм) призводить до зворотного процесу – концентричного звуження просвіту артерії [16].

У хворих на ГХ II стадії індекс загальної артеріальної піддатливості (ЗАП) був значно нижче за показники контрольної групи (1,46 (1,37; 1,63) проти 1,78 (1,65; 2,11) мл/мм.рт.ст. $p < 0,05$), що свідчить про підвищення жорсткості артерій.

Прогресування захворювання, поява ускладнень ГХ наряду з процесами структурної перебудови судинної стінки, супроводжувалось зниженням артеріальної еластичності, про що свідчить зниження індексу ЗАП у хворих на ГХ III стадії порівняно з пацієнтами із неускладненою ГХ (1,30 (1,20; 1,41) проти 1,46 (1,37; 1,64) мл/мм рт. ст. відповідно, $p < 0,05$). Це доводить залежність артеріальної ригідності від тривалості і тяжкості АГ.

Звертає увагу суттєве зменшення величини індексу ЗАП у пацієнтів з наявністю мозкових подій в анамнезі порівняно із хворими, які перенесли ІМ (1,36 (1,31; 1,43) проти 1,56 (1,42; 1,69) мл/мм рт. ст., $p < 0,05$), що свідчить про зниження артеріальної еластичності. Найнижчий показник ЗАП визначений в групі з "подвійною" катастрофою – 1,10 (1,07; 1,22) мл/мм рт. ст. Тому, на нашу думку, зниження загальної артеріальної піддатливості може розглядатись як предиктор розвитку цереброваскулярних ускладнень.

Таким чином, структурно-функціональні перебудови екстракраніальних артерій та їх жорсткість достовірно збільшуються при зростанні важкості захворювання, причому частота атеросклеротичного ураження лівої СА в цілому по групі з ГХ III стадії превалює над частотою ураження атеросклерозом правої СА, однак тяжкість ураження правої СА (наявність стенозування, деформацій, ТІМ) в цій групі дорівнює лівій СА. Виявлені прямі достовірні кореляційні залежності ТІМ правої СА і лівої СА та віком хворих ($r = 0,61$,

$p < 0,0001$ та $r = 0,53$, $p = 0,0002$ відповідно), тривалістю АГ ($r = 0,59$, $p < 0,0001$ та $r = 0,57$, $p < 0,0001$ відповідно). Аналогічні дані про збільшення абсолютної величини ТІМ, пропорційну вікові та тривалості АГ, були отримані також іншими дослідниками [8].

ВИСНОВКИ Отримані в ході дослідження результати довели, що кількість атеросклеротичних бляшок в СА достовірно збільшувалась у хворих на ГХ II стадії порівняно з контролем, причому більш виразні зміни визначались в лівій ЗСА. Потовщення ТІМ спостерігалось як при ГХ II стадії, так і при ГХ III стадії, проте найбільших змін ТІМ набувала у пацієнтів із ускладненою ГХ. До того ж, абсолютна величина ТІМ прогресивно збільшувалась пропорційно до віку та тривалості АГ. У хворих на ГХ III стадії достовірно зростає атеросклеротичне ураження екстракраніальних артерій. Загалом, у хворих на ГХ III стадії більш виразні зміни визначались в лівій загальній СА, які супроводжувались збільшенням частоти стенозів і деформацій СА. У хворих на ГХ достовірно підвищується жорсткість артерій. Поява ускладнень ГХ супроводжувалась подальшим зниженням артеріальної еластичності. Найсуттєвіше зростання артеріальної жорсткості спостерігалось у хворих із перенесеними мозковими інсультами, що може бути розцінено як предиктор розвитку цереброваскулярних ускладнень. Найбільший ступінь структурно-функціональних порушень СА при ГХ III стадії визначений у хворих, що мали в анамнезі "подвійну катастрофу". Поява мозкових ускладнень асоціюється з достовірним зростанням атеросклеротичного ураження не тільки лівої, але і правої СА на фоні підвищення артеріальної ригідності.

Продовження проведення досліджень в цьому напрямку, визначення наявності зв'язку патологічного ремоделювання судин при АГ з гуморальними чинниками регуляції функції судинного ендотелію при різних стадіях захворювання та наявності різних ускладнень дозволить більш глибоко вивчити патогенез змін структурно-функціонального стану артерій, більш точно прогнозувати появу цереброваскулярних порушень і розробити своєчасні профілактичні заходи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии / А.Д. Багмет // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 83-86.
- Гераскина Л.А. Артериальная эластичность и цереброваскулярные нарушения при артериальной гипертензии / Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин // Нові стратегії в неврології: матеріали XI Міжнар. конф., 26-29 кв. 2009 р. – Судак, 2009. – С. 65-72.
- Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
- Лелюк В.Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк / Под ред. В.В. Митькова. – Москва: Видарю, 1997. – С. 185-220.
- Лопатин Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин // Серце. – 2007. – Т. 6, № 3(35). – С. 128-132.
- Олейников В.Э. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Часть 1. / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Н.В. Борисочева // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 59-64.
- Орлова Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Серце. – 2006. – № 2. – С. 65-69.
- Поливода С.Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни. Практическое руководство / С.Н. Поливода, Ю.М. Колесник, А.А. Черепок. – Київ: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // Москва: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
- Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. – Київ: ППВМБ, 2008. – 80 с.
- Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення в практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 4(6). – С. 52-67.
- Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Х. Фейгенбаум. – Москва: Видар, 1999. – 511 с.
- Agabiti-Rosei E. Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muesan // Adv. Cardiol. – 2007. – Vol. 44. – P. 173-186.
- American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography // J. Amer. Soc. Echo. – 1989. – Vol. 2. – P. 358-367.
- Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F.U. Mattace-Raso, T.J. Van der Cammen, A. Hofman [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (5). – P. 657-663.
- Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria / R. Kazmierski, C. Watala, M. Lukasik [et al.] // J. Neuroimaging. – 2004. – Vol. 14. – P. 258-264.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 1105-1187.
- Carotid artery intima-media thickness and lacunar versus nonlacunar infarcts / L.M. Cupini, P. Pasqualetti, M. Diemedi [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 689.
- Intima-media thickness of common carotid artery, carotid atherosclerosis and subtypes of ischemic cerebral disease / P. Nikic, M. Savic, V. Jakovljevic, D. Djuric // Rom. J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 42, № 1. – P. 149-160.
- Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease / J. Kaprio, R. Norio, E. Personen [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1960-1968.
- Nighoghossian N. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives / N. Nighoghossian, L. Derex, P. Douen // Stroke. – 2005. – № 36(12). – P. 2764-2772.
- Mannheim intima-media thickness Consensus. On Behalf of the Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference, Mannheim, Germany, May 14, 2004. / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 346-349.
- Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffnes in general population / T. Hansen, J. Staessen, T. Pedersen [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 664-670.
- Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive population / R. Asmar, A. Ruduichi, J. Blacher [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14. – P. 91-97.

Отримано 25.08.10

ЗМІНИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ

ЗМІНИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ – Стан вегетативної нервової системи вивчали у 42 дітей віком від 7 до 17 років при гострій ревматичній лихоманці. Встановлено активацію симпатичної ланки вегетативної нервової системи, нервовий шлях реалізації центрального стимулювання та напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів. У 93,33 % дітей з гострою ревматичною лихоманкою спостерігали порушення вихідного вегетативного тону, в стадії одужання частіше відмічали нормальну гістограму.

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ – Состояние вегетативной нервной системы изучали у 42 детей в возрасте от 7 до 17 лет при острой ревматической лихорадке. Выявлено активацию симпатического звена вегетативной нервной системы, нервный путь реализации центрального стимулирования и напряжение адаптационно-приспособительных механизмов. У 93,33 % детей с острой ревматической лихорадкой наблюдали нарушение исходного вегетативного тону, в стадии выздоровления чаще отмечали нормальную гистограмму.

CHANGES OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER – State of vegetative nervous system was investigated in 42 children with acute rheumatic fever aged 7-17 years. The activation of sympathetic section of vegetative nervous system, nervous way of central stimulating realization, tensity of adaptation were revealed. Disturbance of initial vegetative tonus was revealed in 93,33 % children with acute rheumatic fever, in convalescents normal histogram was observed more frequent.

Ключові слова: гостра ревматична лихоманка, діти, вегетативна дисфункція.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, дети, вегетативная дисфункция.

Key words: acute rheumatic fever, children, vegetative dysfunction.

ВСТУП Однією з регуляторних систем нашого організму є вегетативна нервова система (ВНС) [2]. Вона інервує всі внутрішні органи організму, а тому відіграє важливу роль у розвитку і формуванні патологічного процесу. Порушення вегетативного гомеостазу призводить до соматичної патології. Це особливо важливе значення має в дитячому віці. 25-80 % дітей з соматичними захворюваннями мають вегетативні розлади, які часто стають і причиною розвитку цієї патології [4, 5]. Вегетативна дисфункція призводить спочатку до функціональних порушень, а в подальшому – і до органічних.

Гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) – постінфекційне ускладнення тонзиліту або фарингіту, викликаного в-гемолітичним стрептококом групи А, проявляється системним запаленням сполучної тканини, з переважною локалізацією процесу в серцево-судинній системі та розвивається у схильних до захворювання осіб – переважно у дітей від 7 до 15 років [1, 3]. В останні роки виділено штами стрептококу, які викликають ревматизм. Проте, навіть при попаданні такого штаму в організм, ГРЛ розвивається лише у 3 % дітей

[6]. Звичайно, не останню роль у формуванні захворювання відіграє неспецифічна реактивність організму та стан ВНС, її здатність реагувати на стрес та незвичайні для організму ситуації.

Метою нашої роботи було виявити зміни з боку ВНС у дітей з гострою ревматичною лихоманкою для подальшої корекції її порушень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 42 дітей віком від 7 до 17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Тернопільській дитячій міській клінічній лікарні. У 15 хворих відмічалася ГРЛ, вони склали I групу. 27 дітей проходили обстеження та курс реабілітації після перенесеної ГРЛ. В даній групі після ретельного клініко-лабораторно-інструментального обстеження не спостерігали ознак формування хронічної ревматичної хвороби серця (ХРХС), тому вважали в цих дітей стадію одужання ГРЛ. Дані пацієнти належали до II групи. Контрольну групу склали 15 здорових дітей.

Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004), ХРХС – за наявності вади серця чи післязапального крайового фіброзу стулок клапанів серця [3].

Проведено загальноприйняте клініко-лабораторне та інструментальне обстеження хворих. Для оцінки функціонального стану ВНС проводили кардіоінтервалографію (КІГ), визначали тип гістограми, аналізували вегетативний гомеостаз, шлях реалізації центрального стимулювання, стан адаптаційно-приспосувальних механізмів та показники вегетативної реактивності.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми “Microsoft Exel” та “Statistica – 6,0”. Достовірність середніх величин визначали за допомогою критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані вихідного вегетативного тону у хворих з ГРЛ представлені в таблиці 1. Нами не виявлено суттєвих змін досліджуваних показників КІГ порівняно з контрольною групою. Відмічали лише вірогідне зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) в стадії одужання ГРЛ. Показник моди (інтервал R-R, який зустрічається найчастіше) був також зниженим ($p < 0,05$), у дітей при одужанні, ніж при ГРЛ і не відрізнявся від показника контрольної групи. Мода характеризує ди-хальні коливання тону блукаючого нерва та відображає гуморальну ланку регуляції вегетативного тону.

Показники вегетативної реактивності у обстежених хворих наведено в таблиці 2. У дітей з ГРЛ знижений варіаційний розмах, що вказує на низьку активність вагусного впливу на діяльність синусового вузла і переважання симпатичного відділу ВНС. Достовірне підвищення амплітуди моди, коефіцієнта монотонності, вегетативного показника ритму, ПАПР у даної групи хворих підтверджує активацію симпатич-

Таблиця 1. Показники вихідного вегетативного тону у дітей з ГРЛ ($M \pm m$)

Показник КІГ	Контроль, n=15	ГРЛ, n=15	ГРЛ, одужання, n=27
ЧСС, 1/хв	78,33±2,01	82,27±3,76	72,15±2,34**
Варіаційний розмах, 1/хв	16,33±1,58	20,33±4,85	20,48±2,93
Мода, 1/хв	78,67±2,05	84,20±4,23	73,30±2,82*
Амплітуда моди, %	18,42±2,15	19,07±1,55	17,11±1,19
Індекс напруження, ум.од.	112,67±26,09	142,07±35,77	92,22±20,31
Коефіцієнт моно тонності, ум.од.	1,69±0,37	1,91±0,44	1,38±0,25
Показник адекватності процесів регуляції, ум. од.	24,26±2,99	27,51±3,10	21,45±2,19
Вегетативний показник ритму, ум.од.	10,80±1,53	12,87±2,08	9,20±1,21

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно даних групи з контрольною групою; 2. ^ – $p < 0,05$ порівняно даних групи з групою із ГРЛ.

Таблиця 2. Показники вегетативної реактивності у дітей з ГРЛ ($M \pm m$)

Показник КІГ	Контроль, n=15	ГРЛ, n=15	ГРЛ, одужання, n=27
ЧСС, 1/хв	97,92±3,95	103,20±5,13	95,41±2,89
Варіаційний розмах, 1/хв	24,92±2,00	18,93±1,85*	22,30±1,47
Мода, 1/хв	101,50±4,41	103,67±5,34	96,48±3,16
Амплітуда моди, %	19,67±1,20	29,60±3,92*	22,63±1,51
Індекс напруження, ум.од.	128,92±18,79	374,05±115,27*	192,11±28,19
Коефіцієнт монотонності, ум.од.	1,51±0,19	4,50±1,13*	2,26±0,32**
Показник адекватності процесів регуляції, ум. од.	33,63±3,07	54,66±9,41*	34,73±3,18^
Вегетативний показник ритму, ум.од.	12,65±1,23	23,05±3,95*	14,31±1,37^
Вегетативна реактивність, ум.од.	1,53±0,20	8,75±3,54*	3,84±0,70*

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ порівняно даних групи з контрольною групою; 2. ^ – $p < 0,05$ порівняно даних групи з групою з ГРЛ.

ної ланки ВНС та нервовий шлях реалізації центрального стимулювання. Про виражену активність симпатичного відділу ВНС свідчить високий показник вегетативної реактивності ((8,75±3,54) ум.од. проти (1,53±0,20) ум.од. в групі контролю, $p < 0,05$). Спостерігається зростання більше як в 3 рази індексу напруження, що є ознакою напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів при ГРЛ у дітей.

В стадії одужання більшість показників вегетативної реактивності суттєво не відрізняються від показників контрольної групи. Відмічається підвищення коефіцієнта монотонності, що може вказувати на дисбаланс симпатичних та парасимпатичних впливів на серця. Показник вегетативної реактивності залишається підвищеним порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Проведено аналіз гістограм. Залежно від типу кривої розподілу ритму серця розрізняють нормальну, асиметричну, ексусивну та багатoverшинну гістограми. У дітей з ГРЛ нормальний тип гістограми в стані спокою зареєстровано у 1 ((6,67±6,44) %) дитини (рис. 1). У більшості дітей – (53,33±12,88) % спостерігали асиметричні криві з перевагою правої асиметрії (33,33 %). У третини хворих ((33,33±12,17) %) відмічали ексусивні криві, що свідчить про стресову реакцію орга-

нізму на захворювання. Багатoverшинна гістограма мала місце в одній дитини ((6,67±6,44) %), що є ознакою вираженої синусової аритмії. У третини дітей ((33,33±9,07) %) з ГРЛ в стадії одужання реєстрували нормальний тип гістограми. У (44,45±9,56) % пацієнтів виявляли асиметричний тип кривої з перевагою лівої асиметрії (25,93 %). Ексусивна крива мала місце у (18,52±7,48) % дітей, а багатoverшинна – у (3,70±3,63) %.

У (60,00±12,65) % дітей з ГРЛ спостерігався урівноважений стан симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС, у (40,00±12,65) % – переважала симпатикотонія в стані спокою. В стадії одужання ГРЛ урівноваження обох відділів нервової системи мало місце в (66,67±9,07) % дітей. У (18,52±7,48) % пацієнтів переважала симпатична ланка, а у (14,81±6,84) % – парасимпатична ланка ВНС. Відповідно переважав нервовий шлях реалізації центрального стимулювання, який мав місце у (80,00±10,33) % хворих з ГРЛ проти (33,33±9,07) % в стадії одужання, $p < 0,01$. При одужанні переважав гуморальний шлях реалізації центрального стимулювання, який відмічався у (51,85±9,62) % пацієнтів проти (20,00±10,33) % у дітей з ГРЛ, $p < 0,05$. У (14,81±6,84) % пацієнтів II групи достатньо були виражені і нервовий і гуморальний шляхи центрального стимулювання. Задовільний стан адаптаційно-приспосувальних механізмів спостерігався лише в (14,81±6,84) % пацієнтів в стадії одужання. Помірне напруження відмічали в (20,00±10,33) % хворих з ГРЛ та у (29,64±8,79) % дітей в стадії одужання. Напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів спостерігалося у 7 (46,67±12,88) % дітей з ГРЛ та у (14,81±6,84) % при одужанні, $p < 0,05$; зниження – у (33,33±12,17) % при ГРЛ та у (40,74±9,46) % пацієнтів в стадії одужання.

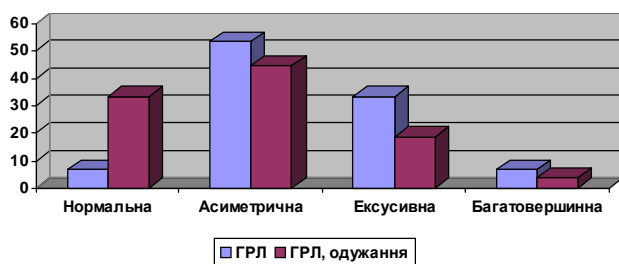


Рис. 1. Види гістограми у дітей з ГРЛ (%) в стані спокою.

При переході в ортоположення нормальний тип кривої спостерігався у (13,33±8,78) % дітей з ГРЛ (рис. 2). Асиметричні криві відмічалися у (26,67±11,42) % хворих, переважала ліва асиметрія (20,0 %). У більшій частині дітей – (53,33±12,88) % реєстрували ексусивний тип гістограми, що також свідчить про виражену стресову реакцію, регуляцію ритму серця вищими відділами нервової системи. У (6,67±6,44) % хворих спостерігалася багатoverшинна крива. У (40,74±9,46) % дітей з ГРЛ в стадії одужання в положенні ортостази відмічали нормальний тип гістограми, що вірогідно частіше, ніж у дітей з ГРЛ ($p < 0,05$). Асиметричний тип кривої мав місце у (22,22±8,00) % пацієнтів, переважно з правою асиметрією (18,52 %). Ексусивну гістограму виявляли у (22,22±8,00) % дітей, багатoverшинну – у (14,82±6,84) %.

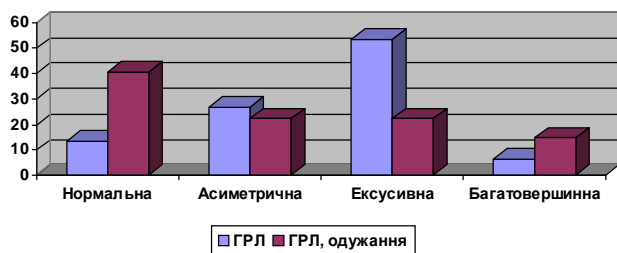


Рис. 2. Види гістограми у дітей з ГРЛ (%) в положенні ортостази.

В положенні ортостази в обох групах спостерігалася явне переважання симпатичного відділу ВНС – у (80,00±10,33) % у дітей з ГРЛ та у (74,07±8,43) % пацієнтів в стадії одужання. По одному хворому в обидвох групах було з переважанням парасимпатичного відділу ВНС, що становило відповідно (6,67±6,44) % та (3,70±3,63) %. Урівноважені симпатична та парасимпатична ланки ВНС були у (13,33±8,78) % хворих з ГРЛ та у (22,23±8,00) % дітей в стадії одужання ГРЛ. В обидвох групах відповідно переважав нервовий шлях центрального стимулювання – у (93,33±6,44) % при ГРЛ та у (81,49±7,47) % при одужанні. Гуморальний шлях центрального стимулювання мав місце лише у (6,67±6,44) % дітей I групи та у (14,81±6,84) % пацієнтів II групи. В однієї особи при одужанні ГРЛ були достатньо виражений і нервовий і гуморальний шляхи центрального стимулювання.

У хворих з ГРЛ частіше відмічали напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів, ніж при одужанні ((80,00±10,33) % проти (44,45±9,56) %, $p < 0,05$). Помірне напруження відмічали відповідно у (13,33±8,78) % хворих I групи та у (40,74±9,46) % дітей II групи, $p < 0,05$. Зниження адаптаційно-приспосувальних механізмів спостерігалася у (6,67±6,44) % пацієнтів I групи та у (14,81±6,84) % дітей II групи, $p > 0,05$. Гіперсимпатикотонічна вегетативна реактивність переважала в обидвох групах дітей і становила відповідно (53,33±12,88) % у хворих з ГРЛ та (55,55±9,56) % у дітей з одужанням ГРЛ. Асимпатикотонічна вегетативна реактивність відмічалася у (20,00±10,33) % пацієнтів I групи та у (18,52±7,48) % дітей II групи. У

(26,67±11,42) % дітей з ГРЛ та у (25,93±8,43) % при одужанні вегетативна реактивність була нормальною.

Таким чином, у дітей з ГРЛ в спокої переважає асиметричний вид гістограми, нормальна гістограма зустрічалася достовірно частіше у дітей з ГРЛ в стадії одужання ($p < 0,05$). При ортостази у дітей з ГРЛ переважає ексусивна гістограма, вона зустрічається достовірно частіше, ніж у дітей в стадії одужання ($p < 0,05$) та відображає виражену стресову реакцію організму у відповідь на захворювання, активацію вищих відділів нервової системи. У групі дітей з ГРЛ, в стадії одужання переважає нормальний вид гістограми, який зустрічається вірогідно частіше, ніж при ГРЛ ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ 1. У дітей з ГРЛ спостерігається достовірне підвищення амплітуди моди, коефіцієнта монотонності, вегетативного показника ритму, ПАПР, високі показники вегетативної реактивності, що вказує на активацію симпатичної ланки ВНС та нервовий шлях реалізації центрального стимулювання.

2. При ГРЛ відмічається напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів.

3. Порушення вихідного вегетативного тону спостерігали у 93,33 % дітей з ГРЛ. При ортостази переважала ексусивна гістограма (53,33 %), що відображає виражену стресову реакцію організму.

4. В стадії одужання ГРЛ вірогідно частіше зустрічається нормальна гістограма.

5. Підвищені показники вегетативної реактивності на етапі одужання ГРЛ, переважання гіперсимпатикотонічної вегетативної реактивності в обидвох групах дітей, помірне напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів свідчать про дисфункцію вегетативної нервової системи, яка при певних несприятливих умовах може призвести до повторної ревматичної лихоманки або ускладнень ГРЛ.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним залишається поліпшення стану вегетативної нервової системи у дітей з ГРЛ, підвищення адаптаційно-компенсаторних механізмів у даного контингенту хворих для підвищення опірності організму та попередження виникнення повторної ревматичної лихоманки та хронічної ревматичної хвороби серця.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенца Т. Острая ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца: современное состояние проблемы // Ліки України. – 2004. – № 7-8. – С. 17-21.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение) – М.: МИА, 2000. – 752 с.
3. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Борткевич О.П. Ревматизм // Украинская Медицинская Газета. – 2006. – № 7-8. – С. 8-9.
4. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарчук А.В. Методы диагностики вегетативной дисфункции // Укр. мед. часопис. – 2000. – Т.16, № 2. – С. 89-93.
5. Николаева О.В., Приходько В.С. Современные подходы к коррекции нарушенной вегетативного гомеостаза у детей с соматической патологией // Современная педиатрия. – 2007. – № 2 (15). – С. 112-114.
6. Швед М.І., Гребеник М.В. Ревматизм: міфи та реальність // Medicus Amicus. – 2003. – № 5. – С. 4-7.

Отримано 30.06.10

РОЛЬ СУЛЬФІДРИЛЬНИХ І ДИСУЛЬФІДНИХ ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

РОЛЬ СУЛЬФІДРИЛЬНИХ І ДИСУЛЬФІДНИХ ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ – У статті вивчено функціональну роль білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у розвитку оксидативного стресу в хворих на аденоми і рак щитоподібної залози. Обстежено 100 хворих, з них у 81 – рак ЩЗ і у 19 – аденоми ЩЗ (АД ЩЗ). Контрольну групу склали 100 практично здорових добровольців (КГД). У сироватці крові визначали вміст білкових і небілкових -SH і -S-S- груп методом амперометричного титрування, рівень загальних антиоксидантів в АВТС-тесті, малонового діальдегіду (МДА) в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою і міцність ліпідно-білкових зв'язків ЛПК у ефірній пробі.

РОЛЬ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ И ДИСУЛЬФИДНЫХ ГРУПП В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – В статье изучена функциональная роль белковых и небелковых -SH и -S-S- групп в развитии оксидативного стресса у больных с аденомами и раком щитовидной железы (ЩЗ). Обследовано 100 больных, из них у 81 – рак ЩЖ (РАК ЩЖ) и у 19 – аденомы ЩЖ (АД ЩЖ). Контрольную группу составили здоровые добровольцы (КГД). В сыворотке крови определяли содержание белковых и небелковых -SH и -S-S- групп методом амперометрического титрования, уровень общих антиоксидантов в АВТС-тесте, малонового диальдегида (МДА) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой и прочность липидно-белковых связей ЛПК в эфирной пробе.

THE ROLE OF THIOL AND DISULFIDE GROUPS IN DEVELOPMENT OF THE OXIDATIVE STRESS AT TUMOURS THYROID – To study the functional role of protein and non-protein -SH and -S-S groups in development of the oxidative stress in patients with thyroid gland adenoma and cancer. The blood serum (BS) samples of 100 patients were examined, from which 19 patients had thyroid gland adenoma (TGA) and 81 patients had thyroid gland cancer (TGC). The normal health volunteers (NHV) were served as a control. Contents of protein and non-protein -SH and -S-S- groups have been determined in the BS by the back amperometric titration technique, and the protein and non-protein -SH/SS factor has been estimated in accordance with their relation. Contents of level of general antioxidants in АВТС-test; of malonic dialdehyde (MDA) in reaction with 2-thiobarbituric acid and stability; of lipid-proteinous bonds in LPC in the etheric sample (LPC strength).

Ключові слова: аденома і рак щитоподібної залози, оксидативний стрес, сульфгидрильні і дисульфідні групи, сироватка крові.

Ключевые слова: аденома и рак щитовидной железы, оксидативный стресс, сульфгидрильные и дисульфидные группы, сыворотка крови.

Key words: thyroid gland, adenoma, cancer, thiol and disulfide groups, blood plasma, oxidative stress.

ВСТУП Порушення балансу між активністю дії прооксидантних чинників і ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, яке призводить до окиснювального стресу (ОС), вважається універсальним молекулярним механізмом розвитку багатьох захворювань, у тому числі і щитоподібної залози (ЩЗ) [3, 4, 5]. У регуляції цих процесів важливу роль відіграють неферментативні окиснювально-відновні реакції

сульфгидрильних (-SH) і дисульфідних (-S-S-) груп, які віднесено до компонентів тиол-дисульфідної (R-SH - R-S-S-R) системи (ТДС): [5, 7, 8, 11, 14]. З порушенням співвідношення між відновними (R-SH) і окисненими (R-S-S-R) тіогрупами у білках і низькомолекулярних сполуках пов'язані зміна їх структурно-функціонального стану і окиснювальна модифікація [7, 8, 12, 14], інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів мембран [12, 14] і дестабілізація ліпідно-білкових зв'язків в ліпопротеїнових комплексах (ЛПК) [7, 15] тощо. Слід також зазначити важливу роль цих функціональних груп у механізмах гормональної регуляції метаболічних процесів [7, 10]. Але, незважаючи на важливе значення тиол-дисульфідних груп у фізіологічних і патологічних процесах, поки ще не знайдена відповідь відносно їх функціональної ролі у розвитку оксидативного стресу у хворих на доброякісні і злоякісні новоутворення ЩЗ.

Метою дослідження стало вивчення особливостей функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у хворих на аденоми і рак щитоподібної залози і обґрунтувати їх роль у розвитку оксидативного стресу при цих патологічних процесах.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У відкрите контрольоване обстеження включено 100 хворих на новоутворення ЩЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Одеського обласного онкологічного диспансеру. За клінічними проявами, даними рентгенографії, комп'ютерної томографії, УЗ-діагностики, а також гістологічними і цитологічними ознаками новоутворень ЩЗ, всіх пацієнтів було поділено на дві клінічні групи. В першу включено 81 хворий на рак ЩЗ, з котрих у 68 пацієнтів було верифіковано вискодиференційований рак ЩЗ (ВДР ЩЖ) і у 13 пацієнтів низькодиференційований рак ЩЗ (НДР ЩЖ). У другу групу включено 19 хворих на доброякісні новоутворення ЩЗ (ДН ЩЖ), які верифіковано як аденоми ЩЗ (АД ЩЗ). Для з'ясування референтних значень показників, що вивчаються, обстежена контрольна група – 100 практично здорових добровольців і донорів крові, у яких за даними клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень не було ознак новоутворень (КГД). Інтегральну оцінку антиоксидантного статусу проводили за показником вмісту загальних антиоксидантів (АО) в сироватці крові (ммоль/л), який визначали в АВТС-тесті [6]. Для цього використовували набори виробництва Randox Laboratories LTD (зарєєстровані МОЗ України, свідоцтво № 3569/2004; 3568/2004 від 24.12.2004 року). Функціональний стан ТДС оцінювали за вмістом білкових і небілкових -SH і -S-S- груп в сироватці крові (мкмоль/л), які визначали методом зворотного амперометричного титрування [7] в модифікації [2, 15]. За співвідношенням між вмістом відновних (-SH) і окиснених (-S-S-) груп розраховували білковий і небілковий тиол-дисульфідні коефіцієнти (SH/SS коефіцієнт, абс.), значення яких

відображають окиснювально-відновну рівновагу R-SH - R-S-S-R у тиол-дисульфідної системі (ТДС) [7]. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові (мкмоль/л). Його визначали у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за концентрацією ТБК-активних продуктів [15]. Оцінку стабільності ліпід-білкових зв'язків в ЛПК сироватці крові проводили за показником їх міцності в ефірній пробі (міцність ЛПК) [7, 15], яку виражали в умовних одиницях оптичної щільності – Ді.

Унаслідок відповідності вибірок нормальному розподілу Гауса, порівняння вибірових середніх вели-

чин ($M \pm m$) проводили з використанням t-критерію Стьюдента з урахуванням рівня вірогідності відмінностей між показниками різних груп. За рівень статистичної значущості брали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Згідно з даними, які наведені у таблицях 1 і 2, встановлено, що в сироватці крові КГД кількість білкових -SH груп переважає над вмістом білкових -S-S- груп, тому показник білкового SH/SS коефіцієнта свідчить про зсув окиснювально-відновної рівноваги у системі R-SH - R-S-S-R в бік відновних (R-SH) груп у білках.

Таблиця 1. Вміст білкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), білковий SH/SS коефіцієнт (абс.) в сироватках крові хворих на новоутворення ЩЗ і контрольної групи добровольців

Обстежувані	Стат. показ.	-SH	-S-S-	SH/SS
КГД	$M \pm m$ n	581±4,0 100	129±3,0 100	4,58±0,11 100
АД ЩЗ	$M \pm m$ n p	507±28,6 19 <0,05	153±10,5 19 <0,05	3,36±0,23 19 <0,05
ВДР ЩЗ	$M \pm m$ n p p ₁	415±16,7 68 <0,05 <0,05	214±11,5 68 <0,05 <0,05	2,14±0,25 68 <0,05 <0,05
НДР ЩЗ	$M \pm m$ n p p ₁ p ₂	309±27,5 13 <0,05 <0,05 <0,05	337±25,8 13 <0,05 <0,05 <0,05	0,93±0,10 13 <0,05 <0,05 <0,05

Примітки: у таблицях 1, 2 і 3: p – достовірність відмінностей порівняно з показниками КГД; p₁ – порівняно з показниками хворих на АД ЩЗ; p₂ – порівняно з показниками хворих на ВДР ЩЗ.

Таблиця 2. Вміст небілкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), небілковий SH/SS коефіцієнт (абс.) в сироватках крові хворих на новоутворення ЩЗ і контрольної групи добровольців

Обстежувані	Стат. показ.	-SH	-S-S-	SH/SS
КГД	$M \pm m$ n	0,38±0,01 100	45,3±1,3 100	0,01±0,0003 100
АД ЩЗ	$M \pm m$ n p	8,2±1,0 19 <0,05	36,3±2,3 19 <0,05	0,23±0,032 19 <0,05
ВДР ЩЗ	$M \pm m$ n p p ₁	22,0±1,0 68 <0,05 <0,05	34,7±1,2 68 <0,05 >0,05	0,66±0,05 68 <0,05 <0,05
НДР ЩЗ	$M \pm m$ n p p ₁ p ₂	41,1±1,7 13 <0,05 <0,05 <0,05	23,5±2,1 13 <0,05 <0,05 <0,05	1,80±0,18 13 <0,05 <0,05 <0,05

Поряд з цим, в сироватці крові КГД кількість небілкових -SH груп була нижче, ніж вміст небілкових -S-S- груп, тому небілковий SH/SS коефіцієнт свідчить про зсув окиснювально-відновної рівноваги у системі R-SH - R-S-S-R в бік окиснених (R-S-S-R) небілкових груп.

У хворих на АД ЩЗ і РАК ЩЗ встановлені загальні закономірності порушення функціонування як білкових, так і небілкових тиол-дисульфідних груп. Вони полягали в достовірному зниженні вмісту відновних (R-SH) підвищенні рівня окиснених (R-S-S-R) груп у білках і, навпаки, в достовірному підвищенні вмісту

відновних (R-SH) та зниженні рівня окиснених (R-S-S-R) груп низькомолекулярного походження порівняно з аналогічними показниками КГД. Тому білковий SH/SS коефіцієнт у цих хворих був достовірно нижче, а небілковий SH/SS коефіцієнт – вище, ніж аналогічні показники в КГД. Проте встановлено, що у всіх пацієнтів на НДР ЩЗ спостерігалася “інверсія” як білкового, так і небілкового SH/SS коефіцієнтів, тобто зміна порядку співвідношення між вмістом відновних (SH) і окиснених (-S-S-) груп на зворотне. Це було зумовлено занадто різким зниженням вмісту відновних (-SH) і підвищенням рівня окиснених (-S-S-) груп у

білках, і навпаки, підвищенням рівня відновних (-SH) і зниженням вмісту окиснених (-S-S-) груп низькомолекулярного походження. Тому білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти у хворих на НДР ШЦЗ були відповідно нижче 1 і вище 1. Важливо зазначити, що у хворих на АД ШЦЗ і ВДР ШЦЖ, білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти, навпаки, завжди були відповідно вище 1 і нижче 1. Але при ВДР ШЦЖ зниження вмісту відновних (-SH), підвищення рівня окиснених (-S-S-) груп у білках і зниження білкового SH/SS коефіцієнта досягли рівня статистичної значущості відмінностей порівняно з аналогічними показниками у хворих на АД ШЦЗ. Поряд з цим, при ВДР ШЦЖ вміст вільних небілкових -SH груп і небілковий SH/SS коефіцієнт були достовірно вище, ніж аналогічні показники при АД ШЦЗ, а кількість небілкових -S-S- груп, хоча і була декілька нижче, але не досягала рівня статистичної значущості відмінностей.

Згідно з даними таблиці 3, у хворих на АД ШЦЗ і РАК ШЦЗ встановлено достовірне підвищення вмісту МДА і зниження міцності зв'язку ліпід-білок у ЛПК в сироватках крові порівняно з аналогічними показниками КГД. Причому наростання порушень цих показників

суттєво збільшується залежно від характеру морфологічних змін у клітинах ШЦЗ відповідно: АД ШЦЗ > ВДР ШЦЗ > НДР ШЦЗ, тобто найбільш виражене порушення цих показників було у хворих на НДР ШЦЗ, а найменш виражене – у хворих на АД ШЦЗ.

Щодо загальних антиоксидантів (АО), то у хворих на АД ШЦЗ збільшення їх вмісту в сироватці крові не досягало рівня статистичної значущості відмінностей порівняно з аналогічним показником КГД. При раку ШЦЗ, навпаки, було достовірне зниження вмісту ЗАО порівняно з аналогічним показником КГД і хворих на АД ШЦЗ (табл. 4).

При обговорюванні результатів, перш за все, необхідно зупинитися на даних, що отримані при обстеженні КГД. Так, закономірності функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп в сироватці крові КГД можна пояснити структурними властивостями атома сірки в білках і низькомолекулярних тіолів (глутатіону, цистеїну, гомоцистеїну та ін.), незначною "міграцією" низькомолекулярних тіолів із клітин в периферичну кров, де вони утворюють змішані дисульфідні з білками (R-S-S-P) і дисульфідні низької молекулярної маси (R-S-S-R) [4, 7-9, 11-14].

Таблиця 3. Вміст МДА (мкмоль/л) і міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК (ДІ) в сироватках крові хворих на новоутворення ШЦЗ і контрольної групи добровольців

Обстежувані	Стат. показ.	МДА	Міцність зв'язку "ліпід-білок" ЛПК*
КГД	M ± m n	4,4±0,2 100	59±2,5 100
АД ШЦЗ	M ± m n p	10,1±0,5 19 <0,05	151±3,4 19 <0,05
ВДР ШЦЗ	M ± m n p p ₁	19,5±1,2 68 <0,05 <0,05	210±9,2 68 <0,05 <0,05
НДР ШЦЗ	M ± m n p p ₁ p ₂	33,7±1,6 13 <0,05 <0,05 <0,05	335±24,0 13 <0,05 <0,05 <0,05

Примітки: * – міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК визначали за величиною екстинції і виражали в умовних одиницях оптичної щільності (ДІ); чим вище був показник ДІ, тим меншою була міцність ЛПК.

Таблиця 4. Вміст загальних антиоксидантів у сироватках крові (ммоль/л) хворих на доброякісні і злоякісні новоутворення ШЦЗ і контрольної групи добровольців

Обстежувані	Стат. показ.	АО
КГД	M±m n	1,53±0,23 16
АД ШЦЗ	M±m n p	1,60±0,16 10 >0,05
РАК ШЦЗ	M±m n p p ₁	0,67±0,09 20 <0,05 <0,05

Примітки: p — достовірність різниць порівняно з КГД; p₁ — достовірність різниць порівняно з хворими на РАК ШЦЗ.

На підставі даних літератури і одержаних нами результатів, можна зробити висновок, що в сироватці крові КГД має місце збалансоване функціонування про- і антиоксидантних систем. Про це свідчить стабільна рівновага у

системі R-SH - R-S-S-R, фізіологічний рівень вмісту МДА і міцності ліпід-білкових зв'язків в ЛПК. Такі результати співпадають з даними інших авторів [7, 15], тому їх значення було прийнято за референтні величини.

Порушення вмісту білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у хворих на новоутворення ЩЗ можна пояснити так. По-перше, порушенням в клітинах метаболізму низькомолекулярних тіолів, які містять ці функціональні групи, підвищеною "міграцією" їх з пошкоджених клітин в периферичну кров [4, 9, 12]. По-друге, порушення вмісту білкових і небілкових -SH і -S-S- груп взагалі може опосередковуватися конформаційними перебудовами білків, зміною їх іонного оточення і гідрофобними взаємодіями [7, 8].

На наш погляд, конформаційні перебудови білків у хворих на ДН ЩЗ і ЗН ЩЗ зумовлені порушенням окиснювально-відновних процесів, що супроводжуються відновленням змішаних дисульфідних зв'язків між низькомолекулярними тіолами і білками (R-S-S-R), та власне дисульфідів низької молекулярної маси (R-S-S-R). Про це також свідчать достовірне зниження білкового і підвищення небілкового SH/SS коефіцієнтів у хворих на АД ЩЗ і ВДР ЩЗ, та "інверсія" цих коефіцієнтів у хворих на НДР ЩЗ.

Розбалансування окиснювально-відновних R-SH-R-S-S-R перетворень може відіграти суттєву роль у розвитку порушення балансу між активністю дії прооксидантних чинників і ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, що приводить до оксидативного стресу у хворих на новоутворення ЩЗ. Так, згідно з даними літератури [9, 13], підвищення вмісту низькомолекулярних тіолів, які містять -SH групи, сприяє зростанню рівня МДА, гідропероксидів, зменшенню частки поліненасичених жирних кислот у ліпідах, утворенню дисульфідних похідних білків і виснаженню антиоксидантних систем. Причому прооксидантні властивості цих сполук пов'язані з відновними властивостями -SH групи і, зокрема, з її здатністю підтримувати іони перехідних металів у відновленому стані, завдяки чому вони стають джерелом електронів при утворенні активних форм кисню [12, 14].

Послаблення ліпідно-білкових зв'язків в ЛПК сироваток крові хворих може бути зумовлено порушенням реакційної здатності -SH і -S-S- груп білків (апопротеїнів) у цих комплексах [7]. Не виключно також, що дестабілізація ліпідно-білкових зв'язків в ЛПК, зумовлена окиснювальною модифікацією не лише білкової, а і ліпідної частини комплексів за рахунок інтенсифікації ПОЛ, на що вказує різке підвищення рівня МДА в крові хворих на АД ЩЗ, ВДР ЩЗ і НДР ЩЗ. Тому, якщо розглядати ЛПК крові як модель структури ліпопротеїдів клітинних мембран, то процес дестабілізації ліпідно-білкових зв'язків у ЛПК є важливою ланкою перекидного окиснення мембран і підвищення мембранної проникності у хворих на АД ЩЗ, ВДР ЩЗ і НДР ЩЗ.

Серед неспецифічних чинників, які суттєво впливають на зниження вмісту АО у хворих на РАК ЩЗ, можна віднести розбалансування окиснювально-відновних R-SH-R-S-S-R перетворень. Це підтверджується дослідженнями низки авторів [4, 5, 7, 11, 14], згідно з якими окиснювально-відновний гомеостаз значною мірою залежить від співвідношення між вмістом відновних (-SH) і окиснених (-S-S) груп у білках і низькомолекулярних сполуках. З урахуванням даних, які наведені вище, ми вважаємо, що розбалансування окиснювально-відновних R-SH-R-S-S-R

перетворень у білках і низькомолекулярних сполуках може приводити до радикальної перебудови режимів життєдіяльності клітин, порушенню інтенсивності метаболізму, активації і інактивації цілого ряду біологічно активних речовин, і, тим самим, впливати на ті біохімічні і фізіологічні процеси, які залежать від їх функціонального стану. Всі процеси, що вищезазначені, є спільною патофізіологічною основою порушення проліферації і диференціації клітин при новоутвореннях ЩЗ.

Отримані результати наочно демонструють, що в розвитку порушень компенсаторних можливостей систем детоксикації і антиоксидантного захисту при новоутвореннях ЩЗ, відіграють важливу роль порушення співвідношення між відновними (-SH) і окисненими (-S-S-) групами у білках і низькомолекулярних тіолах, інтенсифікація ПОЛ і дестабілізація ліпідно-білкових зв'язків у ЛПК. Тому з урахуванням патофізіологічної основи і клінічних проявів новоутворень ЩЗ, значення показників, що одержані, можна розглядати як лабораторні критерії компенсованого порушення окиснювально-відновного гомеостазу – при АД ЩЗ, оксидативного стресу – при ВДР ЩЗ і оксидативного дистресу – при НДР ЩЗ. Ці показники доцільно використовувати в онкології як додаткові тести для визначення окиснювальної модифікації білків, порушення їх структурно-функціонального стану, розвитку синдрому метаболічної інтоксикації і оксидативного стресу при новоутвореннях ЩЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Активность перекидного окисления липидов и системы глутатиона в лимфоцитах крови у больных диффузным токсическим зобом / О.И. Уразова, Е.Б. Кравец, В.В. Новицкий, А.В. Роголева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 4. – С. 47-52.
2. Влияние гликопротеинов антигена ВИЧ и морфина на сопутствующую реакцию высвобождения Ag^{+} -чувствительных SH-содержащих небелковых соединений при взаимодействии "антиген-антитело" / В.В. Костюшов, О.Л. Тымчишин, С.Л. Кутковец [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 2002. – Т. 74, № 1. – С. 62-70.
3. Гончарук Є.Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Є. Г. Гончарук, М.М. Коршун // Журнал академії медичних наук України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131-150.
4. Кулинский В.И. Система глутатиона. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, Вып. 3. – С. 255-277.
5. Кулинский В.И. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, Вып. 4. – С. 365-379.
6. Пилипко А.А. Применение АВТS – теста для оценки антиоксидантной активности крови / А.А. Пилипко, Н.В. Дегтярев, И.Г. Зайцев, О.В. Островский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 66.
7. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В.В. Соколовский. – С-Пб.: МАПО, 1996. – 33 с.
8. Торчинский Ю.М. Сера в белках / Ю.М. Торчинский. – М.: Наука, 1977. – 303 с.
9. Шевченко О.П. Гомоцистеин / О. П. Шевченко, Г.А. Олещенко, Н. В. Червякова. – М.: Реафарм. – 2002. – 48 с.

10. Шпаков А.О. Роль сульфгидрильных групп в функционировании аденилатциклазной сигнальной системы / А.О. Шпаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 97-107.
11. Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control / J. P. Jones, Y. M. Go, C. L. Anderson [et al.] // FASEB Journal. – 2004. – Vol. 18, № 11. – P. 1246-1248.
12. Hua Long L., Halliwell B. Oxidation and generation of hydrogen peroxide by thiol compounds in commonly used cell culture media / L. Hua Long, B. Halliwell // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 286, N 5. – P. 991-994.
13. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease / P. Durand, M. Prost, N. Loreau [et al.] // Lab. Invest. – 2001. – Vol. 81, № 5. – P. 645-672.
14. Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status - a possible element of the extracellular antioxidant defense system / P.M. Ueland, M.A. Mansoor, A.B. Guttormsen [et al.] // J. Nutr. – 1996. – Vol. 126, № 4 (Suppl). – P. 1281-1284.
15. The Role of the Thiol Disulfide System in the Mechanism of Oxidative Stress and Distress in HIV Infection / V.V. Kostyushov, I.I. Bokal // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2009. – Vol. 3, № 4. P. 399-403.

Отримано 22.06.10

УДК 617.51/616.831-001-06:616.83

©С.І. Шкробот, О.Ю. Бударна, З.В. Салій, Н.Р. Сохор

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПОЛІМОРФІЗМ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ЗМІН ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ

ПОЛІМОРФІЗМ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИХ ЗМІН ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ – Проведено вивчення клініко-параклінічних особливостей віддаленого періоду черепно-мозкової травми. Установлено, що серед поліморфізму клінічних проявів захворювання переважали цефалгічний, пірамідний, атактичний та органічний астеничний синдроми. У більшості випадків виявлялись кистозні, атрофічні або кистозно-атрофічні зміни на КТ мозку.

ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИКО-ПАРАКЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ – Проведено изучение клинко-параклинических особенностей отдаленного периода черепно-мозговой травмы. Установлено, что среди полиморфизма клинических проявлений заболевания преобладали цефалгический, пирамидный, атактический и органический астенический синдромы. В большинстве случаев обнаруживались кистозные, атрофические либо кистозно-атрофические изменения на КТ мозга.

THE POLYMORPHISM OF CLINICAL AND PARACLINICAL CHANGES UNDER CRANIOCEREBRAL TRAUMA – A study of clinical and laboratory features of remote period of craniocerebral trauma was carried out. It was ascertained that among the polymorphism of the clinical manifestations of disease prevailed cephalgic, pyramidal, and atactic organic asthenic syndrome. In most cases cystic, cystic-atrophic or atrophic changes on CT scan of the brain were revealed.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, ведучі клінічні синдроми, дані параклінічних методів дослідження.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, ведущие клинические синдромы, данные параклинических методов исследования.

Key words: traumatic brain trauma, leading clinical syndromes, results of paraclinical methods of investigation.

ВСТУП Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією із найактуальніших проблем сучасної медицини, адже прискорення темпів життя, збільшення кількості автотранспорту, зростання виробництва, соціальні проблеми призводять до зростання частоти та тяжкості черепно-мозкових пошкоджень. Щорічно в Україні близько 200 тис. людей отримують ЧМТ різного ступеня тяжкості, близько 1 млн українців визнані інвалідами з приводу перенесеної травми голови. У зв'язку з такою широкою розповсюдженістю ЧМТ часто називають "тихою епідемією" [1]. Серед причин смерті у осіб молодше 45 років ЧМТ займають перше місце, випереджаючи серцево-судинну та онкопатологію [2].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Нами проаналізовано історію хвороби 60 пацієнтів, що перенесли ЧМТ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в неврологічних відділеннях ТОККПНЛ за період з січня по серпень 2008 року. Детально аналізували особливості анамнезу захворювання, ступінь неврологічного дефіциту, дані інструментальних методів обстеження та заключення суміжних спеціалістів.

Під спостереженням знаходилось 60 хворих, що перенесли ЧМТ віком від 18 до 73 років, а саме (рис. 1): від 18 до 30 років – 10 (16,7 %) пацієнтів, від 30 до 40 років – 22 (36,7 %), від 40 до 50 років – 15 (25 %), від 50 до 60 років – 12 (20 %), старше 60 років – 1 (1,6 %) хворий. Серед них було 13 (21,7 %) жінок та 47 (78,3 %) чоловіків. 48 (80 %) пацієнтів були визнані інвалідами II (17) та III (31) групи.

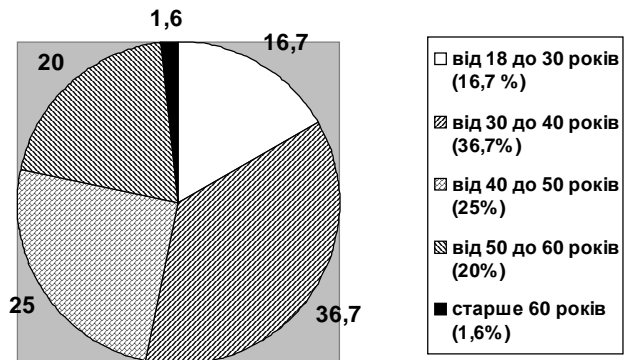


Рис. 1. Віковий розподіл хворих, що перенесли ЧМТ.

39 (65 %) хворих перенесли закриту ЧМТ, 21 (35 %) – відкриту, з них 9 (15 %) – проникаючу із пошкодженням твердої і павутинної мозкових оболонок. Струс головного мозку діагностовано у 9 (15 %) пацієнтів, забій головного мозку легкого ступеня – у 5 (8,3 %), середнього ступеня – у 8 (13,3 %), тяжкого ступеня – у 38 (63,3 %) хворих. Патоморфологічно переважали ураження лобно-потиличної (19 осіб) та лобно-скроневих (15 осіб) ділянок головного мозку.

Травматичний субарахноїдальний крововилив діагностовано у 13 (21,6 %) випадках, внутрішньомозкову гематому – у 3 (5 %), субдуральну гематому – у 10 (16,7 %), епідуральну – у 3 (5 %) хворих (табл. 1).

Таблиця 1. Структура черепно-мозкової травми

Характер травми	Абсолютна кількість хворих	%
Відкрита ЧМТ	21	35
Закрита ЧМТ	39	65
Струс головного мозку	9	15
Забій головного мозку:		
легкого ступеня	5	8,3
середнього ступеня	8	13,3
тяжкого ступеня	38	63,3
Субарахноїдальний крововилив	13	21,6
Внутрішньомозкова гематома	3	5
Субдуральна гематома	10	16,7
Епідуральна гематома	3	5

У 16 (26,7 %) пацієнтів катамнез захворювання складав від 1 до 3 років, у 16 (26,7 %) – від 3 до 6, у 14 (23,3 %) – від 6 до 10, більше 10 років з моменту отримання травми минуло у 14 (23,3 %) хворих. Відомості про оперативне лікування в анамнезі травми були наявні у 17 (28,3 %) випадках.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При ретельному вивченні неврологічного дефіциту у хворих із наслідками перенесеної ЧМТ виявлено, що у більшості випадків (49 осіб, 81,7 %) мав місце

стійкий цефалгічний синдром, майже у половини хворих (26 осіб, 43,3 %) відмічались вестибулярні прояви, зокрема запаморочення, хиткість при ході, інколи із нудотою та шумом у вухах (табл. 2).

Ураження пірамідної системи нами виявлено у 44 осіб (73,3 %), зокрема, ознаки рефлекторно-пірамідної недостатності діагностовано у 25 (41,7 %) хворих, центральний парез кінцівок легкого ступеня – у 10 (16,7 %), помірний – у 8 (13,1 %), глибокий – у 1 (1,6 %) пацієнта.

Таблиця 2. Ведучі неврологічні синдроми у хворих, які перенесли ЧМТ різної давності

Ведучий синдром	Хворі від 1 до 3 років	Хворі від 3 до 6 років	Хворі від 6 до 10 років	Хворі від 10 років і більше
Цефалгічний	16	13	13	7
Вестибулярний	9	7	5	5
Гіпертензійний	3	4	2	1
Атактичний	7	6	5	4
Судомний	3	2	1	3
Пірамідний	14	11	9	10
Екстрапірамідний	–	2	1	4
Ураження ЧМН	4	1	–	–
Синдром вегето-судинної дистонії	2	1	–	–

Ураження екстрапірамідної системи у вигляді аміостатичного синдрому різного ступеня вираженості відмічалось у 7 (11,7 %) хворих та проявлялось загальною скутістю, бідністю рухів, уповільненням мови, підвищенням тону м'язів за пластичним типом тощо.

Різні види атаксії виявлялися у 22 (36,7 %) пацієнтів, ведучим синдромом була атаксія. Так, у 9 (15 %) осіб було діагностовано мозочкову атаксію, у 11 (18,3 %) – вестибулярну і лише у 2 (3,3 %) хворих – кіркову.

Ураження черепно-мозкових нервів (ЧМН) відмічалось у 5 (8,3 %) обстежуваних та проявлялось симптомами порушення функцій переважно I, III, VII та VIII пар ЧМН. Розлади вищих кіркових функцій переважно у вигляді часткової моторної афазії відмічались у 4 (6,5 %) пацієнтів.

Судомний синдром, що проявлявся генералізованими епілептичними нападами різної частоти, виявлявся у 9 (15 %) хворих. Час появи судом коливався в межах від 1 до 4 років з моменту травми. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів із судомними нападами при КТ-обстеженні головного мозку виявлялися кістозні або кістозно-атрофічні зміни, що локалізувались у 5 (8,3 %) хворих в лобних ділянках, у 3 (5 %) – в тім'яно-скроневих, і у 1 (1,6 %) – в лобно-тім'яних.

У 10 (16,7 %) хворих в клінічній картині хвороби переважав лікворно-гіпертензійний синдром із головними болями, нудотою, позитивними оболонковими знаками та змінами на КТ мозку, які проявлялись в основному атрофічними змінами кори і лише у 2 (3,3 %) хворих виявлялись ознаки внутрішньої гідроцефалії.

Синдром вегето-судинної дисфункції виявлявся у 3 (5 %) осіб, що клінічно проявлялось коливаннями артеріального тиску, пульсу, акрогіпергідрозом, червоним дермографізмом, функціональним тремором повік та пальців витягнутих рук.

Ступінь когнітивних розладів за психодіагностичною шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) визначався у 43 (71,7 %) хворих. Зокрема, помірний ступінь когнітивних розладів діагностовано у 1 (1,6 %)

хворого, легкий – у 17 (28,3 %), у 15 (25 %) порушень не виявлено.

Усім хворим із відкритою ЧМТ в анамнезі було проведено рентгенографію кісток черепа. Виявлено діагностоване: лінійний перелом основи черепа у 2 (3,3 %) пацієнтів, лінійний перелом склепіння черепа – у 2 (3,3 %), перелом склепіння черепа з переходом на основу – у 3 (5 %), наявність дефекту кісток черепа – 9 (15 %) осіб.

При проведенні КТ мозку наявність кісти різної локалізації та розміру було виявлено у 8 (13,3 %) хворих, атрофічні зміни кори головного мозку – у 16 (26,7 %) пацієнтів, поєднання атрофії і кісти – у 13 (21,6 %) осіб, явища внутрішньої гідроцефалії – у 2 (3,3 %) обстежуваних.

За змінами ЕЕГ були виявлені ознаки судомної готовності головного мозку з високим порогом збудливості нейронів у 9 (15 %) хворих, ознаки дифузного подразнення головного мозку з акцентом на стовбурові структури – у 35 (58,3 %) пацієнтів, у 5 (8,3 %) випадках – ознаки подразнення медіобазальних структур, у 10 (16,7 %) – подразнення головного мозку без чіткого локального акценту.

При аналізі результатів УЗДГ судин головного мозку у переважної більшості досліджуваних хворих відмічали: ангіоспазм церебральних судин без порушення гемодинаміки – 18 (30 %) пацієнтів, ангіоспазм церебральних судин із зниженням кровоплину – 17 (28,3 %) осіб, ознаки гіпертонусу судин головного мозку – 1 (1,6 %) хворий, ангіоспазм із ознаками венозного застою – 4 (6,5 %) обстежуваних. У 20 (33,3 %) випадках будь-яких патологічних змін з боку церебральної гемодинаміки не виявлено.

При огляді офтальмологом у 13 (21,6 %) хворих виявлено зниження гостроти зору (6 пацієнтів – за рахунок міопії, 4 – астигматизму, 3 – амбліопії); у 1 (1,6 %) хворого – гетеронімну нижньо-носову квадрантопсію; у 33 (55 %) обстежуваних на очному дні відмічались ознаки ангіопатії.

Ознаки післятравматичної сенсоневральної приглуховатості діагностовано у 11 (18,3 %) пацієнтів, повна глухота – у 4 (6,5 %) осіб.

При огляді психіатром у 54 (90 %) хворих були діагностовані різні варіанти розладів (рис. 2). Зокрема, у 19 (31,7 %) пацієнтів відмічався органічний астенічний розлад, у 12 (20 %) – легкий когнітивний синдром, у 13 (21,7 %) – органічний розлад особистості, у 5 (8,4 %) – органічний емоційно-лабільний синдром, у 3 (5 %) – посткомоційний синдром, у 1 (1,6 %) – психоорганічний синдром і у 1 (1,6 %) – ознаки соматоформної вегетативної дисфункції.

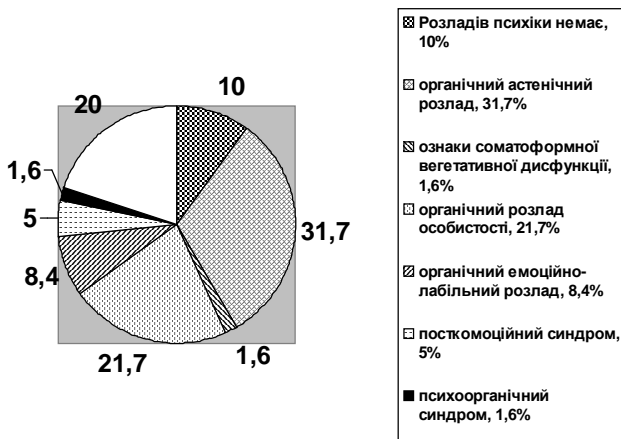


Рис. 2. Ведучі психопатологічні синдроми у хворих, що перенесли ЧМТ.

Слід зазначити, що стійка втрата працездатності була визначена у 70 % обстежуваних хворих із наслідками перенесеної ЧМТ в анамнезі.

ВИСНОВКИ 1. За нашими даними, до клінічних особливостей черепно-мозкових травм можна віднести наступне: молодий, працездатний вік хворих, переважання чоловічої статі (близько 3:1); у структурі церебрального травматизму переважали закриті ЧМТ із забоем головного мозку різного ступеня тяжкості, що в третини випадків супроводжувались геморагічними ускладненнями у вигляді субарахноїдального крововиливу, суб-, епідуальної чи внутрішньомозкової гематоми.

2. Серед ведучих неврологічних синдромів переважали пірамідний та атактичний, у більшості хворих відмічається стійкий цефалгічний синдром, як прояв порушення ліквородинаміки синдрому ВСД.

3. У більшості хворих виявлені зміни на КТ мозку у вигляді кістозних, атрофічних або кістозно-атрофічних змін. У половини випадків наявність кісти головного мозку клінічно проявлялась генералізованими судомними нападами.

4. Розлади психіки у більшості епізодів проявлялись у вигляді органічного астенічного синдрому, легкого когнітивного розладу та органічного розладу особистості.

5. Враховуючи поліморфізм клініко-параклінічних змін, додаткового аналізу потребують дані клінічних, нейровізуальних та електрофізіологічних параметрів залежно від характеру ЧМТ, її давності та віку пацієнтів у момент травми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Трещинская Л.И., Холодняк И.В. Черепно-мозговая травма с позиций анестезиолога / Здоров'я України. – 2005. – №1.
2. <http://www.neurotrauma>.

Отримано 15.07.10

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ – Досліджено клінічні особливості негоспітальних пневмоній (НП) у дітей раннього віку, жителів міста Суми. Хворі переважно перебували на штучному вигодовуванні з перших днів життя. Захворюваність зростала у зимовий період. За допомогою у медичні заклади батьки цих дітей звертались у середньому на 3-5 добу з моменту маніфестації захворювання. За об'ємом ураження привалювало одностороннє, частіше нижньочасткове ураження легень. Урахування клініцистами наведених даних може сприяти своєчасній діагностиці, запобіганню негативних наслідків та зниженню дитячої смертності від негоспітальних пневмоній.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ – Исследованы клинические особенности внегоспитальных пневмоний (ВП) у детей раннего возраста, жителей города Сумы. Больные преимущественно находились на искусственном вскармливании с первых дней жизни. Заболеваемость возросла в зимний период. За помощью в медицинские учреждения родители данных детей обращались в среднем на 3-5 сутки с момента манифестации заболевания. По объему поражения превалировало одностороннее, чаще нижнедолевое поражение легких. Учет клиницистами приведенных данных может способствовать своевременной диагностике, предотвращению негативных последствий и снижению детской смертности от внегоспитальных пневмоний.

THE CLINICAL FEATURES OF UNHOSPITAL PNEUMONIA IN CHILDREN OF EARLY AGE AT PRESENT STAGE NOWADAYS – The clinical features of unhospital pneumonia (UP) in young children living in Sumy region are investigated in the article. The patients were mainly artificially fed from the first days of life. Disease incidence of the illness increased in the winter. The parents of those ill children advised the doctors in 3-5 days after the illness had manifested itself. By the volume, unilateral lesion and lower proportion of lung lesion prevailed. Taking into consideration by clinicians the above facts may promote in-time diagnosis, prevention of adverse effects and reducing child mortality from unhospital pneumonia.

Ключові слова: діти раннього віку, негоспітальна пневмонія.

Ключевые слова: дети раннего возраста, негоспитальная пневмония.

Key words: children of early ages, unhospital pneumonia.

ВСТУП Патологія органів дихання продовжує займати провідне місце у структурі захворюваності дорослого і дитячого населення. Найбільш серйозним захворюванням респіраторної системи є негоспітальна пневмонія у дітей раннього віку, одна із найактуальніших проблем педіатрії з огляду на значну поширеність та тяжкість перебігу захворювання.

Варто відмітити, що і на сьогодні летальність від пневмонії продовжує залишатися на доволі високому рівні. Дитяча смертність від цієї патології займає третє місце в Україні та Росії. За даними UNICEF (2006), від пневмонії щороку помирає 2 млн дітей у віці до 5 років. Серед причин смерті дітей раннього віку, котрі померли вдома, хвороби органів дихання займають

четверте місце після травм, синдрому раптової смерті новонароджених та вроджених аномалій розвитку.

Клінічні прояви пневмонії значно варіюють залежно від віку дитини, виду збудника та стану імунної системи хворого. Тому дуже важливим є питання вивчення клінічних особливостей негоспітальних пневмоній та чинників ризику їх несприятливого перебігу у дітей раннього віку, своєчасна та правильна постановка діагнозу, адекватне призначення лікування, що зменшить кількість ускладнень та смертність від даної патології.

Метою нашої роботи стало вивчення особливостей клінічного перебігу НП на догоспітальному етапі у дітей від одного місяця до трьох років життя.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для з'ясування поставлених завдань було проведено детальний збір анамнезу та об'єктивні дослідження 138 дітей, віком від 1-го місяця до 3-х років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні №1 та відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (АІТ) Комунальної установи "Сумська міська дитяча клінічна лікарня" (КУ "СМДКЛ") з приводу негоспітальної пневмонії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної системи "Microsoft Excel", адаптованої для медико-біологічних досліджень шляхом обчислення середнього арифметичного значення та його похибки ($M \pm m$), критерію Стьюдента (t), рівня значимості (p). При $t = 1,96$, $p < 0,05$ – різницю між показниками вважали значущою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У результаті проведених досліджень було встановлено, що 104 (75,4 \pm 3,68)% із обстежених дітей проживали у місті та 34 (24,6 \pm 3,68)% були мешканцями сіл. Хлопчиків було 83 (60,1 \pm 4,18)%, що достовірно більше, ніж дівчаток – 55 (39,9 \pm 4,18)% ($p < 0,001$). Середній вік пацієнтів складав (15,7 \pm 0,95) місяців.

Було також встановлено, що захворюваність дітей раннього віку на НП достовірно збільшувалась у зимовий період порівняно з іншими порами року (46,4 \pm 4,26)%, $p < 0,001$).

При аналізі преморбідного фону було встановлено, що у (26,8 \pm 3,78)% матерів вагітність перебігала на тлі загрози переривання, у (13,0 \pm 2,88)% – дефіцитної анемії, у (20,3 \pm 3,44)% – вона ускладнилась токсікозом 1-ї половини, у (10,1 \pm 2,58)% – токсікозом 2-ї половини вагітності. (17,4 \pm 3,24)% жінок народили шляхом кесаревого розтину. У (49,3 \pm 4,27)% матерів вагітність перебігала без ускладнень.

Серед усіх спостережуваних 16 (11,6 \pm 2,74)% дітей народились недоношеними, (10,1 \pm 2,58)% дітей – в асфіксії. Середня маса тіла хворих на пневмонію дітей при народженні складала (3316,94 \pm 44,823) г.

При аналізі вигодовування даних дітей у перші 6 місяців життя встановили, що серед всіх вікових груп,

які захворіли на НП, майже 3/4 (73,2±3,78)% знаходились на штучному вигодовуванні. До того ж, (29,0±3,88)% хворих отримували суміші з народження.

Лікарями швидкої допомоги, дільничними педіатрами, сімейними лікарями з попереднім діагнозом негоспітальної пневмонії до стаціонару було направлено (45,7±4,26)% дітей, з діагнозом бронхіту – (32,6±4,01)% хворих, з діагнозом ГРЗ/ГРВІ – (21,7±3,52)% дітей.

Найчастіше у дітей з НП зустрічалась дефіцитна анемія, гіперплазія тимуса та серцева патологія.

У початковому періоді хвороби (перші 1-2 дні) до стаціонару госпіталізували 20 (14,5±3,01)% хворих дітей раннього віку, у розпал захворювання – на 3-5 добу прийнято більшість – 74 ((53,6±4,26)%, $p < 0,001$) дитини, на 6-9 день від появи перших симптомів хвороби – 20 пацієнтів (14,5±3,01)%, 13 (9,4±2,50)% дітей були госпіталізовані на 10-14 добу та 11 (8,0±2,31)% після 14 дня хвороби. Причиною пізнього звернення до медичних закладів було самостійне лікуванням або лікуванням з приводу ГРВІ в амбулаторних умовах.

При аналізі чинників, які призвели до розвитку пневмонії, було встановлено, що матері 43 дітей (31,2±3,96)% відмічали те, що захворюванню передувало переохолодження, а у 55 дітей (39,9±4,18)% пневмонія з'явилась на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції. В інших пацієнтів не вдалося ідентифікувати причину захворювання.

У 83 хворих (60,1±4,18)% відмічали в анамнезі пасивне куріння, причому у (44,6±5,49)% дітей курили обоє батьків, у (33,7±5,22)% – тільки батько, а у (10,8±3,43)% – тільки мати.

При детальному аналізі анамнезу життя дітей раннього віку було встановлено, що майже третина пацієнтів (29,7±3,9)% до сьогодні вже хворіли на НП (18 (13,0±2,88)% дітей) або бронхіт (23 дитини (16,7±3,18)%). В той же час, 6 пацієнтів (4,35±1,74)% захворіли на пневмонію втретє. У 40 (29,0±3,88)% з обстежених дітей в анамнезі були ГРЗ/ГРВІ, причому повторні випадки захворювань зустрічались у 34 (24,6±3,68)% із них.

Діагноз негоспітальної пневмонії було верифіковано на підставі аналізу анамнезу захворювання, скарг, даних об'єктивного обстеження. Основними критеріями були: гострий початок захворювання з лихоманкою, кашель, скорочення перкуторного звуку і поява аускультативних ознак над ураженою ділянкою легені – послабленого дихання, дрібноміхурцевих хрипів, крепітації.

З лабораторних даних враховували наявність лейкоцитозу або (рідше) лейкопенії з нейтрофільним зрушенням, прискорення ШОЕ, а при рентгенологічному дослідженні – інфільтрат у легенях, що раніше не визначався.

При госпіталізації загальний стан 118 (85,5±3,01)% дітей був середньотяжким та тяжким й не потребував реанімаційних заходів і вони були направлені до інфекційного відділення №1. З іншого боку, (69,0±8,74)% пацієнтів раннього віку в зв'язку з розвитком ускладнень НП були госпіталізовані до відділення АІТ.

При ускладнених формах негоспітальних пневмоній найчастіше зустрічалися наступні клінічні синдроми: гострої дихальної недостатності – у 29

(21,0±3,48)% дітей, інтестинальний – у 20 (14,5±3,01)% пацієнтів, серцево-судинний у 11 (7,97±2,31)% хворих та нейротоксичний – у 10 (7,25±2,21)% дітей. Причому на висоті захворювання у більшості дітей спостерігались прояви 2-3 синдромів одночасно.

Клінічна картина негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку при госпіталізації характеризувалась наступними симптомами: гіпертермія – (68,8±3,96)%, нежить – (62,3±4,14)%, вологий кашель, який зустрічався частіше, ніж сухий ((65,9±4,05)% та (29,0±3,88)%, $p < 0,001$), а у (9,42±2,5)% дітей – блювання, задишка (27,5±3,82)%, в'ялість, слабкість (20,3 ±3,44)%, зниження апетиту (17,4±3,24)% та ціаноз (14,5±3,01)%.

При огляді звертала на себе увагу блідість шкірних покривів – у (85,5±3,01)% дітей, персорбітальні тіні – у 1/3 хворих. У 45 дітей (32,6±4,01)% відмічався нормальний колір слизових оболонок, у 93 хворих (67,4±4,01)% – помірна їх гіперемія.

При об'єктивному дослідженні над легенями відмічали локальні фізикальні зміни: ділянки скорочення легеневого звуку чергувалися з ділянками коробкоподібного відтінку звуку, у тому числі в 83 дітей (60,1±4,18)% визначалося скорочення перкуторного звуку під кутом (кутами) лопатки, у 12 дітей (8,7±2,41)% скорочення перкуторного звуку виявлено в аксиллярній ділянці, у інших дітей не було виявлено при перкусії жодних патологічних змін. Аускультативно в легенях у всіх дітей вислуховували жорстке дихання над усією поверхнею легень, при цьому ослаблене під кутом (кутами) лопатки, або в аксиллярній ділянці у 72 дітей (52,2±4,27)%, дихання з бронхіальним відтінком в місці скорочення перкуторного звуку у 4 дітей (2,9±1,43)%. Аускультативно локально визначались вологі дрібнопухирчасті хрипи та крепітація у 24 дітей (17,4±3,24)%; у 63 хворих (45,7±4,26)% визначали локальне поєднання вологих дрібнопухирчастих хрипів та сухих розсіяних хрипів з обох сторін. У майже третини хворих дітей були відсутні типові фізикальні ознаки пневмонії.

З боку серцево-судинної системи виявлено наступні зміни: прискорення серцевих тонів в середньому на 15-20 за одну хвилину на тлі підвищеної температури тіла виявлено у 83 дітей (60,1±4,18)%, функціональний систолічний шум у ІV - V міжребер'ї біля лівого краю груднини – у 8 дітей (5,8±2,00)%.

З боку шлунково-кишкового тракту отримано наступні дані: у 16 дітей (11,6±2,74)% було виявлено диспепсичний синдром у вигляді частих зригувань, здуття живота, метеоризму, рідкого випорожнення; у 4 дітей (2,9±1,43)% був наявний больовий синдром.

У загальному аналізі крові в більшості випадків відмічали лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, прискорення ШОЕ. У 27,7% дітей дані клінічного аналізу крові відповідали віковій нормі даних дітей.

При рентгенологічному обстеженні у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, вогнищеві ураження легень відмічали у 23 (16,7±3,18)% дітей, вогнищево-зливні – у 106 (76,8±3,61)% ($p < 0,001$), сегментарні та полісегментарні – у 7 (5,07±1,87)%, інтерстиціальні – у 2 (1,45±1,02)%. Значну кількість вогнищево-зливних форм можна пояснити незавершеним розвитком та диференціацією легеневої тканини у дітей до 3-х років.

Патологічний процес у дітей всіх вікових груп достовірно частіше ($p < 0,001$) локалізувався у правій легені – у 84 ($60,9 \pm 4,17$)% хворих, ніж у лівій – у 42 ($30,4 \pm 3,93$)% дитини. Двобічні ураження легень зустрічались у 12 ($8,7 \pm 2,41$)% дітей, що достовірно менше, ніж у лівій та правій легенях ($p < 0,001$). Нижня частка легень, незалежно від віку дітей уражалась частіше ($68,0 \pm 3,82$)%, ніж верхня ($22,7 \pm 3,48$)% та середня ($9,33 \pm 2,38$)% ($p < 0,001$).

Стационарне лікування дітей з НП проводили із урахуванням тяжкості стану і наявності ускладнень згідно з рекомендаціями протокольного лікування негоспітальних пневмоній, затвердженого МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р.

Базисним лікуванням усіх хворих була антибактеріальна терапія. Найчастіше застосовували антибіотики цефалоспоринового ряду (цефазолін, цефотаксим, цефтріаксон, цефодокс, цефутил, цефікс), а також напівсинтетичні пеніциліни (ампіокс, ампіцилін, амоксицилін, аугментин, амоксиклав), макроліди (сумамед, макропен, рулід), лінкосаміди (лінкоміцин).

У зв'язку з посиленням слизоутворенням у бронхах і розвитком обструкції дихальних шляхів та появою кашлю при ураженні дихальних шляхів, всім хворим призначали санаційну терапію, яка включала муколітичні, відхаркувальні, бронхолітичні засоби.

При тяжких та ускладнених формах НП тривалість лікування у відділенні АІТ складала у дітей першого року життя ($5,2 \pm 0,15$) днів ($p < 0,001$), що достовірно вище за аналогічний показник у дітей від 1 до 2 років ($2,3 \pm 0,48$) дні та в дітей у віці від 2 до 3 років – ($1,6 \pm 0,11$) дні.

Середній ліжко-день у стаціонарі не залежав від віку хворих та дорівнював ($12,7 \pm 0,38$) днів.

ВИСНОВКИ 1. Чинниками ризику розвитку пневмоній у дітей раннього віку є вказівки в анамнезі на патологічний перебіг вагітності у матерів, пасивне куріння, штучне вигодовування, переважно з перших днів після народження, наявність фонової патології, особливо, дефіцитної анемії, пізні звернення за медичною допомогою у лікувальні установи.

2. Клінічна картина негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку при госпіталізації стаціонару характеризувалась гіпертермією, вологим чи сухим кашлем, нежитем, задишкою, в'ялістю та слабкістю, зниженням апетиту. При об'єктивному обстеженні спостерігалась блідість шкірних покривів, акроціаноз. Перкуторно ділянки скорочення легеневого звуку чергувалися з ділянками коробкового відтінку звуку. Аускультативно у всіх дітей вислуховували жорстке дихання над усією поверхнею легень, послаблене під

кутом лопатки, або в аксиллярній ділянці, рідше дихання з бронхіальним відтінком у місці скорочення перкуторного звуку. Крім того, локально визначали вологі дрібнопухирчасті хрипи та крепітацію чи локальне поєднання вологих дрібнопухирчастих хрипів із сухими розсіяними хрипами з обох боків. У третини дітей були відсутні типові аускультативні та перкуторні ознаки пневмонії. Патологічний процес у дітей всіх вікових груп достовірно частіше локалізувався у нижній частці правої легені.

3. У загальному аналізі крові в більшості випадків відмічали лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, прискорення ШОЕ. Майже у 30 % хворих дані клінічного аналізу крові відповідали віковій нормі даних дітей. При рентгенологічному обстеженні хворих найчастіше відмічались вогнищево-зливні ураження легень ($76,8 \pm 3,61$)%.

4. Антибактеріальна терапія негоспітальних пневмоній включала призначення переважно препаратів цефалоспоринового ряду II та III поколінь.

5. Урахування клініцистами наведених даних може сприяти своєчасній діагностиці, запобіганню негативних наслідків та зниженню дитячої смертності від негоспітальних пневмоній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Георгиянц М.А., Корсунов В.А., Пороша Н.С. Проблемы диагностики, лечебной тактики и рациональной антибиотикотерапии внебольничных пневмоний тяжелой степени у детей // Клиническая антибиотикотерапия. – 2005. – № 6 (38). – С. 5-8.
2. Заплатников А.Л., Иванов В.А., Леписева И.В. Внебольничные пневмонии в амбулаторной практике врача-педиатра // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, № 17. – С. 1179-1187.
3. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – №3. – С. 9-16.
4. Никитина Н.А., Бабий И.Л. Актуальные вопросы заболеваний органов дыхания у детей и тактика антибактериальной терапии // Современная педиатрия. – 2005. – № 4 (9). – С. 51-53.
5. Новиков Ю.К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14, №7. – С. 537-543.
6. Пневмония у детей Педиатрия / Под ред. А.А. Баранова. – Москва: Издательская группа "ГОТАР - Медиа", 2005. – 25 с.
7. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Таталаев А.Г., Корнюшин М.А. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей // Педиатрия. – 2005. – №4. – С. 87-94.
8. Prober C.G. Pneumonia. In: Textbook of Pediatrics. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia – Tokyo, 2000. – P. 761-764; 992-993.

Отримано 01.06.10

УДК 616.24-033:611-018.5-079.4

© М.М. Савула, Н.М. Лопушанська, О.О. Прохоренко

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГЕНЕВИХ ДИСЕМІНАЦІЯХ

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГЕНЕВИХ ДИСЕМІНАЦІЯХ – 3 метою вивчення особливостей диференційної діагностики серед 83 хворих із синдромом легеневої дисемінації відібрано 74 з найчастішими захворюваннями: туберкульоз легень – 18, саркоїдоз II стадії – 18, інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ) – 25, карциноматоз – 8, хронічні запальні процеси на тлі ХОЗЛ – 5. Встановлено, що етіологічна діагностика природи дисемінованих процесів у легенях можлива лише після детального аналізу анамнезу, результатів клінічних, лабораторних, інструментальних, функціональних і рентгенологічних досліджень. Ознаки дихальної недостатності, пневмофіброз, бульозні утвори в легенях свідчать про пізню діагностику інтерстиціальних захворювань легень. Свочасне застосування комп'ютерної томографії і, за необхідності, біопсійних методів, сприяло б більш ранньому розпізнаванню цих процесів. У зв'язку з поліетіологічністю легеневої дисемінації, їх диференційна діагностика все частіше стає мультидисциплінарною проблемою.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГОЧНЫХ ДИССЕМИНАЦИЯХ – С целью выяснения особенностей дифференциальной диагностики среди 83 больных с синдромом легочной диссеминации отобраны 74 с наиболее частыми заболеваниями: туберкулез легких – 18, саркоидоз II стадии – 18, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – 25, карциноматоз – 8, хронические воспалительные процессы на фоне ХОЗЛ – 5. Установлено, что этиологический диагноз природы диссеминированных процессов в легких возможен лишь после детального анализа анамнеза, результатов клинических, лабораторных, инструментальных, функциональных и рентгенологических исследований. Признаки дыхательной недостаточности, пневмофиброз, буллезные образования в легких свидетельствуют о поздней диагностике интерстициальных заболеваний легких. Своевременное применение компьютерной томографии и, при необходимости, биопсийных методов, может способствовать более раннему распознаванию этих процессов. В связи с полиэтиологичностью легочных диссеминаций, их дифференциальная диагностика все чаще становится мультидисциплинарной проблемой.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF LUNG DISSEMINATIONS – With the purpose to determine the peculiarities of differential diagnostics process, (there were chosen 74 patients with syndrome of lung dissemination from 83 available. There were the following patient distribution: lung tuberculosis – 18, sarcoidosis (stage II) – 18, interstitial lung disease – 25, cancer dissemination – 8, chronic inflammation associated with COPD – 5) was established that etiology of dissemination diagnostics is possible only after detailed analysis of anamnesis, results of clinical, laboratory, instrumental, functional and X-ray tests. The signs of respiratory failure, lung fibrosis, lung cysts are the evidence of late established diagnosis of interstitial lung disease. Performed timely CT-scan and biopsy are useful for more early diagnostics. Because of lung dissemination very different etiology, the differential diagnostics became multidisciplinary problem.

Ключові слова: синдром легеневої дисемінації, діагностика.

Ключевые слова: синдром легочной диссеминации, диагностика.

Key words: syndrome of lung dissemination, diagnostics.

ВСТУП До рентгенологічного синдрому легеневої дисемінації відносять гетерогенну групу захворю-

вань, яка охоплює близько 200 нозологій [2]. Вони становлять 20 % від всіх захворювань легень, половина з них – нечіткої етіології. Тривають дискусії щодо класифікації і термінології цих захворювань ще до цього часу [1, 5]. Підкреслено труднощі діагностики, зумовлені схожістю клінічних симптомів, близькістю результатів більшості стандартних методів дослідження. Це, зокрема, стосується інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ), при яких діагностичні помилки після первинного обстеження сягають 75 % [4, 6]. Визнано високу інформативність комп'ютерної томографії (КТ), біопсійні методи мають велике значення на початкових стадіях захворювання, яке знижується на завершальному етапі [3, 5].

Метою роботи стало порівняння результатів клініко-лабораторних, інструментальних і рентгенологічних досліджень у хворих із легеневиими дисемінаціями різної природи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Спостерігали 83 хворих (41 чоловік і 42 жінки віком від 23 до 72 років), у яких після стандартного обстеження (мікроскопічні пошуки кислотостійких бактерій, цитологічне дослідження харкотиння) не отримано етіологічного підтвердження діагнозу. У 9 пацієнтів певні захворювання (тромбоемболія віток легеневої артерії, негоспітальна пневмонія, залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу, застійні явища в легенях) встановлено лише в поодиноких випадках (у 1-2 чол.), тому вони не включені в подальший аналіз. Серед інших 74 хворих виділено 5 груп із захворюваннями: дисемінований туберкульоз легень – 18, саркоїдоз II стадії – 18, карциноматоз – 8, хронічні запальні процеси на тлі ХОЗЛ – 5 та ІЗЛ – 25. Останню групу склали хворі з діагнозом ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту і неспецифічної інтерстиціальної пневмонії – 18, ІЗЛ, що розвинулося на ґрунті гіперсенситивного пневмоніту (ГП) – 2, або системного захворювання сполучної тканини (СЗСТ) – 3, гістіоцитозу Х – 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналізуючи названі 5 груп пацієнтів, можна відмітити, що серед хворих на туберкульоз була однакова кількість чоловіків і жінок, при карциноматозі і саркоїдозі II стадії переважали чоловіки, при ІЗЛ – жінки. Серед хворих на туберкульоз і карциноматоз половина осіб були віком понад 60 років, при саркоїдозі і ХОЗЛ переважали хворі віком від 40 до 59 років, при ІЗЛ однаково часто (по 40 %) – від 20 до 39 і від 40 до 59 років. Результати обстежень наведено в таблицях 1, 2, 3.

Зміни в загальному аналізі крові при всіх захворюваннях були виражені не різко. Найменше відхилень від норми (табл. 1) констатовано при саркоїдозі. Прискорена ШОЕ найчастіше встановлена при туберкульозі (в поєднанні з лімфопенією), ХОЗЛ і карциноматозі, при якому у половини пацієнтів виявлені й інші зміни гемограми. Серед хворих на ІЗЛ найчастіше був лейкоцитоз (39,1%), дещо рідше висока ШОЕ (30,4 %).

Таблиця 1. Найчастіші зміни в загальному аналізі крові

№ з/п	Хвороби	Кількість хворих	Лейкоцитоз	Лімфопенія	Прискорена ШОЕ
1	Туберкульоз	16	7 (43,7 %)	8 (50 %)	10 (62,5 %)
2	Саркоїдоз	16	3 (18,7 %)	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)
3	Карциноматоз	6	3 (50 %)	3 (50 %)	3 (50 %)
4	ХОЗЛ	5	1 (20 %)	1 (20 %)	3 (60 %)
5	Інтерстиціальні хвороби легень	23	9 (39,1 %)	5 (21,7 %)	7 (30,4 %)

Таблиця 2. Рентгенологічна характеристика процесу

№ з/п	Захворювання	Кількість хворих	Розмір вогнищ				Переважаюча локалізація (відділи легень)			Смуго-сті тіні	Порожнини		Збільшені лімфатичні вузли	Симптом "матового скла"
			малі	середні	великі	поліморфні	верхні і середні	нижні	тотально		розпад легентканини	тонкостінні були		
1	Туберкульоз	18	9 (50 %)	2 (11,1 %)	0	7 (38,8 %)	9 (50 %)	0	9 (50 %)	6 (33,3 %)	8 (44,4 %)	3 (16,6 %)	4 (22,2 %)	0
2	Саркоїдоз	18	5 (27,7 %)	4 (22,2 %)	2 (11,1 %)	7 (38,8 %)	5 (27,7 %)	6 (33,3 %)	7 (38,8 %)	6 (33,3 %)	0	1 (5,5 %)	15 (83,3 %)	2 (11,1 %)
3	Карциноматоз	8	6 (75 %)	0	0	2 (25 %)	1 (12,5 %)	2 (25 %)	5 (62,5 %)	2 (25 %)	0	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)	0
4	ХОЗЛ	5	3 (60 %)	0	0	2 (40 %)	3 (60 %)	0	2 (40 %)	5 (100 %)	0	2 (40 %)	1 (20 %)	0
5	Інтерстиціальні хвороби	25	16 (64 %)	1 (4 %)	0	8 (32 %)	3 (12 %)	10 (40 %)	12 (48 %)	24 (96 %)	0	17 (68 %)	8 (32 %)	8 (32 %)

Таблиця 3. Проба Манту

№ з/п	Хвороби	Кількість хворих	Розмір папули (мм)		
			до 5	5-15	Більше 15
1	Туберкульоз	17	8 (47 %)	8 (47 %)	1 (6 %)
2	Саркоїдоз	17	13 (76,4 %)	3 (17,6 %)	1 (5,9 %)
3	Карциноматоз	6	1 (16,6 %)	5 (83,3 %)	0
4	ХОЗЛ	5	3 (60 %)	2 (40 %)	0
5	Інтерстиціальні хвороби легень	19	6 (31,5 %)	11 (57,9 %)	2 (10,5 %)

Великого значення при встановленні діагнозу надають рентгенологічному обстеженню (табл. 2). Всупереч традиційним уявленням, що дисемінація у верхньо-середніх відділах легень і поліморфізм вогнищ характерні для туберкульозу, видно, що ці ознаки (як і малі вогнища з тотальним їх розповсюдженням) можливі при всіх перелічених захворюваннях. Тому при встановленні діагнозу туберкульозу враховували також явища інтоксикації, наявність розпаду легеневої тканини (44,4 %), одночасне ураження мозкових оболонок (2 хворих), появу росту мікобактерій при культуральному дослідженні.

Задовільний загальний стан, помітне збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ) – 83,3 %, негативна або сумнівна реакція на туберкулін – 76,4 % були зазвичай ознаками саркоїдозу.

Невелике збільшення ВГЛВ, виявлене за допомогою КТ, було також при інших захворюваннях. При карциноматозі це розглядали як ознаки метастазування. Для підтвердження цього діагнозу проводили цитологічне дослідження харкотиння, бронхоскопію, пошуки первинної пухлини в інших органах.

Деяке збільшення ВГЛВ (у 2 з елементами звапнення) виявили також у 8 осіб із ІЗЛ. Це були хворі, у яких ІЗЛ розвинулося на ґрунті ревматоїдного поліарт-

риту, ГП, особи, які в минулому перенесли туберкульоз. Однак при встановленні діагнозу ІЗЛ враховували також ознаки смугастого або комірчастого пневмосклерозу, наявність бульозних змін переважно в нижніх відділах легень (68 % хворих), картину "стільникової" легень, симптом "матового скла" (32 %). При гістіоцитозі Х мали значення співіснуючий нецукровий діабет, виражена себорей, рецидивний пневмоторакс. Хворі цієї групи скаржилися на наростаючу задишку, об'єктивно – "целофанові хрипи", у частини – деформація фаланг у вигляді "барабаних паличок", переважно рестриктивний тип дихальної недостатності, попереднє неефективне лікування антибіотиками або протитуберкульозними препаратами. Тривалий кашель, лікування в минулому з приводу "бронхіту", зловживання курінням, ознаки бронхообструкції, емфіземи, певне поліпшення стану на тлі застосування бронхолітиків і антибіотиків були більше властиві для запальних процесів на тлі ХОЗЛ. У 2 хворих на ХОЗЛ виявлені одиничні тонкостінні були. Слід відмітити, що бульозні утвори в окремих випадках встановлені також у пацієнтів інших груп (табл. 2), особливо старшого віку.

Фіброbronхоскопія дозволила підтвердити діагноз активного туберкульозу легень у 2 хворих, у яких виявлено свіжий туберкульоз бронха. В той же час

післятуберкульозні зміни в бронхіальному дереві встановлені у 2 пацієнтів з ІЗЛ і по одному – при саркоїдозі та ХОЗЛ. Деформації бронхів (при саркоїдозі в 3 випадках розширення шпор) константовано у третини, запальний процес різного ступеня – у половини хворих всіх груп.

Результати проби Манту (табл. 3) не завжди були інформативними. Всупереч традиційним уявленням про згасання чутливості до туберкуліну при злоякісних процесах, проба Манту була позитивною у 5 із 6 хворих на карциноматоз. Негативні або сумнівні реакції на туберкулін найчастіше констатовані при саркоїдозі (76,4 %), але також у 8 (47 %) із 17 пацієнтів з дисемінованим туберкульозом легень. Тому в сучасних умовах результати цієї проби можуть мати лише допоміжне значення.

Вагому інформацію отримано при КТ. Лише за її допомогою у 21 (25,3 %) хворого із 83 вдалося виявити збільшені ВГЛВ, а у 12 (14,4 %) виключити їх збільшення. У 21 (25,3 %) пацієнта виявлено тонкостінні бульозні утвори, у 6 (7,3 %) – дрібні деструкції легеневої тканини, у 10 (12 %) – симптом “матового скла”, що істотно допомогло встановити клінічний діагноз. КТ з внутрішньовенним контрастуванням (2) не внесла додаткової корисної для діагностики інформації. Суперечливими були також висновки патогістологів на підставі вивчення матеріалу, отриманого при пункційній (2) і хірургічній (1) біопсії легень.

Отже, діагностика природи дисемінованих процесів можлива лише на підставі комплексного обстеження і співставлення його результатів з клінічною картиною захворювання.

ВИСНОВКИ 1. Встановлення природи захворювання у осіб з синдромом легеневої дисемінації можли-

ве після детального аналізу анамнезу, результатів клінічних, лабораторних, інструментальних, функціональних і рентгенологічних досліджень, в т. ч. КТ.

2. Про пізню діагностику ІЗЛ свідчить наявність у всіх хворих цієї групи ознак дихальної недостатності, вираженого пневмофіброзу, а у 68 % із них також бульозних утворів в легенях. Своєчасне застосування КТ і, за необхідності, біопсійних методів, сприяло б більш ранньому і точному діагностуванню цих процесів.

3. У зв'язку з поліетіологічністю дисемінованих процесів в легенях, їх диференційна діагностика все частіше стає мультидисциплінарною проблемою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веллс А.У., Хирани Н. Интерстициальные заболевания легких: клинические рекомендации Британского торакального общества совместно с Торакальным обществом Австралии и Новой Зеландии и Ирландским торакальным обществом. Часть 1 и часть 11 // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 11-57. и № 5. – С. 9-63.
2. Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н.В. Лутова. – М: Медицина, 1984. – 224 с.
3. Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: класифікація, діагностика, лікування (проект національної угоди) // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 38-46.
4. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. – http://old.consilium-medicum.com/.../05_06/3_stml.
5. Dempsey O.J. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis – past, present and future // Respiratory medicine. – 2006. – Vol. 100. – P. 1871-1885.
6. Flaherty K.R., King T.E.Ir., Raghu G. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? // Am. J. Resp. Crit.Care.Med. – 2004. – 170. – P. 904-910.

Отримано 14.05.10

© С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк, Ю.М. Лесюк
Буковинський державний медичний університет

ПЕРЕБІГ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ ПРИ АНТИРЕТРОВІРУСНІЙ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

ПЕРЕБІГ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ ПРИ АНТИРЕТРОВІРУСНІЙ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ – Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються криоглобуліни (КГ), більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним. Однак з розвитком синдрому виснаження на тлі ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується значно рідше – тільки в одиничних хворих. Стандартна антиретровірусна терапія (АРТ) першого ряду й, особливо, її поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту “Дипіридамолу” дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом криопреципітації. У хворих на СНІД з криоглобулінемією (КГЕ) 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів і дипіридамола не ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

ТЕЧЕНИЕ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ – Установлено, что при I клинической стадии ВИЧ-инфекции почти у половины пациентов обнаруживаются криоглобулины, большая часть из которых являются моно- и поликлоновыми (2-й тип). С прогрессированием ВИЧ-инфекции феномен криопреципитации становится более характерным. Однако с развитием синдрома истощения на фоне ВИЧ-инфекции (IV клиническая стадия) криоглобулинемическая криопатия диагностируется значительно реже – только у единичных больных. Стандартная антиретровирусная терапия (АРТ) первого ряда и, особенно, ее сочетание с дополнительным применением антиагреганта “Дипиридамола” дает возможность несколько уменьшить процент больных с феноменом криопреципитации. У больных СПИДом с криоглобулинемией (КГЕ) 3-го типа применение антиретровирусных препаратов и дипиридамола не эффективно и сопровождается частым присоединением СПИД-ассоциированных инфекций.

CRYOGLOBULINAEMIA MOTION IN CASE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY OF HIV-INFECTION – It is set that at the 1st clinical stage of HIV-infection almost cryoglobulins appear in the halves of patients, greater part from which is mono- and polyclonal (type II). With progress of HIV-infection the phenomenon of cryoprecipitation is more characteristic. However with development of exhaustion syndrome on a background HIV-infection (4th clinical stage) a cryoglobulin cryopathy is diagnosed considerably rarer – only for single patients. Standard antiretroviral therapy of the first row and, especially, its combination with additional application of dipyridamole enables to decrease something percent of patients with the phenomenon of cryoprecipitation. For patients with AIDS with type III cryoglobulinaemia of antiretroviral preparations and dipyridamole application isn't effective and accompanied the frequent joining of AIDS-associated infections.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, криоглобулінемія, антиретровірусна терапія.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, криоглобулинемия, антиретровирусная терапия.

Key words: HIV-infection, cryoglobulinaemia, antiretroviral therapy.

ВСТУП За свою більш як 20-річну історію ВІЛ-інфекція набула масового поширення в усьому світі, призвела до тяжких соціально-економічних і демографічних наслідків у багатьох країнах, створила загрозу особистості і громадській безпеці. Більша частина

захворюваності припадає на країни, що розвиваються [1]. І у більшості пострадянських республік, починаючи з 90-х років минулого століття, відзначається стійке зростання захворюваності. Україна в останні роки займає одне з перших місць в Європі за темпами поширення ВІЛ-інфекції [2].

На сьогодні актуальним залишається пошук надійних прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективності антиретровірусної терапії тощо.

Припускають, що суттєво патогенетичне значення у прогресуванні ВІЛ-інфекції належить термолабільним білкам – криоглобулінам [3]. Розрізняють 3 основні типи КГ: моноклонові (1-й тип), комплекси моно- і поліклонових (2-й) і поліклонові (3-й). Останні 2 типи часто називають змішаними. КГ 1-го типу переважно виявляють при деяких варіантах злоякісних пухлин і лімфопроліферативних хворобах, а більшість випадків КГЕ 2-го і 3-го типів (змішаної) пояснюють впливом вірусів – переважно лімфотропних і гепатотропних [4]. Частинами причинами формування термолабільних білків вважають віруси імунodefіциту людини, гепатитів (передусім С), герпесів, цитомегалії, Епштейна-Барр тощо [5]. Вважається, що поява в організмі КГ є результатом антигенної стимуляції при безпосередньому чи опосередкованому впливові інфекційних збудників. Крім того, ці білки можуть з'являтися в організмі на вторинному етапі імунної відповіді як реакція на інфікування чи на запальний процес, що перебігає в організмі [6, 7].

Метою роботи стало виявити особливості криопатії різних типів у різні клінічні періоди ВІЛ-інфекції, а також перебіг криоглобулінемії при антиретровірусній терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 127 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні протягом 2007-2009 рр. в обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом м. Чернівці. Серед зазначених пацієнтів було 66 чоловіків і 61 жінка віком від 19 до 44 років.

Розподіл хворих залежно від встановленого діагнозу представлено на рис. 1.

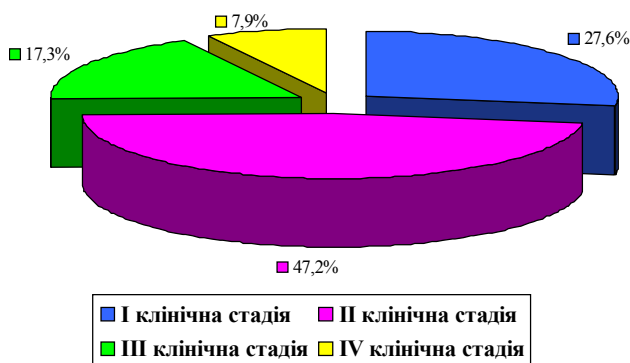


Рис. 1. Розподіл хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від стадії захворювання (у %).

Серед обстежених було 35 (27,6 %) хворих I клінічної стадії, 60 (47,2 %) – II, 22 (17,3 %) – III, 10 (7,9 %) – IV клінічної стадії.

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4-лімфоцитів). Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

Для встановлення вмісту криоглобулінів використовували методику [8], принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С. Типи криоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності [9].

АРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4 менше 200 в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам в IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними "Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції" [10]. Відтак АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавір) була призначена 34 хворим. У зв'язку з її ефективністю, на що вказували клінічні (покращання клінічного стану, відсутність опортуністичних інфекцій) та імунологічні критерії (кількість CD4⁺-лімфоцитів у динаміці зростала), перехід на схему лікування другого ряду не здійснювали. Окремим групам хворих лікування доповнювали антиагрегантом "Дипіридамолом" ("Курантил") по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз у 2 доби протягом 3 міс. Через 3 міс. АРТ повторно встановлювали наявність КГЕ у хворих.

Отримані результати опрацьовані статистично з використанням параметричного критерію Стьюдента та встановленням кореляційної залежності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як відомо, в основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення їх кількості з клітин-попередників. Тому ми проаналізували розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4-лімфоцитів, який представлений в таблиці 1.

У більшості (80,0 %) осіб з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції кількість CD4-лімфоцитів перевищувала 500 в 1 мм³ крові, що свідчить про неглибокий ступінь ураження імунної системи. Разом з тим, у 20,0 % хворих у цій клінічній стадії попри клінічну латенцію ВІЛ-інфекції рівень CD4-лімфоцитів знижувався до 200 в 1 мм³ крові, що уможливило наявність таких нерозпізнаних інфекційних ускладнень, як бактерійні пневмонії, туберкульоз легень, кандидоз ротоглотки, криптоспоридіоз, що міг ліквідуватися самостійно, та ін.

Значна частина (66,7 %) пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції мала саме такий рівень клітин CD4⁺, а 10 % – критично низький (<200/мм³). Відтак, незважаючи на симптоматичний перебіг можливих інфекційних ускладнень і нормальний рівень повсякденної активності, що саме і характеризують зазначену клінічну стадію недуги, поглиблене лабораторне та інструментальне обстеження може засвідчити у таких осіб пневмоцистну пневмонію, дисемінований гістоплазмоз і кокцидіомікоз, прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, кардіоміопатію тощо.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та рівня CD4-лімфоцитів (абс. число)

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих	Кількість CD4-лімфоцитів в 1 мм ³ крові		
		>500	200-499	<200
I	35	28 (80,0)	7 (20,0)	0 (0,0)
II	60	14 (23,3)	40 (66,7)	6 (10,0)
III	22	0 (0,0)	4 (18,2)	18 (81,8)
IV	10	0 (0,0)	2 (20,0)	8 (80,0)
Всього	127	42 (33,1)	53 (41,7)	32 (25,2)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з відповідною клінічною стадією.

Важливо, що при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції ураження імунної системи ще більше поглиблювалося. Так, привертає увагу абсолютна більшість хворих у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції з критично низьким рівнем CD4-лімфоцитів (<200 в 1 мм³ крові) – 18 (81,8 %). Це вказує на необхідність призначення АРТ більшості таких пацієнтів, що важливо враховувати при вирішенні питання про доцільність АРТ на територіях з обмеженими ресурсами (за неможливості встановлення рівня CD4-лімфоцитів).

Отримані дані підтверджують відому тезу про те, що порушення імунних функцій під впливом ВІЛ полягає у виснаженні субпопуляції клітин CD4⁺, пригніченні їх реакції на антигени та інших патологічних змінах їх функцій.

Серед 127 обстежених у 96 (75,6 %) виявлені різні концентрації криоглобулінів у сироватці крові. При цьому у 4 (4,2 %) з них виявили криоглобуліни 1-го типу (усі хворі перебували в I або II клінічній стадії ВІЛ-інфекції), у 59 (61,4 %) – 2-го і у решти 33 (34,4 %) – 3-го (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та типу криоглобулінемії

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Кількість хворих з КГЕ	Тип КГЕ		
		1-й	2-й	3-й
I (n=35)	21	2 (9,5)	14 (66,7)	5 (23,8)
II (n=60)	54	2 (3,7)	36 (66,7)	16 (29,6)
III (n=22)	18	0 (0,0)	8 (44,4)	10 (55,6)
IV (n=10)	3	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Всього (n=127)	96	4 (4,2)	59 (61,4)	33 (34,4)

Примітка. У дужках вказано % до кількості осіб з КГЕ.

Важливо відзначити, що тривалість ВІЛ-інфекції (від анамнестичних вказівок про можливість інфікування або від перших клінічних проявів гострої гарячкової фази хвороби) в усіх групах була різною. При цьому найбільш тривалий анамнез хвороби характерний для пацієнтів з КГЕ 1-го типу ($7,3 \pm 0,8$) року порівняно з ($3,1 \pm 0,6$) року у хворих без супутньої КГЕ ($p < 0,05$), 2-го типу – ($5,5 \pm 0,6$) року ($p < 0,05$) і ($5,7 \pm 0,4$) року – за умови супутньої КГЕ 3-го типу ($p < 0,05$).

Вражає той факт, що половина пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і супутньою КГЕ 3-го типу (17 із 33 хворих, 51,5 %) потрапила під нагляд інфекціоністів цілком випадково. Частина з них (57,6 %) потерпала від симптомів васкулітів, синдрому Рейно, артропатій, 10 осіб (38,5 %) вважали себе цілком здоровими.

Встановлено, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються криоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії криоглобуліни 2-го типу є в абсолютній більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а криоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії криоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих. Однак з розвитком синдрому виснаження на тлі ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується значно рідше: тільки в 1 пацієнта знайшли криоглобуліни 2-го і у 2 – криоглобуліни 3-го типу.

Аналізуючи отримані дані, варто звернути увагу й на те, що тільки в одиничних хворих у I-II клінічних стадіях ВІЛ-інфекції встановлено 1-й тип КГ. Відносна кількість хворих з 2-м типом криопатії зменшується в міру прогресування ВІЛ-інфекції – від 66,7 % при I і II її клінічних стадіях до 44,4 та 33,3 % при III і IV клінічній стадії відповідно. Натомість відсотковий склад пацієнтів з 3-м типом КГ у пізніших клінічних стадіях імунодефіциту зростає: від 23,8 до 66,7 %.

Відзначена закономірність значною мірою підтверджується розподілом пацієнтів залежно від рівня CD4-лімфоцитів і типу криоглобулінемії. Так, в усіх хворих з рівнем CD4-лімфоцитів 200-499 клітин в 1 мм^3 крові виявлено КГЕ – переважно 2-го ($66,0 \pm 6,5$) % і рідше 3-го типу ($29,6 \pm 6,3$) %. Натомість при падінні кількості клітин CD4⁺, що вказує на прогресування ВІЛ-інфекції, частота реєстрації КГ знижується зі ($100,0 \pm 0,0$) до ($59,4 \pm 8,7$) % ($p < 0,001$).

Встановили середньої сили пряму кореляцію ($r = 0,58$) між рівнем CD4-лімфоцитів у діапазоні “500-200 в 1 мм^3 крові” і частотою виявлення КГ, а також середньої сили обернену кореляцію ($r = -0,53$) між рівнем CD4-лімфоцитів < 200 в 1 мм^3 крові” і частотою виявлення КГ.

Виявили, що за супутньої криоглобулінемії 2-го типу 3-місячна АРТ дає змогу суттєво підвищити рівень CD4-лімфоцитів: критично низька кількість цих клітин (< 200 в 1 мм^3 крові) залишилося у ($38,9 \pm 11,6$) % пацієнтів, що було достовірно рідше, ніж до лікування ($94,4 \pm 5,4$) % ($p < 0,001$). Натомість група хворих з кількістю CD4-лімфоцитів 200-499 в 1 мм^3 крові збільшилася з ($5,6 \pm 5,4$) до ($50,0 \pm 11,8$) % ($p < 0,01$). У 2 осіб ефективність лікування можна було оцінити як відмінну, оскільки рівень зазначених лімфоцитів пе-

ревищував 500 клітин в 1 мм^3 крові. Доповнення АРТ дипіридамолом не забезпечило суттєвих переваг стосовно рівня CD4.

Вивчення динаміки кількості хворих на ВІЛ-інфекцію з КГЕ під впливом різних методів лікування показало, що тільки симптоматична терапія, як і слід було очікувати, не мала жодного впливу на феномен КГЕ (табл. 3). Доповнення симптоматичної терапії дипіридамолом в 1 пацієнта з 2-м типом криоглобулінів через 3 міс. дало змогу досягти зникнення феномену криопреципітації.

Разом з цим, під впливом АРТ кількість хворих з КГЕ зменшилася з 8 ($72,7 \pm 13,4$) % до 5 ($45,5 \pm 15,0$) % пацієнтів ($p > 0,05$) (табл. 3). Важливо відзначити, що криопреципітація перестала виявлятися тільки при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції із супутньою КГЕ 2-го типу. При цьому стандартна АРТ першого ряду не тільки частково усуває криоглобулінемію, але й підвищує рівень CD4-лімфоцитів й, очевидно, зменшує реплікацію вірусу.

Доповнення АРТ антиагрегантом “Дипіридамолом” дозволило уникнути феномену криопреципітації у 4 осіб: до лікування КГЕ виявлялася у ($70,0 \pm 14,5$) % пацієнтів у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, а через 3 міс. АРТ з дипіридамолом – тільки у ($30,0 \pm 14,5$) % ($p < 0,05$). При цьому криоглобуліни зникли ще й в 1 пацієнта у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Важливо, що, як і раніше, у хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування апробованого лікування виявилось не ефективним та супроводжувалося частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

Логічно припустити, що криопатії можуть впливати на перебіг ВІЛ-інфекції передусім через здатність криоглобулінів зворотно чи незворотно зв'язувати віріони. Так, криопреципітати 2-го типу в силу своєї стабільності у периферичних судинах не розчиняються при наступному підвищенні температури [3]. Вони частково зв'язують ВІЛ, і, виводячи його на “периферію”, ймовірно дещо зменшують його реплікативну активність. У IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, очевидно, з настанням декомпенсації багатьох органів і систем організму частота реєстрації КГЕ знижується майже удвічі.

Таким чином, в основі КГЕ 2-го типу можна розпізнати пристосувальну, захисну реакцію, намагання “вивести” вірус з місць реплікації і заблокувати його у практично нерозчинних криопреципітатах.

Криопреципітати 3-го типу є більш термолабільними, порівняно з 2-м. У нерозчинному вигляді вони не здатні стійко заблокувати віріони, а лише захищають їх від впливу імунної системи та етіотропних засобів [11]. У випадку підвищення температури криопреципітати 3-го типу частково розчиняються. При цьому звільняється значна частина віріонів, а нерозчинні компоненти криопреципітату повертаються у системний кровоплин і блокують судини мікроциркуляторного русла, зумовлюючи стійкі реологічні і мікроциркуляторні розлади, чим, очевидно, провокують розвиток васкулітів, синдрому Рейно чи артропатій.

Отримані результати свідчать про те, що феномен криоглобулінемії, який є результатом дії ВІЛ на організм, має зворотний вплив на перебіг вірусної інфекції і значною мірою визначає її особливості. Не-

Таблиця 3. Динаміка кількості (абс. число) хворих на ВІЛ-інфекцію з КГЕ під впливом різних методів лікування

Тип КГЕ	До лікування		Після 3-місячного лікування	
	1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	1-ша підгрупа (I і II клінічні стадії ВІЛ-інфекції)	2-га підгрупа (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції)
Тільки симптоматична терапія (n=57)				
1-й	2	0	2	0
2-й	26	2	26	2
3-й	10	5	10	5
Всього хворих	47	10	47	10
у т.ч. з КГЕ	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)	38 (80,9±5,7)	7 (70,0±14,5)
Симптоматична терапія + дипіридамолом (n=36)				
1-й	1	0	1	0
2-й	14	5	13	5
3-й	7	3	7	3
Всього хворих	27	9	27	9
у т.ч. з КГЕ	22 (81,5±7,5)	8 (88,9±10,5)	21 (77,8±8,0)	8 (88,9±10,5)
Тільки АРТ (n=18)				
1-й	1	0	1	0
2-й	5	1	2	1
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	11	7	11	7
у т.ч. з КГЕ	8 (72,7±13,4)	3 (42,9±18,7)	5 (45,5±15,0)	3 (42,9±18,7)
АРТ + дипіридамолом (n=16)				
1-й	0	0	0	0
2-й	5	1	1	0
3-й	2	2	2	2
Всього хворих	10	6	10	6
у т.ч. з КГЕ	7 (70,0±14,5)	3 (50,0±20,4)	3 (30,0±14,5)*	2 (33,3±19,2)

Примітки: у дужках вказано М%±m% до загальної кількості осіб у підгрупі; * – різниця достовірна порівняно з відповідним показником до лікування (p<0,05).

обхідні подальші дослідження з метою уточнення ролі криоглобулінів в імунопатогенезі ВІЛ-інфекції.

ВИСНОВКИ 1. Рівень CD4-лімфоцитів абсолютної більшості хворих (81,8 %) у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції критично низький (<200 в 1 мм³ крові), що вказує на необхідність призначати АРТ більшості цих пацієнтів. Це важливо враховувати при вирішенні питання про доцільність АРТ на територіях з обмеженими ресурсами (за неможливості встановлення рівня CD4-лімфоцитів).

2. При I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються криоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип).

3. З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен криопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії криоглобуліни 2-го типу є в абсолютній більшості ВІЛ-інфікованих осіб, а криоглобуліни 3-го типу – майже у кожного третього. При III клінічній стадії криоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих.

4. З розвитком синдрому виснаження на тлі ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується значно рідше – тільки в одиничних хворих.

5. Встановлена середньої сили пряма кореляція (r=0,58) між рівнем CD4-лімфоцитів у діапазоні “500-200 в 1 мм³ крові” і частотою виявлення КГ, а також середньої сили обернена кореляція (r=-0,53) між

рівнем CD4-лімфоцитів <200 в 1 мм³ крові” і частотою виявлення КГ.

6. За супутньої криоглобулінемії 2-го типу 3-місячна АРТ дає змогу суттєво підвищити рівень CD4-лімфоцитів. Водночас стандартна АРТ першого ряду й, особливо, її поєднання з додатковим застосуванням антиагреганту “Дипіридамолом” дає змогу дещо зменшити відсоток хворих з феноменом криопреципітації. У хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів (“Зидовудин”+“Ламівудин”+“Ефавір”) і “Дипіридамолом” не ефективне та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Zakażenia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej / Pod red. W. Haloty. – Szczecin: SWA Ottonianum, 1999. – 171 s.
- Щербінська А.М., Миролюк І.С., Молчанець О.В. Організаційні засади протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 5-12.
- Almirall J., Amengual M.J., Lopez T. Afectacion renal en la crioglobulinemia mixta tipo II // Nefrologia. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 531-539.
- Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel Lupus eritematoso sistemico e nella Crioglobulinemia mixta: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche // G. Ital. Nefrol. – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 617-621.
- Grey H.M., Kohler P.F. Cryoimmunoglobulins // Semin. Hematol. – 2003. – Vol. 10, № 87. – P. 113-126.

6. Brouet J.C. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 57, № 775. – P. 74-83.
7. Frankel A.H. Type II essential mixed cryoglobulinemia: Presentation, treatment and outcome in 13 patients // *Q. J. Med.* – 2002. – Vol. 82, № 101. – P. 92-103.
8. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // *Лабор. дело.* – 1989. – № 11. – С. 62-65.
9. Господарський І.Я. Спосіб діагностики типу криоглобулінемії // *Медична хімія.* – 2004. – № 4. – С. 81-83.
10. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Метод. рекомендації / С.М. Антоняк, А.М. Щербінська – Затверджено наказом МОЗ України № 580 від 12.12.2003 р. «Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД». – Київ, 2004. – 112 с.
11. Agnello N. Hepatitis C virus infection and Type III cryoglobulinemia: an immunologic perspective // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1375-1380.

Отримано 17.05.10

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У терапевтичному відділенні ДКЛ ст. Харків в 2006-2009 рр. під спостереженням перебували 60 хворих на ХОЗЛ з ІХС, у яких було виявлено легенеvu гіпертензію ІІІ [4]. Середній вік хворих склав (60 ± 2) років. Усі пацієнти на тлі базової терапії додатково одержували антиангінальні, антикоагулянтні та метаболічні лікарські засоби. Хворим І групи (20 чоловік) у комплексну терапію додатково включали лозартан 50 мг/добу (група порівняння), ІІ групи (40 чоловік) – телмісартан 80 мг/добу. Обидві групи хворих на ХОЗЛ були порівняні за такими показниками: стать, вік, клініко-функціональна форма (ХОЗЛ з ІХС) захворювання. Відзначалася клініко-лабораторна ідентичність хворих. Усім пацієнтам проводили загальноприйнятні клініко-лабораторні та інструментальні дослідження. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою ЕхоКГ, систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) – за допомогою доплерЕхоКГ. Рівень ендотеліну-1 і циклічних нуклеотидів визначали радіоімунним методом. Вміст холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької та низької щільності (ЛПДНЩ, ЛПНЩ), коефіцієнт атерогенності, апо-А1 і апо-В, а також співвідношення апо-В/апо-А1 визначали за А.Н. Климовим (1999). Використані методи дослідження і отримані результати характеризують стан гемодинаміки, ФЗД і чинники релаксації судин, а також вплив БРАІІ: лозартану і телмісартану на ліпідний та ліпопротеїдний обмін у групах хворих на ХОЗЛ з ІХС (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ На тлі проведеної терапії з включенням телмісартану у хворих ІІ групи спостереження порівняно з хворими І групи відзначалося значне поліпшення загаль-

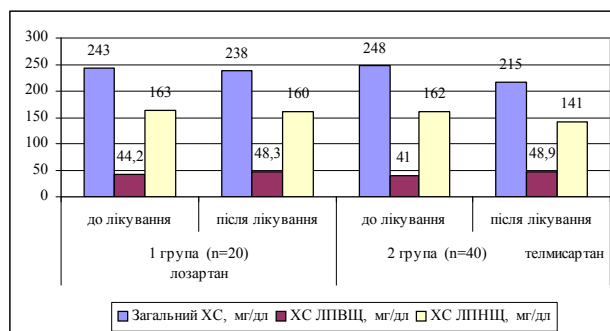


Рис. 1. Вміст ліпідів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ з ІХС під впливом БРАІІ.

ного стану хворих: зменшилася інтенсивність, тривалість і частота виникнення ангінального синдрому, що супроводжувалося збільшенням порогу перенесення фізичного навантаження без помітного приросту ЧСС. Крім того, зменшувалася слабкість, нездужання та задишка. Стан компенсації супроводжувався позитивними змінами показників ліпідного та ліпопротеїдного обміну, що представлено в таблиці 1.

Лікування хворих на ХОЗЛ з ІХС І групи не привело до істотних змін як ліпідів, так і ліпопротеїдів. У ІІ групі спостереження це лікування супроводжувалося зниженням рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ та підвищенням рівня ХС ЛПВЩ і апо-А1. Підвищення рівня ХС ЛПВЩ та зниження ХС ЛПНЩ в ІІ групі свідчить, що телмісартан порівняно з лозартаном є засобом антиатерогенної дії.

Показники РАС і вміст електролітів натрію й калію в плазмі крові на тлі цієї терапії представлено в таблиці 2.

Таблиця 1. Вміст ліпідів і апопротеїдів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ з ІХС під впливом БРАІІ: лозартану і телмісартану ($M \pm m$)

Показники	1 група (n=20)		2 група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний ХС, мг/дл	243±6,2	238±4,2	248±5,3	215±4,5 *
Тригліцериди, мг/дл	142±9,3	133±6,2	138±6,1	134±10
ХС ЛПВЩ, мг/дл	44,2±2,1	48,3±3,0	41,0±1,7	48,9±1,6 *
ХС ЛПДНЩ, мг/дл	24,5±1,4	28,4±1,7	28,0±1,4	32,0±2,1
ХС ЛПНЩ, мг/дл	163±5,2	160±4,9	162±4,9	141±4,3 *
Коеф. атерогенності	4,12±0,14	4,06±0,12	4,17±0,11	4,05±0,20
Апо-А1	95,3±4,5	96,0±4,8	98,4±5,3	112±2,9 *
Апо-В	132±6,9	133±6,5	131±4,9	127±5,5
Співвідношення апо-В/апо-А1	1,41±0,11	1,43±0,05	1,45±0,09	1,15±0,13 *

Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

Таблиця 2. Показники РАС і вміст калію й натрію в плазмі крові хворих на ХОЗЛ з ІХС під впливом БРАІІ: лозартану і телмісартану ($M \pm m$)

Показники	1 група (n=20)		2 група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ренін, нг/мол/год ⁻¹	7,39±1,19	4,38±1,02 *	8,42±1,14	4,22±1,12 *
Ангіотензин ІІ, нг/мол	17,9±2,3	12,05±1,9 *	19,40±1,5	11,02±1,6 *
Альдостерон, нг/мол	331,4±41,6	202,3±33,8 *	328,0±30,6	182,9±20,5 *
Натрій, ммоль/л	144,6±4,1	142,9±3,84	143,5±2,2	136,1±3,60
Калій, ммоль/л	4,11±0,18	4,19±0,23	3,96±0,37	3,78±0,25

Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

Зміни показників РАС на тлі цієї терапії свідчать, що свої ефекти препарати реалізують через вплив на РАС, де депресорна роль АІІ є головною. Це підтверджує зниження рівня АІІ як у I, так і у II групі дослідження. Вміст іонів натрію і калію в сироватці крові у групах спостереження під впливом цієї терапії практично не змінювався (рис. 2).

Поліпшення клініко-функціональних проявів захворювання супроводжувалося позитивними змінами стану циклічних нуклеотидів і ендотеліну, що представлено в табл. 3.

Таким чином, зміни стану нуклеотидів та ендотеліну-1, що опосередковано підтверджують активність оксиду азоту, що спричиняє судинну релаксацію, відповідь якої підтверджує зниження рівня СТЛА. Достовірне підвищення рівня ендотеліну-1 порівняно зі здоровими особами і його зниження під впливом телмісартану дає підстави стверджувати, що цей лікар-

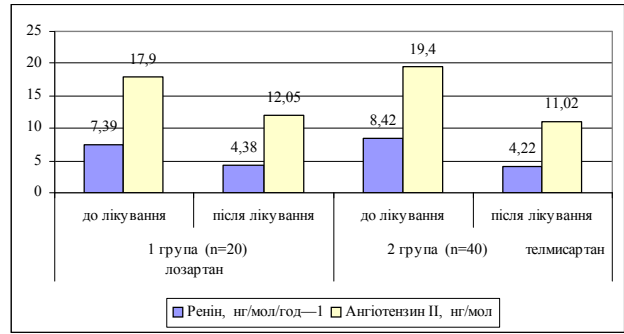


Рис. 2. Динаміка показників РАС в плазмі крові хворих на ХОЗЛ з ІХС під впливом БРАІІ.

ський засіб має антиатерогенні властивості. Показники гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ з ІХС представлені в таблиці 4.

Таблиця 3. Зміна стану цАМФ, цГМФ і ендотеліну-1 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ з ІХС під впливом телмісартану (M±m)

Показники	Здорові (n=15)	2 група (n=40)	
		до лікування	після лікування
цАМФ, нмоль/л	10,7±1,3	24,6±0,18 *	31,2±0,01 **
цГМФ, нмоль/л	8,1±2,0	7,42±0,22 *	6,2±0,04 **
ендотеліін-1, пг/мол	6,0±1,9	7,44±0,02 *	6,8±0,02 **

Примітки: * – p < 0,05 – відмінності достовірні порівняно зі здоровими; ** – p < 0,05 – розходження достовірні порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 4. Показники гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ з ІХС під впливом БРАІІ: лозартану і телмісартану (M±m)

Показники	1 група (n=20)		2 група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
СТЛА, мм рт.ст.	41,1±1,26	36,8±1,35 *	40,8±2,25	26,2±2,42 *
КДО ПШ, мол	132,9±9,3	158,1±11,0 *	132,0±11,9	160,9±12,9 *
КСО ПШ, мол	45,1±4,10	50,4±3,11 *	44,7±2,02	55,0±2,02*
УІ ПШ, мол/м ²	36,9±1,54	39,2±1,69	36,2±1,20	39,9±1,54
СІ ПШ, л/хв/м ²	3,01±0,09	3,07±0,11	3,15±0,08	3,08±0,12 *
ФВ ПШ, %	49,0±2,04	53,6±2,22	48,0±2,14	59,8±2,03 *
ЧСС за 1 хв	80,5±2,14	78,4±2,30	84,9±2,12	76,6±2,20 *

Примітка. * – p<0,05 – відмінності достовірні порівняно з даними до лікування.

Після лікування у I та II групах відмічалось достовірне зменшення СТЛА, ЧСС та збільшення фракції викиду. Крім того, у 23 хворих II групи спостереження відзначалось зменшення функційного класу з III до II та 45 до I класу стенокардії. Такі показники дозволяють припустити, що ці лікарські засоби знімають пресорні ефекти АІІ і надають опосередковану дію на місцеві тканинні рецептори серця. Такі позитивні зміни свідчать, що поряд з антигіпертензивною дією ці лікарські засоби мають і кардіопротекторну спрямованість.

Таким чином, наведені в таблицях цифрові дані свідчать, що лозартан і телмісартан свої впливи реалізують через механізми РАС, циклічні нуклеотиди, ендотеліін. Крім того, телмісартан позитивно впливає на зміни рівня ліпідів і ліпопротеїдів, що спонукає до регресу дисфункції ендотелію та формування атеросклерозу у хворих на ХОЗЛ з ІХС.

ВИСНОВКИ 1. Застосування БРАІІ: лозартану і телмісартану у терапії хворих на ХОЗЛ з ІХС супроводжу-

валося зниженням СТЛА, що сприяло поліпшенню показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, посиленню антигіпертензивного та антиішемічного ефектів.

2. Порівняльна оцінка впливу на ліпідний і ліпопротеїдний обмін лозартану і телмісартану надає переваги телмісартану як засобу антиатерогенної дії у хворих на ХОЗЛ з ІХС. Зазначені позитивні клініко-функціональні та гуморальні зрушення позитивно характеризують застосування БРАІІ: лозартан і телмісартан у терапії хворих на ХОЗЛ з ІХС.

Порівняльна оцінка сартанів у наведених дозах надала переваги телмісартану як засобу атерогенної дії. Подальші перспективи дослідження будуть ґрунтуватись на підборі оптимальної антиатерогенної дози телмісартану для хворих на ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ковалева О.Н., Виноградова С.В. Антиатерогенные эффекты телмисартана // Практична ангіологія. – 2009. – №3-4. – С. 11-13.

2. Корж А.Н. Проблема сердечно-сосудистой патологии при хроническом обструктивном заболевании легких // Внутрішня медицина. – 2009. – №3(15). – С. 50-56.
3. Погорелов В.Н., Денисова С.В. Кардиопульмональная взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. Терапия сочетанной патологии // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – №3. – С. 77-82.
4. Сиренко Ю.Н. Легочная гипертензия. Классификация. Патогенез. Клиника. Диагностика // Артериальная гипертензия. – 2009. – 2(4). – С. 7-15.
5. Фуштей И.М., Подсевахина С.Л., Паламарчук А.И., Ткаченко О.В. Особенности клинико-функционального состояния миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями легких // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – №4. – С. 85-88.
6. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. – Lancet, 2007. – № 370 (9589). – P. 741-750.
7. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. – Chest, 2005. – № 128 (4). – P. 2640-2646.
8. Mancini G.B., Etminan M., Zhang B. et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol. – 2006. – № 47 (12). – P. 2554-2560.
9. Peinado V., Santos S., Ramires J. et al. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study // Eur. Respir, 2002. – № 20. – P. 332-338.
10. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. – 2003. – Vol. 107 (11). – P. 1514-1519.
11. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // Circulation. – 2002. – Vol. 105 (16). – P. 1890-1896.

Отримано 03.06.10

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ В ОЦІНЦІ РОЗПОДІЛУ КОШТІВ НА ЛІКИ ХВОРИМ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ У ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ В ОЦІНЦІ РОЗПОДІЛУ КОШТІВ НА ЛІКИ ХВОРИМ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ У ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ – У роботі наведено результати клініко-економічного дослідження 98 історій хвороб пацієнтів терапевтичного відділення віком понад 60 років, з використанням сукупного аналізу витрат (ABC, VEN та частотний аналізи) для оцінки раціонального розподілу коштів на лікарські засоби для хворих похилого і старечого віку у лікувальних закладах. Проведений ABC-аналіз в умовах реальної клінічної практики засвідчив, що група “А” (80 % від усіх витрат) включала 28,4 % препаратів, група “В” (15 % витрат) – 34,1 % препаратів, група “С” (5 % витрат) – 37,5 % препаратів, тобто переважала закупівля більш дешевих лікарських засобів. За результатами VEN-аналізу, до категорії V (життєво важливих) відносили 44,3 % від усієї кількості використаних лікарських засобів, до категорії E – 47,7 %, (важливих та ефективних при даній патології), до категорії N – 8,0 % (маловажливих та симптоматичних ліків), тобто переважно більшість складала життєвонеобхідні та важливі лікарські засоби. Отримані дані свідчать про раціональний розподіл коштів для хворих похилого та старечого віку в даному лікувальному закладі.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ОЦЕНКЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СТОИМОСТИ НА ЛЕКАРСТВА БОЛЬНЫМ ПОЖИЛОГО И СТАРЕЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ – В работе приведены результаты клинико-экономического исследования с использованием сукупного анализа затрат (ABC, VEN и частотный анализы) для оценки рациональности распределения средств на лекарственные препараты для больных пожилого и старческого возраста в лечебных учреждениях. Проведенный ABC-анализ в условиях реальной клинической практики свидетельствует о том, что группа “А” (80 % от всех затрат) включала 28,4 % препаратов, группа “В” (15 % затрат) – 34,1 % препаратов, группа “С” (5 % затрат) – 37,5 % препаратов, то есть преобладала закупка более дешевых лекарственных препаратов. По результатам VEN-анализа, к категории V (жизненно важные) относили 44,3 % от всего числа использованных лекарственных препаратов, к категории E – 47,7 % (важные и эффективные при данной патологии), к категории N (маловажные и симптоматичные лекарства) – 8,0 %, то есть большинство составили жизненнонеобходимые и важные лекарственные препараты. Полученные данные свидетельствуют о рациональном распределении средств для больных пожилого и старческого возраста в данном лечебном учреждении.

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS IN ESTIMATING DISTRIBUTION OF COSTS FOR DRUGS FOR ELDERLY AND SENILE OLD PEOPLE IN PATIENT CARE INSTITUTIONS – This work presents the results of the clinical and economic investigation of 98 medical cards of patients over 60 years old, which has been carried out with the use of total costs analysis (ABC, VEN and chat analyses) for estimating distribution of costs for medications for the elderly and senile old people in patient care institutions. ABC analysis results are: group “A” (80 % of total expenses) included 28,4 % medicines, group “B” (15 % of expenses) – 34,1 % medicines, group “C” (5 % of expenses) – 37,5 % medicines, thus low-cost drugs were in priority of procurement. VEN-analysis results are: to V (vital) belong 44,3 % of total used medicines, to E(essential)- 47,7 % and to N (non essential)-8,0 %. This data confirm the rational allocation of drug’s budget for elderly patients in this hospital.

Ключові слова: клініко-економічний аналіз, сукупний аналіз витрат, лікарські засоби, похилий та старечий вік.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, совокупный анализ затрат, лечебные средства, пожилой и старческий возраст.

Key words: clinical-economic analysis, total costs analysis, medications, elderly and senile age.

ВСТУП Організація системи медикаментозної допомоги хворим похилого та старечого віку в лікувальних закладах, її ефективне функціонування, гарантування доступності та якості цієї допомоги становить одну з найважливіших медико-соціальних проблем [3, 4].

До механізмів вирішення цієї проблеми належать фармакоекономічні дослідження, спрямовані на вивчення економічної доцільності лікарських засобів і схем медикаментозної терапії в нерозривному зв'язку з їх ефективністю і безпечністю [7, 10, 13].

Економічна оцінка медикаментозної терапії дає важливу інформацію для оптимізації лікувального процесу. Результати фармакоекономічних досліджень, проведених на основі сучасних досягнень науки, дозволяють здійснювати науково обгрунтований вибір тих або інших методів і форм медикаментозної терапії як на індивідуальному рівні, так і на рівні управління охороною здоров'я і, відповідно, сприяють більш раціональному використанню обмежених матеріальних ресурсів [8, 19].

У складних економічних умовах в системі охорони здоров'я України проблема раціонального використання коштів на медикаментозне забезпечення є надзвичайно актуальною.

Серед причин нераціонального використання фінансових коштів найбільш складними і тими, що потребують спеціальної системи медико-економічного аналізу, є необгрунтоване призначення медикаментозних засобів [6, 17, 18].

Проведення медико-економічного аналізу дозволяє розробити основні напрямки раціонального використання грошових коштів за умов збереження високої якості надання медичної допомоги [15, 16].

З цієї метою використовують сукупний аналіз витрат, який об'єднує три види аналізу – ABC, VEN і частотний [12, 16].

Суть ABC-аналізу полягає в ранжуванні лікарських засобів за рівнем витрат – від найбільших до найменших, що дозволяє швидко і наочно вивчити розподіл витрат, виявити найбільш затратні лікарські засоби. Групи “А”, “В”, “С” включають лікарські засоби, витрати на які складають 80 %, 15 % і 5 % всіх витрат відповідно.

VEN-аналіз, запропонований ВООЗ, розподіляє ЛЗ відповідно до їх значимості: V (vital) – життєво необхідні, E (essential) – важливі або найбільш ефективні при лікуванні певного захворювання, N (non-essential) – не важливі, другорядні для даної патології, сумнівної ефективності, симптоматичні.

Індекс VEN для ЛЗ визначають як за формальними параметрами – наявність препарату в Переліку життєво необхідних і важливих лікарських засобів, затвердженому МОЗ України і N – препарат, який в документі не значиться, а також за допомогою експертних оцінок. Для цього з урахування вікових особливостей перебігу захворювань, фармакодинаміки і фармакокінетики ліків, з групи N вибираються препарати, які є важливими в лікуванні хворих похилого і старечого віку (геріатричні засоби, засоби метаболічної терапії тощо). Вони складають групу E.

Поєднання ABC- і VEN-аналізу дають уявлення про те, які лікарські засоби (життєво необхідні, важливі чи другорядні) займають найбільш значне місце в структурі витрат на медикаментозне забезпечення.

Частотний аналіз передбачає розподіл ЛЗ за частотою призначень – від найчастіших до найменш частих. Такий підхід дозволяє відразу вичленити характеристику, зв'язану з частотою призначення ліків: наприклад, витрати, пов'язані з препаратами, які призначаються часто, але є дешевими, або використовуються рідко, але є високо вартісними.

Результати ABC-, VEN- і частотного аналізів дозволяють говорити про те, наскільки раціонально проводять медикаментозну терапію в лікувальних закладах, співставити витрати на придбання сучасних, ефективних і безпечних лікарських засобів та застарілих, малоефективних дешевих препаратів, що може бути використано для управлінських рішень, які сприятимуть ефективному використанню фінансових ресурсів за умов низького рівня фінансування і дозволять оптимізувати медикаментозне забезпечення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Оцінку структури витрат на медикаментозну терапію хворих похилого і старечого віку в лікувальному закладі проведено за допомогою сукупного аналізу (ABC/VEN і частотний аналіз) [16].

Для виконання сукупного аналізу витрат використано 98 історій хвороб пацієнтів терапевтичного відділення Київської міської лікарні №9 віком 60 років і старше. Проаналізовано всі витрати на лікарські засоби за час перебування хворих у стаціонарі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Захворюваність обстежених хворих характеризувалася високим рівнем поліморбідності ((6,94+0,19) захворювань на одного хворого).

При аналізі характеру захворювань виявлено, що перше місце серед них ((380,0+21,0) випадків на сто хворих) належало хворобам органів кровообігу, переважна більшість яких припадала на атеросклероз, ішемічну хворобу серця, хронічну серцеву недостатність та артеріальну гіпертензію.

На другому місці за частотою захворювань (50,4 випадки на 100 хворих) були хвороби органів дихання. Серед них переважали хронічні обструктивні захворювання легенів (37,6 на 100 хворих) та пневмонії (11,1 на 100 хворих).

Хвороби органів травлення (45,8 на 100 хворих) були представлені в основному хронічними захворюваннями шлунка, кишечника, печінки та підшлункової залози.

Серед хвороб кістково-м'язової системи (48,2 на 100 хворих), які реєструвалися, в основному в якості супутніх захворювань переважали остео- і хондропатії

та артрози та артрити.

Частота інших захворювань становила 70,1 випадків на 100 хворих. До цієї категорії входили пацієнти із захворюваннями сечостатевої системи, органів зору та слуху, кровотворної системи та інші.

Роботу виконували відповідно до існуючих рекомендацій щодо проведення клініко-економічних досліджень [12, 14].

Згідно з результатами ABC-аналізу до групи "А", на яку припадало 80 % від всіх витрат, ввійшло 25 препаратів (28,4 % від загальної кількості), група "В" (15 % витрат) включала 30 препаратів (34,1%), група "С" (5 % витрат) – 33 препарати (37,5 %), тобто найбільша кількість препаратів ввійшла до групи "С". З літератури відомо [10, 9, 19], що при оптимальній структурі витрат група "А" включає лише 10 % від всієї кількості препаратів. Збільшення кількості препаратів в цій групі можна пояснити обмеженим рівнем фінансування на лікарські засоби в обстеженому лікувальному закладі, що зумовило закуплення великої кількості препаратів низької вартості.

Результати проведеного VEN-аналізу засвідчили, що в групі "А" на препарати категорії V було витрачено 60,0 % від всіх коштів, категорії E – 40,0 %, препарати категорії N в цій групі були відсутні, тобто всі кошти групи "А", які включали 80 % від всіх витрат, було витрачено на життєво необхідні і важливі лікарські засоби (рис. 1).

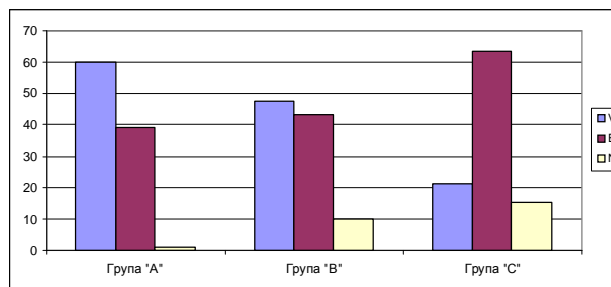


Рис. 1. Структура витрат на лікарські засоби хворих похилого і старечого віку терапевтичного відділення.

Категорія V була представлена переважно антибіотиками та кардіологічними препаратами різних фармако-терапевтичних груп (інгібітори АПФ – еналаприл, блокатори кальцієвих каналів – амлодипін, бета-адреноблокаторами – бісопролол, егілок, метапролол, антиагрегантами – аспірин та ін.), що зумовлено характером захворюваності обстежених хворих.

До категорії E входили переважно препарати метаболічної дії, такі як мілдронат (33,8 % хворих), аспаркам (85,6 %), тіотріозалін 64,2 %, а також декілька препаратів високої вартості, які отримувало 2-3 % хворих (азитроміцин, роксид, флуконазол, актовегін). Значна частота призначень препаратів метаболічної дії та кардіотропних засобів зумовлена високим рівнем захворювань органів кровообігу у людей похилого і старечого віку і доведеною ефективністю метаболічних засобів в їх комплексній терапії [1, 2, 5, 11].

В групі "В" (15 % від усіх коштів) витрати на препарати категорії V склали 46,7 %, категорії E – 43,3

%, категорії N – 10,0 %, тобто переважали витрати на придбання життєво необхідних та важливих ЛЗ.

Категорія V в цій групі, як і в групі "А" була представлена в основному кардіологічними препаратами та антибіотиками.

До неї ввійшли вітчизняні препарати меншої вартості, які отримувала значна кількість хворих (ципрофлоксацин – 18,1 %, цефазолін – 10,1 %, гентаміцин – 11,3 %, коринфар – 10,1 %, гіпотіазид – 10,1 %, папаверин – 22,5 %, атенолол – 10,1 %).

До категорії E входили препарати, які використовували для лікування органів травлення (омепразол – 9,0 %), кістково-м'язової системи (мідокалм – 7,8 %), органів дихання (бромгексин – 13,5 %, інстарил – 8,9 %, АЦЦ – 8,1 %). Категорія N включала малоєфективні та застарілі препарати (гентаміцин, корвалтаб, папаверин).

В групі "С" витрати розподілялися наступним чином – категорії V – 21,2 %, E – 63,6 %, N – 15,2 %.

Препарати групи "С" були представлені лікарськими засобами вітчизняного виробництва, що використовували для лікування органів кровообігу (фуросемід – 427 %, дигоксин – 7,9 %, аспікард – 21,4 %, сиднофарм – 11,3 %, амілонг – 6,8 %), захворювань кістково-м'язової системи (анальгін – 18,2 %, пірацетам – 9,0 %, диклофенак – 9,1 %) та іншими ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, кожен з яких отримували не більше 5 % хворих.

ВИСНОВКИ Результати проведеного АВС-аналізу засвідчили, що при лікуванні хворих похилого і старечого віку в умовах реальної клінічної практики витрати на медикаментозну терапію розподіляються наступним чином: група "А" (80 % від усіх витрат) включала 28,4 % препаратів, група "В" (15 % витрат) – 34,1 % препаратів, група "С" (5 % витрат) – 37,5 % препаратів, тобто переважала закупівля більш дешевих лікарських засобів. За результатами VEN-аналізу, до категорії V (життєво важливих) відносили 44,3 % від усієї кількості використаних лікарських засобів, 47,7 % входили до категорії E (важливих та ефективних при даній патології), 8,0 % – до категорії N (маловажливих та симптоматичних ліків), тобто переважно більшість складала життєвонеобхідні та важливі лікарські засоби.

Отримані дані свідчать про раціональний розподіл коштів на лікарські засоби для хворих похилого і старечого віку в лікувальному закладі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксаментов Г.В. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара // Здоровоохранение. – 2002. – №2. – С. 51-54.

2. Безруков В.В., Купраш Л.П. Гериатричні аспекти медикаментозної терапії // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – №12. – С. 23-27.

3. Безруков В.В., Вержиковська Н.В., Чайковська В.В. Проблеми здоров'я і надання медичної допомоги // Ж. АМН України. – 2000. – № 1. – С. 95-106.

4. Безруков В.В., Вороненко Ю.В. Шляхи вдосконалення медико-соціальної допомоги людям літнього віку в Україні // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – №3. – С. 221-224.

5. Буторов В.Н., Бугаева А.С. Применение милдронанта в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца // Тезисы XI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". – Москва, 2004. – С. 100.

6. Воробьев П.А. Фармакоэкономический аспект проблемы рационального выбора лекарств / П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов, А.Н. Яворский // Проблемы стандарт. в здравоохран. [Тезисы IV всероссийского конгресса "Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия" (27-29 ноября 2002 г., Москва)]. – 2002. – №5. – С.73.

7. Вялков А.И., Катлинский А.В., Воробьев П.А. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2000. – №4. – С. 3-6.

8. Гайдаров Г.М., Алексеев Н.Ю., Антонова Е.В. Медико-экономические подходы к повышению деятельности многопрофильного ЛПУ // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и истории медицины. – 2007. – №5. – С. 29-33.

9. Клинико-экономический анализ / В.П. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура // М: "Ньюдиамед", 2004. – 403 с.

10. Кобзарь Л.В., Алещенкова Е.Г. Современные концепции фармакоэкономических исследований // Фармация. – 2000. – №5-6. – С. 11-12.

11. Купраш Л.П., Гударенко О.С., Купраш О.В. Рациональна терапія хворих похилого і старечого віку // Журнал сімейного лікаря. – 2008. – №4. – С. 17-23.

12. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Д.Ю. Методология проведения фармакоэкономических исследований // Украинский медицинский часопис. – 2002. – №5 (31). – С. 20-29.

13. Мильникова И.С., Тернавский А.П. Экономика лекарственной помощи. – М., 2003. – 317 с.

14. Фармакоэкономічний аналіз в гериатричній клініці (методичні рекомендації). – Київ, 2007. – 25 с.

15. Филимонов А.А., Чернова Т.В., Васильева Л.И. Оценка эффективности медицинской и экономической деятельности крупной больницы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – №3. – С. 41-44.

16. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. П.А. Воробьева. – М., 2000. – С. 28-48.

17. Fick D.M., Waller J.L., Maclean J.R. Potentially inappropriate medication use in a medicare managed care population: association with higher costs and utilisation. // J Managed Care Pharm. – 2001. – Vol.7. – P. 407-413.

18. Inappropriate drug use among community-dwelling elderly / Hanlon J.T., Fillenbaum G.G., Schmader K.E., Kuchibhatla M., Horner R.D. // Pharmacoepidemiology. – 2000. – Vol. 20. – P. 575-582.

19. Weinstein M.C., Siegel J.E. Recommendations of the panel on cost-effectiveness health and medicine // JAMA. – 2004. – Vol. 284, № 11. – P. 778-783.

Отримано 01.09.10

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБІ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБІ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ – Дослідження варіабельності серцевого ритму дозволяє оцінити стан автономної нервової системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Результати дослідження свідчать про наявність у хворих на ГЕРХ змін у стані АНС, що дещо відрізняються залежно від тяжкості рефлюкс-езофагіту. Так, у хворих на ГЕРХ без езофагіту та у хворих на ерозивний езофагіт ступеня А спостерігається тенденція до симпатикотонії. У хворих на ерозивний езофагіт ступенів В і С значною мірою наявні також зростання показників, що є індикаторами парасимпатикотонії, а також ознаки вегетативного дисбалансу. Тяжкий перебіг ГЕРХ супроводжується також ознаками вегетативної дисфункції, виснаженням адаптаційних механізмів на тлі певного парасимпатичного домінування.

ВАРІАБЕЛЬНОСТЬ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ – Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) позволяет оценить состояние автономной нервной системы (АНС) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Результаты исследования свидетельствуют о наличии у больных ГЭРБ изменений в состоянии АНС, которые отличаются в зависимости от тяжести рефлюкс-эзофагита. Так, у больных ГЭРБ без эзофагита и у больных с эрозивным эзофагитом степени А наблюдается тенденция к симпатикотонии. У больных с эрозивным эзофагитом степени В и С отмечаются увеличение показателей, которые свидетельствуют о парасимпатикотонии, а также более выраженные признаки вегетативного дисбаланса. Тяжелое течение ГЭРБ сопровождается признаками значительной вегетативной дисфункции, истощением адаптационных механизмов на фоне определенного парасимпатического доминирования.

THE VARIABILITY OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THE HEART RATE ACCOMPANIED BY THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AS AN INDICATOR OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM'S FUNCTIONAL STATE – The study of the heart rate variability (HRV) allows to evaluate the state of the autonomic nervous system (ANS) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). The results indicate the presence of GERD with regard to the patients with changes in the state of ANS, which is slightly different depending on the severity of reflux esophagitis. Thus, the patients with GERD without esophagitis and patients with erosive esophagitis A display a tendency towards the prevalence of the sympathetic nervous system. In patients with erosive esophagitis degree B and C growth rates might be observed, which showed an increased tone of the parasympathetic nervous system. Severe GERD are also accompanied by signs of the autonomic dysfunction, exhaustion of adaptive mechanisms on the background of certain parasympathetic dominance.

Ключові слова: автономна нервова система, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, вегетативний дисбаланс, варіабельність серцевого ритму.

Ключевые слова: автономная нервная система, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вегетативный дисбаланс, вариабельность сердечного ритма.

Key words: gastroesophageal reflux disease, autonomic nervous system, autonomic imbalance, heart rate variability.

ВСТУП Автономна (вегетативна) нервова система (АНС) відіграє важливу роль у забезпеченні гомеостатичної рівноваги та нормального функціонування органів та систем організму. Останнім часом усе більше дослідників привертають увагу до вивчення ролі АНС в патогенезі різної соматичної патології, зокрема захворювань серцево-судинної, дихальної та травної систем [5, 8].

Враховуючи анатомо-фізіологічні особливості верхнього відділу шлунково-кишкового тракту та доведену роль АНС в регуляції моторики органів травлення, що може призвести до виникнення патологічних змін слизової ділянки шлунка і дванадцятипалої кишки [1, 4, 6], набувають актуальності про вплив стану АНС на перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), а також зв'язок клініко-морфологічних особливостей захворювання зі змінами вегетативного гомеостазу. У гастроентерологічній практиці встановлено роль вегетативного гомеостазу у виникненні виразкової хвороби, патології гепатобіліарної зони, функціональних розладів шлунково-кишкового тракту [3, 5]. Слід особливо зауважити, що питання вегетативних змін, які вносять надзвичайно важливий вклад у формування клініки та перебігу ГЕРХ, у даний час вивчені недостатньо [2].

Поодинокі дослідження стану АНС, що проводили переважно серед дітей та осіб молодого віку, хворих на ГЕРХ, демонструють, що порушення АНС при шлунково-стравохідному рефлюксі носять складний, різноспрямований характер. Очевидно, на перший погляд, парасимпатикотонія є компенсаторною реакцією вегетативного гомеостазу на підвищений тонус симпатичної нервової системи. Дані кардіоінтервалограм продемонстрували зростання показників, що відображають як стан симпатичної, так і парасимпатичної частин АНС, що свідчить про напруження компенсаторно-приспособувальних механізмів у хворих на ГЕРХ [7].

Одним із найперспективніших та клінічно цінних методів оцінки стану АНС є дослідження варіабельності серцевого ритму (ВРС). Водночас, розроблення і впровадження даного методу в клінічну та наукову практику розпочалися відносно недавно, тож дані щодо особливостей ВРС як у здорових осіб, так і у хворих на різні форми ГЕРХ є нечисленними та суперечливими. Тому вивчення особливостей ВРС у хворих на різні форми ГЕРХ представляє собою важливе наукове і практичне завдання, вирішення якого сприятиме розумінню фундаментальних основ патогенезу ГЕРХ, а також суттєво допоможе в діагностиці та оцінці клінічних перспектив при різних формах ГЕРХ [10].

Використовуючи для оцінки вегетативного гомеостазу ВРС, було визначено, що стан АНС у хворих із

різними формами ГЕРХ дещо відмінний. Виявлено, що рівень потужності HF діапазону (відображає активність парасимпатичної ланки вегетативного гомеостазу) був достовірно нижчим у пацієнтів з ерозивним рефлюкс-езофагітом порівняно з пацієнтами, хворими на неерозивний рефлюкс-езофагіт і здоровими. Потужність LF (показник впливу симпатичної нервової системи) та співвідношення LF/HF було значно нижчим у пацієнтів з неерозивними змінами стравоходу, ніж у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ і у здорових. Водночас, значущих кореляційних зв'язків між особливостями варіабельності серцевого ритму та тяжкістю ГЕРХ встановити не вдалося [9].

Вкрай важливим для встановлення об'єктивного характеру вегетативних змін, що супроводжують розвиток ГЕРХ, є забезпечення адекватної комплексної діагностики стану АНС. Вирішення цієї проблеми можливе лише за умови поєднання найбільш досконалих методик суб'єктивної та об'єктивної оцінки вегетативного балансу та особливостей АНС.

Метою дослідження стало дослідження особливостей ВРС при різних формах ГЕРХ як об'єктивного показника функціонального стану АНС і дати комплексну оцінку вегетативним змінам, що супроводжують розвиток ГЕРХ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 184 хворих, серед яких було 96 чоловіків та 88 жінок (відповідно 52,2 % та 47,8 % від загальної кількості пацієнтів). Середній вік обстежених склав 39,8 років; мінімальний – 17 років, максимальний – 70 років.

Діагноз захворювання було верифіковано комплексом клінічних, лабораторних та ендоскопічних методів обстеження. Для оцінки змін АНС застосовували сукупність методів дослідження, що включали опитувальник А.М. Вейна, схему дослідження для виявлення ознак вегетативної дисфункції за А.М. Вейном з оцінкою сукупності даних опитування, клінічного, лабораторного та інструментального обстеження хворих та визначення переваг симпатичного чи парасимпатичного тону в вегетативному гомеостазі, а також метод визначення стану АНС за допомогою дослідження варіабельності ритму серця (ВРС) з використанням системи Cardiospectr.

Методика визначення ВРС полягала в 5-хвилинній реєстрації пульсограми пацієнта з наступною комп'ютерною обробкою результатів. Вивчення показників серцевого ритму проводили згідно з рекомендаціями ESC і NASPE (European Society of Cardiology | The North American Society of Pacing and Electrophysiology) з використанням реєстратора та комп'ютерного програмного забезпечення ("Кардіоспектр") виробництва АТ "Сольвейг" (Київ, Україна). Загальними показниками, які характеризували загальну потужність, є SDNN (стандартне відхилення NN інтервалу, мс), RMSSD (квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN, мс), рNN50 % (% сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 %, %). RMSSD, рNN50 % та HF (потужність в діапазоні дуже високих частот (0,15-0,4 Гц), мс²) характеризують високочастотні складові і відображують стан парасимпатичної ланки, LF (потужність в діапазоні низьких частот (0,04-0,15) Гц), мс²) визначає стан симпатичної нервової системи, LF/HF (відношення LF до HF) – показник вегетативного балансу.

Міжгруповий та внутрішньогруповий статистичний аналіз із метою виявлення розбіжностей для кількісних ознак з нормальним або наближеним до нормального розподілом проводили за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента (включаючи обчислення t-критерію Стьюдента з роздільними оцінками дисперсій в порівнювальних групах та обчислення критерію Левена для виключення фактора нерівності дисперсій розподілу ознак) на персональному комп'ютері за допомогою офісного пакету Microsoft Excel та пакету прикладних програм Statistica (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Основні показники ВРС у здорових осіб відображують домінування серед обстежених ейтонічного типу АНС і відрізняються відносно невеликим діапазоном коливань окремих показників. Зокрема, частота серцевих скорочень у здорових обстежених у спокої коливається у межах (71±7) уд./хв, показники SDNN, RMSSD, та рNN₅₀ – відповідно (108±11,48) мс, (60±7,57) мс та (19±4,57) мс, а показники LF та HF – відповідно (1002±84,80) мс² та (696±122,98) мс². Симпатовагальний індекс у здорових осіб склав в середньому 1,51±0,41 (табл. 1). Описані характеристики в цілому відповідають результатам отриманих при застосуванні

Таблиця 1. Показники ВРС у здорових та у хворих на ГЕРХ

Показники	Здорові (n=89)	Хворі на ГЕРХ (n=184)	p
	1	2	
SDNN, мс	108 * (78; 139)	101 * (46; 149)	0,0049
RMSSD, мс	60 * (46; 85)	57 * (38; 87)	0,0360
рNN ₅₀ , мс	19 * (10; 33)	18 * (9; 36)	0,0483
LF, мс ²	1002 * (871; 1199)	1057 * (775; 1443)	0,0013
HF, мс ²	696 * (373; 994)	622 * (305; 1006)	0,0021
LF/HF	1,51 * (0,90; 2,94)	1,94 * (0,81; 4,09)	0,0000

Примітки: 1.* – достовірність відмінностей показників по відношенню до показників контрольної групи при p<0,05; 2. p – достовірність відмінностей показників між групами хворих.

анкети А.М. Вейна та схеми дослідження за Л.М. Вейном, згідно з яких 68,5 % здорових осіб належать до ейтонічного типу.

Натомість у хворих на всі форми ГЕРХ діапазон коливань показників є суттєво більшим, ніж у здорових. Так, частота серцевих скорочень у хворих на ГЕРХ

у спокої коливається у межах (74 ± 10) уд./хв, показники SDNN, RMSSD, та pNN_{50} – відповідно $(101 \pm 22,65)$ мс, $(57 \pm 10,79)$ мс та $(18 \pm 6,83)$ мс, а показники LF та HF – відповідно $(1057 \pm 147,37)$ мс² та $(622 \pm 206,02)$ мс². Симпатовагальний індекс у хворих на всі форми ГЕРХ склав в середньому $1,94 \pm 0,80$ (табл. 2).

Таблиця 2. Показники ВРС у хворих на ГЕРХ залежно від форми захворювання

Показники	ГЕРХ без езофагіту (n=112)	Ерозивний езофагіт А (n=53)	Ерозивні езофагіти В і С (n=19)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
SDNN, мс	101 * (58; 144)	98 * (46; 149)	103 (46; 143)	нд	нд	нд
RMSSD, мс	58 * (38; 87)	57 * (39; 83)	59 (42; 85)	нд	нд	нд
pNN ₅₀ , мс	17 * (9; 36)	18 (9; 36)	20 (10; 34)	нд	нд	нд
LF, мс ²	1059 * (804; 1443)	1076 * (794; 1340)	991 (775; 1299)	нд	нд	0,0484
HF, мс ²	629 * (311; 1004)	601 * (305; 1006)	644 (354; 961)	нд	нд	нд
LF/HF	1,91 * (0,91; 3,97)	2,05 * (0,88; 4,09)	1,81 * (0,81; 3,21)	нд	нд	нд

Примітки: 1.* – достовірність відмінностей показників по відношенню до показників контрольної групи при $p < 0,05$; 2. P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃, P₂₋₄ – достовірність відмінностей показників між групами хворих; 3. нд – відсутність достовірної різниці.

Наведені усереднені статистичні показники відображують зміщення вегетативного балансу в групі хворих на ГЕРХ у бік домінування симпатичного відділу. Це підтверджує дані опитування та клінічного обстеження щодо збільшення серед хворих питомої ваги осіб з симпатикотонією. Однак при аналізі цих закономірностей не можна обмежуватися лише дослідженням розбіжностей у особливостях вегетативної регуляції між здоровими особами та усією популяцією хворих на ГЕРХ. Встановлені особливості варіабельності серцевого ритму потребують деталізації з урахуванням клінічної форми захворювання, а також особливостей вегетативного тону.

Аналіз результатів дослідження продемонстрував, що у хворих на ГЕРХ без езофагіту спостерігається збільшення симпатичних впливів порівняно зі здоровими, при цьому діапазон коливань показників також є більшим, ніж у здорових. Слід зауважити, що окрім зростання середніх величин ознак, що виявляють симпатикотонію, саме у цій групі хворих ми реєстрували найбільші абсолютні значення показників, які є індикаторами активності симпатичної нервової системи. Так, максимальне значення LF склало 1443 мс², що на 16,9 % більше, ніж у здорових, на 7,1 % більше, ніж у хворих на ерозивний езофагіт ступеня А, на 10,0 % більше, ніж у хворих на ерозивний езофагіт ступеня В, і на 25,7 % більше, ніж у хворих на ерозивний езофагіт ступеня С. Синхронно із збільшенням показників, що є індикаторами активності симпатичного відділу АНС, зменшуються значення показників, що характеризують парасимпатичну активність. Зокрема, показники SDNN, RMSSD, та pNN_{50} у хворих на ГЕРХ без езофагіту є меншими за аналогічні показники у здорових осіб відповідно на 6,5 %, 3,3 % та 10,5 %, а показник активності високочастотної складової HF – на 9,7 % (табл. 2). Таким чином, одержані під час дос-

лідження варіабельності серцевого ритму дані в цілому підтверджують виявлену нами під час опитування та клінічного дослідження тенденцію до переважання у групі хворих на ГЕРХ без езофагіту проявів симпатикотонії.

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ерозивний езофагіт ступеня А певною мірою відрізняються від аналогічних у хворих на ГЕРХ без езофагіту та у здорових осіб. Насамперед, слід зазначити, що тенденція до симпатикотонії у цій клінічній групі не лише зберігається, але й середні величини індикаторів активності симпатичного відділу АНС є більшими, ніж серед хворих на усі інші форми ГЕРХ та у здорових. Хоча при цьому максимальні абсолютні значення показників симпатикотонії є дещо нижчими, ніж у хворих на ГЕРХ без езофагіту, загальна вираженість симпатикотонічних тенденцій у варіабельності серцевого ритму в цій групі хворих є найвищою. Симпатовагальний індекс у хворих на ерозивний езофагіт ступеня А є найвищим серед усіх клінічних груп хворих і здорових осіб (2,05), що підтверджує описані закономірності. Водночас, слід зауважити, що показники, які є індикаторами активності парасимпатичного відділу АНС, в середньому серед хворих на ерозивний езофагіт А є практично такими ж, як серед хворих на неерозивну ГЕРХ.

Наведені дані свідчать, що описане вище зміщення вегетативного балансу у бік симпатикотонії у загальній групі хворих на ГЕРХ, відбувається переважно за рахунок хворих на ГЕРХ без езофагіту та хворих на ерозивний езофагіт ступеня А, тобто при найлегших формах езофагітів, без суттєвих морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

У хворих на ерозивний езофагіт ступеня В, за даними дослідження, варіабельності серцевого ритму спостерігається більша вираженість парасимпатичної

активності, ніж у хворих на ГЕРХ без езофагіту та у хворих на ерозивний езофагіт ступеня А. Основні індикатори симпатикотонії у хворих на ерозивний езофагіт В є нижчими, ніж у хворих на ГЕРХ без езофагіту та у хворих на ерозивний езофагіт А: SDNN відповідно на 5,9 % та 9,2 %, RMSSD – відповідно на 3,4 % та 5,3 %, рNN₅₀ – відповідно на 17,6 % та 11,1 %, HF – відповідно на 2,4 % та 7,2 %. Водночас спостерігається певний дисбаланс між активністю симпатичної та парасимпатичної ланок АНС: індикатори симпатикотонії в цій групі хворих хоча й виявляють тенденцію до зменшення порівняно з хворими на ГЕРХ без езофагіту та хворими на ерозивний езофагіт ступеня А, але це зменшення відбувається асинхронно, з різним ступенем змін у окремих ланках АНС. Так, тенденції до зростання впливу парасимпатичного відділу виражені більш суттєво, ніж ознаки пригнічення симпатичних впливів. Зміщення вегетативного балансу у бік парасимпатикотонії у цій групі хворих відбувається переважно за рахунок зростання активності парасимпатичних впливів. На наш погляд, описані тенденції є свідченням загального дисбалансу АНС та вегетативної дезадаптації. Щодо хворих на ерозивний езофагіт ступеня С, то аналіз показників варіабельності серцевого ритму свідчить про глибоке виснаження адаптаційних механізмів у хворих цієї клінічної групи, а також про суттєві порушення нормального вегетативного балансу. Зокрема, показники спектрального аналізу свідчать про суттєве зниження загального енергетичного потенціалу, переважно за рахунок низькочастотної складової спектра. Водночас кількість хворих на ерозивний езофагіт ступеня С є надто незначною для повноцінного статистичного аналізу, і виявлені закономірності, на наш погляд, повинні розглядатися як орієнтовні, такі, що відображують загальні закономірності змін автономної регуляції у хворих на термінальні ступені ГЕРХ. Тому ми вважали за доцільне об'єднати дані показників хворих на ерозивний езофагіт В і хворих на ерозивний езофагіт С в одну групу (ерозивні езофагіти В і С) і надалі аналізувати їх в сукупності. Характеристики варіабельності серцевого ритму у цій групі визначаються переважно за рахунок хворих на ерозивний езофагіт В і відповідають описаним вище.

ВИСНОВКИ Одержані нами дані при дослідженні варіабельності серцевого ритму свідчать про наявність у хворих на ГЕРХ змін у стані АНС.

У вегетативному балансі хворих на різні форми ГЕРХ спостерігаються певні розбіжності.

У хворих на ГЕРХ без езофагіту та у хворих на ерозивний езофагіт ступеня А спостерігається тенденція до симпатикотонії, що супроводжується зростанням показників низькочастотної складової спектра, а також зменшенням показників, що відображують активність парасимпатичного відділу. У хворих на ерозивний езофагіт ступеня В і С відмічається зростання показників, що є індикаторами парасимпатикотонії, а

також ознаки вегетативного дисбалансу. Отже, тяжкі ступені ГЕРХ супроводжуються ознаками вегетативної дисфункції, виснаження адаптаційних механізмів на тлі певного парасимпатичного домінування.

Стан АНС є одним із надійних та сталих індикаторів загального перебігу ГЕРХ, і може бути рекомендований до використання у комплексі діагностичних заходів при цій нозології. Відносна простота, доступність, легкість у використанні сучасних методів діагностики стану АНС в поєднанні з їх достатньою інформативністю і надійністю створюють сприятливі умови для впровадження їх в клінічну практику для своєчасної та якісної діагностики і прогнозу при ГЕРХ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович О.О. Особливості стану вегетативної нервової системи в осіб з Нр (+) виразковою хворобою за результатами дослідження варіабельності серцевого ритму та її зміни під впливом комплексного лікування з використанням флуорензиду AML XII / О.О. Абрагамович, Я. Л. Лещук // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2007. – № 1-2. – С. 59-63.
2. Алексеева Ю.І. Особливості вегетативного гомеостазу у дітей із хронічною патологією гастродуоденальної зони / Ю.І. Алексеева // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – Т. 7, вип. 4 (20). – С. 61-64.
3. Дисфункция вегетативной нервной системы в формировании синдрома раздраженного кишечника и принципы ее коррекции / Н.А. Жуков, Е.А. Сорокина, В. А. Ахмедов [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2004. – №5. – С. 35-41.
4. Карулина Ю.В. Сучасні підходи до вирішення проблеми порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей з вегетативною дисфункцією / Ю.В. Карулина // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2008. – № 1. – С. 24-27.
5. Косинський О.В. Застосування спектрального аналізу варіабельності ритму серця для оцінки стану вегетативної нервової системи у пацієнтів з виразковою хворобою / О.В. Косинський // *Клінічна хірургія*. – 2006. – № 2. – С. 8-10.
6. Кузьминова Н.В. Вегетативные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью: диагностика и медикаментозная коррекция (1911) / Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // *Український терапевтичний журнал*. – 2009. – № 2 (70). – С. 37-39.
7. Николаева О.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.В. Николаева, Осам С.А. Саламех // *Врачебная практика*. – 2002. – № 2. – С. 95-98.
8. Особливості стану вегетативної нервової системи та адаптивних можливостей організму у дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С / М.Ф. Денисова, М.Б. Діба, О.П. Перфілов [та ін.] // *Перинатологія і педіатрія*. – 2008. – № 1 (33). – С. 80-88.
9. Cardiac autonomic regulation differentiates reflux disease with and without erosive esophagitis / C.L. Chen, W.C. Orr, C.C. Yang [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006(Sep.). – Vol.41(9). – P. 1001-1006.
10. Oesophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias / R. Cuomo, F. De Giorgi, L. Adinolfi [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2006 (Jul. 15). – Vol. 24 (2). – P. 361-370.

Отримано 13.09.10

ХІРУРГІЯ

УДК 618.3:618.19-006.327+616.34

©Т.О. Лісяна, О.І. Матяшова

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України”, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ВАГІНИ І КИШЕЧНИКУ У ВАГІТНИХ З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ ХВОРОБОЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ВАГІНИ І КИШЕЧНИКУ У ВАГІТНИХ З ФІБРОЗНО-КІСТОЗНОЮ ХВОРОБОЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ – Вивчено рівень інфікування (біоценоз піхви та кишечника) під час вагітності у 93 жінок з доброякісними захворюваннями молочних залоз. Встановлено порушення показників мікроекології піхви та дисбаланс бактеріальної флори кишечника залежно від форми мастопатії.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И КИШЕЧНИКА У БЕРЕМЕННЫХ С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ – Изучен уровень инфицирования (биоценоз влагалища и кишечника) при беременности у 93 женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Установлены нарушения показателей микроэкологии влагалища и дисбаланс бактериальной флоры кишечника в зависимости от формы мастопатии.

CHARACTERISTICS OF MICROBIOCENOSIS OF VAGINA AND INTESTINES IN PREGNANT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS BREAST DISEASE – The level of infection (the biocenosis in vagine end intestines) during pregnancy in 93 women with benign mastopatia was studied. The violation microecology of vagina end disbalance of intestinal bacterial flora due to different variants of mastopatia was carried out.

Ключові слова: біоценоз, дисбіоз, піхва, кишечник, вагітність.

Ключевые слова: биоценоз, дисбиоз, влагалище, кишечник, беременность.

Key words: biocenosis, disbiosis, vagina, intestines, pregnancy.

ВСТУП За визначенням ВООЗ (1984), мастопатія – фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз (ФКХМЗ) характеризується проліферативними і регресивними змінами тканини молочної залози (МЗ) зі зміненим співвідношенням епітеліального і сполучнотканинного компонентів [9].

Процеси росту, розвитку і формування молочної залози знаходяться під контролем ендокринної системи організму. Їх стан змінюється залежно від гормонального фону макроорганізму як в результаті фізіологічних процесів, так і при порушеннях репродуктивної системи [4, 5].

В основі захворювань МЗ є багато чинників: дисгормональні, генетичні, імунологічні, екологічні, інфекційні.

За різними статистичними даними, в популяції захворюваність на мастопатію складає 30-50 %, а серед жінок репродуктивного віку з різними гінекологічними захворюваннями досягає 36-95 % [1, 3].

Відомо, що від 25 % до 65 % жінок страждають від таких доброякісних захворювань МЗ як дисгормональна гіперплазія [2].

У розвитку дисгормональних гіперплазій МЗ значну роль відводять гінекологічним захворюванням. У 97,8 % жінок репродуктивного віку з нейроендокрин-

ними гінекологічними захворюваннями виявлено патологічну перебудову МЗ [6, 7].

Частота і вираженість патологічних змін МЗ корелює з частотою і тривалістю гінекологічних захворювань. Поєднання захворювань МЗ у репродуктивний період з гіперплазією ендометрія складає 60,5 %, хронічним аднекситом – 65,7 %, дисфункцією яєчників – 74,2 %, міомою матки – 86,3 % випадків [8, 10].

Як відомо, на характер та ступінь вираженості запального процесу впливає кількісний та якісний склад мікроорганізмів, що його викликають.

Метою роботи стало дослідження мікробіоценозу піхви та якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Численні літературні дані свідчать, що джерелом мікробної контамінації статевих шляхів може бути кишечник. Транслокація умовно-патогенної мікрофлори з кишечника на слизову оболонку піхви частіше відбувається за умов дефіциту місцевого імунітету та естрогензалежних порушень в епітеліальних клітинах піхви.

Такі зміни гормонального гомеостазу та місцевої резистентності до інфекційних агентів спостерігаються у вагітних з доброякісними пухлинами МЗ. Це зумовлює необхідність вивчати та проводити порівняльний аналіз показників мікроекології піхви та кишечника з метою розроблення обґрунтованих заходів профілактики та лікування запальних захворювань статевих шляхів у вагітних.

Обстежено 93 вагітні з доброякісними захворюваннями молочних залоз: 52 жінки, що склали I групу, мали кістозно-вузлову мастопатію та 41 жінка – дифузно-фіброзну мастопатію, які увійшли в II групу.

Вивчення мікробіоценозу статевих шляхів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори.

Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно з наказом № 535 МОЗ СРСР від 1985 року та наказом № 234 МОЗ України від 2007 року.

Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточко-сольовий агар, “шоколадний” агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, тіогліколеве середовище, середовище MRS для лактобактерій.

Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори.

Вивчення мікробіоценозу кишечника включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки. Ступінь порушення мікробіоценозу кишечника у вагітних оцінювали згідно з методичними рекомендаціями "Діагностика и лечение дисбактериозов кишечника", Москва, 1991.

Для кількісного аналізу мікрофлори кишечника з 1 г фекалій, доставлених без консервантів, готували робоче розведення (1:10), з якого робили ряд серійних розведень ($10^3 - 10^{11}$). Кількісні показники мікрофлори кишечника вивчали шляхом висіву 0,1 мл з кожного розведення на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, ВСА для виявлення патогенних ентеробактерій; жовточно-сольовий агар та середовище Сабуро – для визначення стафілококів та грибів; Ендо та цитрат Сіменса – для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій; 5 % кров'яний агар – для визначення гемолітичних кишкових паличок та середовище ЕДДС – для визначення ентерококів; 1 мл на середовище Блаурокка – для біфідобактерій та MRS – для лактобацил.

Кількісні показники росту мікробних клітин розраховували після підрахунку колоній та перерахування даних у десятичній логарифми. Одержані результати підлягали статистичній обробці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Одержані дані (табл. 1) свідчать, що в цілому видовий склад виділеної з піхви мікрофлори в окремих групах вагітних з дисгормональною мастопатією не відрізнявся між собою. Але якісні та кількісні показники мікроекології у вагітних з різними формами мастопатії певною мірою відрізнялись.

До складу виділеної з піхви вагітних мікрофлори з найбільшою частотою входило 16 видів мікроорганізмів. Спектр мікрофлори в цих групах пацієнтів переважно був представлений грампозитивною коковою мікрофлорою (стафілокок епідермальний, стафілокок епідермальний з гемолізом, ентерокок). Частота висіву цих мікроорганізмів знаходилась в межах 20-34 %.

У обстежуваних вагітних обох груп було виявлено значну контамінацію піхви ешеріяхіями (кишковою паличкою). У вагітних з кістозно-вузловою мастопатією – 17 % та дифузно-фіброзною – 15 %, частота висіву грибів роду *Candida* у вагітних I групи складала 36 %, II групи – 33 %. Підвищеною виявилась контамінація піхви вагітних обох груп ентерококом (відповідно 20 % – I група та 16 % – II група). У ході дослідження не виявлено різниці між частотою та характеристикою асоціативних форм мікробного обсіменіння статевих шляхів у вагітних обох груп.

Частіше мікробні асоціації були представлені різними видами умовно-патогенних бактерій (стафілококи та гриби роду *Candida*, ентерокок та ентеробактерії, частіше кишкова паличка). Частота асоціації різних мікроорганізмів становила у вагітних з кістозно-вузловою мастопатією 62 %, з дифузно-фіброзною – 56 %.

Кількісні показники обсіменіння статевих шляхів грампозитивною коковою умовно-патогенною мікрофлорою у вагітних обох груп перевищували діагностичний рівень.

Найвищими були показники висіву стафілокока епідермального з гемолізом (lg 4,6 КУО/мл), ентерокока (lg 5,0 КУО/мл), стрептокока зеленящого (lg 4,8 КУО/мл) у вагітних I групи з кістозно-вузловою мастопатією.

У вагітних II групи з дифузно-фіброзною мастопатією кількісні показники висіву різних видів стафілококів наближались до норми. Підвищення концентрації грампозитивних мікроорганізмів можна відмітити тільки у ентерокока (lg 4,4 КУО/мл) та зеленящого стрептокока (lg 4,2 КУО/мл).

Концентрація ентеробактерій, виділених з піхви досліджуваних, коливалась у межах – у вагітних I групи від lg 3,2 КУО/мл до lg 4,4 КУО/мл і у вагітних II групи – від lg 3,0 КУО/мл до lg 3,6 КУО/мл. Необхідно відмітити, що концентрації виділеної мікрофлори у вагітних з дифузно-фіброзною мастопатією були нижчими, ніж у обстежених вагітних з кістозно-вузловою мастопатією.

Таблиця 1. Якісні (%) та кількісні (КУО/мл) показники мікроекології статевих шляхів у вагітних жінок з кістозно-вузловою (I група) та дифузно-фіброзною (II група) мастопатією

Мікроорганізми	Вагітні з кістозно-вузловою мастопатією (I група)		Вагітні з дифузно-фіброзною мастопатією (II група)	
	%	lg КУО/мл	%	lg КУО/мл
Стафілокок епідермальний	22	4,2±0,03	32	3,9±0,06
Стафілокок епідермальний з гемолізом	34	4,6±0,05*	24	4,2±0,03
Стафілокок золотистий	14	4,2±0,02*	8	3,6±0,05
Стафілокок гемолітичний	12	4,3±0,03*	10	3,4±0,01
Стафілокок сапрофітний	7	3,8±0,06	12	4,1±0,04
Стрептокок гемолітичний	8	3,2±0,04	6	3,3±0,02
Ентерокок	20	5,0±0,02	16	4,4±0,04
Стрептокок зеленящий	13	4,8±0,04	8	4,2±0,05
Коринебактерії	8	3,6±0,06	7	3,4±0,07
Кишкова паличка	17	4,4±0,05*	15	3,6±0,02
Кишкова паличка з гемолізом	8	4,2±0,02*	2	3,0±0,02
Клебсієла	5	4,0±0,03	2	3,3±0,04
Ентеробактер	4	3,2±0,06	2	3,0±0,03
Протей	2	3,4±0,04	–	–
Гриби роду <i>Candida</i>	36	4,6±0,02	33	4,4±0,04
Лактобактерії		3,5±0,03		3,3±0,02

Примітка.* – різниця статистично вірогідна між показниками I та II груп ($p < 0,05$).

Нами не виявлено суттєвих відмінностей між кількісними показниками висіву грибів роду *Candida* у вагітних обох груп.

У завдання роботи входив аналіз стану нормальної мікрофлори у вагітних з мастопатіями. Встановлено суттєве зниження кількісних показників висіву лактобактерій у вагітних із кістозно-вузловою мастопатією Ig 3,5 КУО/мл, з дифузно-фіброзною мастопатією – Ig 3,3 КУО/мл.

Підсумовуючи вищенаведені результати досліджень піхви, необхідно констатувати те, що у вагітних з мастопатіями видовий склад мікрофлори в окремих групах не відрізняється між собою. Виявлена висока частота асоціативних форм бактеріальної контамінації вагіни.

У обстежених вагітних встановлено суттєве зниження концентрації індигенної мікрофлори.

Бактеріологічні дослідження кишечника було проведено у 36 вагітних з мастопатією (17 вагітних з кістозно-вузловою і 19 – з дифузно-фіброзною).

У вагітних з кістозно-вузловою мастопатією в ході обстеження виявлено порушення мікроекології кишечника, що відповідають II-III ступеню дисбіозу.

Якісний аналіз показників біоценозу свідчить про високу частоту висівання з випорожнень у вагітних з кістозно-вузловою мастопатією кишкової палички з гемолітичними властивостями – 14 %, умовно-патогенної мікрофлори (клебсієли, ентеробактер, протей, цитробактер) – 28 %, кишкової палички із зміненими ферментативними властивостями – 9 %, а також патогенного стафілокока – 6 %. Суттєвою була частота контамінації кишечника грибами роду *Candida* – 22 % (табл. 2).

Статистично достовірне збільшення показників концентрації ентеробактерій і грибів роду *Candida* у вагітних з кістозно-вузловою мастопатією відмічено на фоні дефіциту нормальної мікрофлори. З найбільшою частотою у обстежених вагітних I групи зареєстровано зниження показників висіву лактобактерій і тенденція до зниження біфідумбактерій. Лактобак-

терії виявлялись у 35 % досліджених I групи в концентраціях Ig 5,0 КУО/г – Ig 6,2 КУО/г. Біфідобактерії виявлялись у 52 % вагітних з кістозно-вузловою мастопатією, з них у більшості випадків в концентраціях Ig 6,5 КУО/г – Ig 7,0 КУО/г.

Вивчення кількісного рівня умовно-патогенної мікрофлори у вагітних з кістозно-вузловою мастопатією свідчить про активну контамінацію кишечника насамперед різними видами ентеробактерій: протей – Ig (8,0±0,06) КУО/г, клебсієла – Ig 7,4 КУО/г, ентеробактер – Ig 7,2 КУО/г, цитробактер – Ig 6,8 КУО/г.

У вагітних I групи також виявлено підвищення кількісних показників обсіменіння кишечника умовно-патогенними грампозитивними коками: стафілокок золотистий – Ig 4,6 КУО/г, стафілокок сапрофітний – Ig 5,3 КУО/г. Концентрація грибів роду *Candida* складала Ig 5,1 КУО/г.

У 68 % вагітних I групи виявлено асоціативні форми бактеріального обсіменіння кишечника. До складу асоціації найчастіше входили кишкові палички з гемолітичними властивостями, ентеробактерії (клебсієла, ентеробактер) та гриби роду *Candida*.

У вагітних II групи в ході обстеження виявлено порушення мікроекології кишечника, що відповідають I-II ступеню дисбіозу.

Бактеріологічне дослідження випорожнень кишечника вагітних II групи з дифузно-фіброзною мастопатією в анамнезі свідчить про більш низьку частоту виявлення умовно-патогенних ентеробактерій та стафілококів. Клебсієла висівалась у 9 % обстежених, ентеробактер – у 5 %, гемолітична кишкова паличка – у 8 %, кишкова паличка зі зміненими ферментативними властивостями – у 4 %, епідермальний стафілокок – у 9 %. Ентеробактерій роду протей не виявляли.

Гриби роду *Candida* контамінували кишечник у вагітних II групи в 14 %, що було значно менше ніж у вагітних I групи.

Необхідно відмітити, що у вагітних II групи з дифузно-фіброзною мастопатією, як і у вагітних I групи

Таблиця 2. Кількісні (КУО/г) та якісні (%) показники біоценозу кишечника у вагітних жінок з кістозно-вузловою (I група) та дифузно-фіброзною (II група) мастопатією

Мікроорганізми	Вагітні з кістозно-вузловою мастопатією (I група)		Вагітні з дифузно-фіброзною мастопатією (II група)	
	Ig КУО/г	%	Ig КУО/г	%
Кишкова паличка	7,8±0,02	95	7,9±0,04	96
Кишкова паличка зі зміненими ферментативними властивостями	7,2±0,04	9	6,1±0,02	4
Кишкова паличка лактозонегативна	6,4±0,06	4	6,2±0,03	2
Кишкова паличка гемолітична	6,8±0,03*	14	6,0±0,07	8
Клебсієла	7,4±0,04*	12	6,4±0,04	9
Цитробактер	6,8±0,02*	6	6,1±0,02	4
Протей	8,0±0,06	3	–	–
Ентеробактер	7,2±0,04*	6	6,0±0,04	5
Стафілокок золотистий	4,6±0,05	6	4,0±0,03	2
Стафілокок сапрофітний	5,3±0,03*	10	4,6±0,02	11
Стафілокок епідермальний	4,8±0,08	7	4,4±0,01	9
Ентерокок	7,2±0,04	19	7,4±0,04	24
Гриби роду <i>Candida</i>	5,1±0,07	22	4,3±0,03	14
Біфідобактерії	6,9±0,02*	52	6,8±0,05	73
Лактобактерії	6,0±0,03	35	6,2±0,04	46

Примітка. * – різниця статистично вірогідна між показниками I та II груп (p < 0,05).

спостерігалась тенденція до зниження індигенної мікрофлори. Саме ця мікрофлора відіграє виключно важливу роль у процесах травлення і обміну речовин. Біфідо- і лактобактерії завдяки продукції різноманітних ферментів беруть участь в обмінних процесах, у метаболізмі жовчних кислот, холестерину, підсилюють гідроліз білків та інше. У вагітних з дифузно-фіброзною мастопатією (II група) дефіцит лактобактерій було виявлено в 54 %, біфідобактерій – у 27 %. Кількісні показники індигенної мікрофлори біоценозу кишечника у вагітних II групи лише в частині досліджуваних досягали діагностичної норми. У більшості вагітних концентрації лактобактерій були на рівні 10^9 КУО/г – $10^6,4$ КУО/г, біфідобактерій не перевищували $10^7,0$ КУО/г.

Кількісний рівень обсіменіння кишечника умовно-патогенною мікрофлорою у вагітних з дифузно-фіброзною мастопатією знаходився в межах норми.

Гриби роду *Candida* виявляли в більш низьких концентраціях – $10^4,3$ КУО/г.

Асоціації різних видів умовно-патогенних бактерій (ентеробактерії та стафілокок епідермальний, ентробактерії та гриби роду *Candida*) реєстрували у вагітних II групи з меншою частотою – 54 %.

Вміст у кишечнику нормальної кишкової палички та ентерокока у вагітних обох досліджуваних груп суттєво від норми не відрізнялись.

Співставлення частоти асоціативних порушень мікроекології піхви та кишечника у вагітних залежно від форми мастопатії свідчить, що вона має відмінності та становить 55 % у жінок I групи та 41 % у жінок II групи.

Таким чином, одержані дані свідчать, що порушення мікроекології піхви та формування дисбіозу кишечника реєструють у вагітних як I, так і II груп, але більш суттєві зміни мікробіологічних показників спостерігаються у жінок I групи з кістозно-вузловою мастопатією.

ВИСНОВКИ 1. У вагітних жінок з дисгормональними захворюваннями молочної залози встановлено порушення показників мікроекології піхви та дисбаланс нормальної та умовно-патогенної мікрофлори кишечника, які мають відмінності залежно від форми мастопатії.

2. Погіршення мікроекології піхви та кишечника у жінок I групи з кістозно-вузловою мастопатією виявлялось з більшою частотою, ніж у вагітних з дифузно-фіброзною мастопатією та проявлялось у підвищенні кількісних показників висіву грампозитивної кокової мікрофлори, що має патогенні властивості та кишкової палички з гемолізом.

3. Формування асоціативних форм бактеріальної контамінації кишечника з більшою частотою реєстрували у вагітних I групи (68 %) порівняно з II групою жінок (54 %) та супроводжувалось значним дефіцитом нормальної мікрофлори.

4. Результати бактеріальних досліджень свідчать про доцільність контролю за показниками біоценозу як піхви, так і кишечника у вагітних із мастопатіями з метою своєчасної корекції дисбалансу між показниками нормальної та умовно-патогенної мікрофлори.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин с эндокринной патологией. – М.: Адамант, 2006. – С. 4-21.
2. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7-9.
3. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастоденоном // Современные аспекты лечения заболеваний молочных желез. Материалы научно-практической конференции. – М. – 2004 – С. 9.
4. Жук С.И. Дисгормональные нарушения у женщин репродуктивного возраста // Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 3.
5. Пиддубный М.И. Сочетание миомы матки с дисгормональной патологией молочной железы: Дисс. канд. мед. наук. – 1994.
6. Полякова В.А. Современная гинекология. – Тюмень: ФГУ-ИПП "Тюмень", 2004. – С. 354-358.
7. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению маммологических заболеваний и нарушений / Гинекология. – 2004. – № 5 (4). – С. 144-146.
8. Сидорова И.С., Боровкова Е.И. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста. – М.: Практическая медицина. – 2007. – С. 80.
9. Смолянка І.І., Ляшенко А.О. Фіброзно-кістозна мастопатія // Жіночий журнал. – 2007. – №1. – С. 80.
10. Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная мастопатия // Гинекология. – 2005. – Т.7. – № 3.

Отримано 31.05.10

© О.Л. Ковальчук, Д.Б. Фіра, С.І. Дуць, В.В. Мельничук

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПРОГНОЗУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА АЛГОРИТМ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

ПРОГНОЗУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА АЛГОРИТМ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ – У статті наведено результати дослідження згортальної системи крові та ендотеліальної стінки судин у хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутньою патологією вен нижніх кінцівок до та після проведення лапароскопічної холецистектомії. Запропоновано методи профілактики виникнення тромбоемболічних ускладнень у післяопераційний період та розроблено алгоритм дій для таких хворих в до- та післяопераційний періоди.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ УСЛОЖНЕНИЙ И АЛГОРИТМ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ – В статье приведены результаты исследования свёртывающей системы крови и эндотелиальной стенки сосудов в больных хроническим калькулёзным холециститом с сопутствующей патологией вен нижних конечностей до и после проведения лапароскопической холецистэктомии. Предложено методы профилактики возникновения тромбоземболических осложнений в послеоперационный период и разработано алгоритм действий для таких больных в до- и послеоперационный периоды.

THE PREDICTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND THE ALGORITHM OF THEIR PREVENTION IN PATIENTS AFTER THE LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY – In this article have been showed the results of researches of the coagulation system of blood and the endothelial walls of the vessels in patients with the chronic calculous cholecystitis with concomitant pathologic veins of lower extremities before and after laparoscopic cholecystectomy. The methods of prevention have been proposed of the thromboembolic complications in the postoperative period and the algorithm of actions for such patients in the pre- and postoperative periods.

Ключові слова: лапароскопічна холецистектомія, хронічний калькульозний холецистит, варикозна хвороба, ендотелін, фактор Віллебранда, фібриноген, згортальна система.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия, хронический калькулёзный холецистит, варикозная болезнь, эндотелин, фактор Виллебранда, фибриноген, свёртывающая система.

Key words: the laparoscopic cholecystectomy, the chronic calculous cholecystitis, a varicose disease, an endothelin, the factor of Willebrand, a fibrinogen, coagulation system.

ВСТУП Поява нових хірургічних технологій, удосконалення техніки оперативних втручань, високий рівень сучасної анестезіології та реаніматології приводять до зниження операційної летальності та зменшення кількості специфічних післяопераційних ускладнень. На цьому фоні тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок та його наслідки – тромбоемболія легеневої артерії та посттромботична хвороба – стають домінуючими загальними післяопераційними ускладненнями в різних галузях хірургії [1].

Пошук ефективних профілактичних заходів попередження тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у хворих після лапароскопічних оперативних втручань має важливе клінічне значення. Відомо, що виникнення таких ускладнень в останні роки зростає [4].

За даними літератури, тривалий пневмоперитонеум при виконанні лапароскопічних оперативних втручань є важливим чинником, який може призвести до розвитку тромбозу глибоких вен, а відтак розвитку тромбоемболії легеневої артерії. У країнах Європи це грізне ускладнення займає третє місце серед причин смертності [2].

При виконанні лапароскопічних втручань, накладання карбоксиперитонеуму в положенні Фовлера призводить до зниження швидкості кровотоку по стегнових венах, патологічного розтягнення венозної стінки, а відтак – венодилатації, що спричиняє пошкодження структури ендотелію. При цьому запускається синтез ендотелінів, які викликають вазоконстрикцію, та ініціюються процеси згортання крові.

Оскільки в післяопераційний період загроза розвитку тромбозу вен нижніх кінцівок зростає, то це в свою чергу доводить доцільність виконання симультанних операцій і необхідності застосування фізичних (еластичне бинтування нижніх кінцівок) або фармакологічних (антикоагулянтна терапія) методів профілактики до та після операції [5, 9, 10, 12, 13].

Порушення функції ендотелію пригнічує секрецію антиагрегуючих, протизгортальних та судинорозширювальних речовин. Ендотелій в цих умовах секретує дуже активні агреганти, коагулянти та вазоконстриктори. Важлива роль в цьому механізмі належить ендотеліну, основний механізм дії якого заключається у звільненні іонів кальцію [6, 7, 8].

Останнім часом одним із важливих маркерів дисфункції ендотелію вважають фактор Віллебранда (ФВ). Він синтезується в ендотелії та мегакаріоцитах; сульфурований глікопротеїд з великою молекулярною масою (1000 кД). Фактор Віллебранда стимулює початок тромбоутворення: сприяє прикріпленню рецепторів тромбоцитів до колагену та фібронектину судин, а також один до одного, тобто підсилює адгезію та агрегацію тромбоцитів [3, 11, 14].

Виходячи з цього, метою нашої роботи стало визначення вмісту фактора Віллебранда та ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на хронічний калькульозний холецистит із патологією вен нижніх кінцівок до проведення лапароскопічної холецистектомії та після неї, що дозволить виявити ступінь пошкодження ендотелію у таких пацієнтів. Оцінити в динаміці стан згортальної системи крові, а відтак, ризик розвитку тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок під час виконання лапароскопічних операцій.

Вищесказане дозволяє нам розробити тактичний алгоритм профілактичних заходів, зокрема симультанних оперативних втручань та обгрунтувати варіант вибору методу профілактики тромбоемболічних ускладнень з допомогою фізикальних чи фармакологічних засобів при виконанні лапароскопічних холецистектомій.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ На обстеженні знаходились 120 хворих, які були прооперовані лапароскопічно з приводу жовчнокам'яної хвороби в центрі малоінвазивної хірургії КЗ ТОР "ТУЛ" за період 2009 - 2010 рр. З них 32 чоловіки та 88 осіб жіночої статі. Вік хворих коливався від 30 до 60 років. Маса тіла в середньому складала 80 кг. Лапароскопічні оперативні втручання в положенні Фовлера проведено на органах верхнього відділу черевної порожнини. При виконанні лапароскопічних операцій використовували карбоксиперитонеум із створенням позитивного внутрішньочеревного тиску в середньому 14 мм рт.ст. З 120 хворих у 38 діагностовано супутню варикозну хворобу вен нижніх кінцівок.

Всіх хворих було поділено на 2 групи:

1 група – хворі на хронічний калькульозний холецистит без супутньої патології вен нижніх кінцівок.

2 група – хворі на холецистит із супутньою патологією – варикозна хвороба вен нижніх кінцівок.

Забір крові проводили з ліктьової вени до операції та відразу після неї, в якій визначали вміст фактора Віллебранда та ендотеліну імуноферментним методом. Оцінювали стан згортальної системи крові хворих за активованим частковим тромбoplastиновим часом, часом згортання крові, протромбіновим часом, концентрацією фібриногену.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що у хворих, які перебували у стаціонарі на лікуванні з приводу жовчнокам'яної хвороби, вміст ендотеліну в середньому становив 0,89 фмоль/мл. Після проведеної лапароскопічної холецистектомії вміст даного показника зріс на 0,39 фмоль/мл і становив 1,28 фмоль/л. (табл.1). Дані результати

свідчать про те, що вміст ендотеліну незначно відрізняється у таких хворих до та після операції.

У хворих, яких госпіталізовано із загостренням хронічного холециститу та супутньою патологією вен нижніх кінцівок, цей показник був дещо вищим, ніж у хворих 1-ї групи як до операції (в 1,8 раза), так і після операції, проведеної в положенні Фовлера (в 2,2 раза). Тому, звичайно, ризик розвитку тромбозів у таких пацієнтів значно вищий, що підтверджує необхідність активної профілактики ТЕУ, зокрема застосування антикоагулянтів в до- та післяопераційний період, а в окремих випадках – виконання симультанних операцій.

При визначенні фактора Віллебранда в обох групах хворих до проведення лапароскопічної холецистектомії у положенні Фовлера ми встановили, що у хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення хронічного калькульозного холециститу, цей показник становив в середньому 43 %. У хворих, для яких крім основного діагнозу було діагностовано варикозну хворобу вен нижніх кінцівок, він був на рівні 68 % (табл.2).

Після операції ми відмітили підвищення ф. Віллебранда у хворих 1-ї групи на 60 %, а в 2-й групі він зріс на 222 %.

При оцінці показників згортальної системи крові ми відмічали, що після лапароскопічної холецистектомії у хворих на варикозну хворобу, прооперованих в положенні Фовлера, показники активованого часткового тромбoplastинового часу знижувалися з 26 с до 21 с. Аналогічна тенденція до зниження спостерігалась щодо показників протромбінового часу у цій же групі обстежуваних (табл.3). У хворих, які не мали супутньої патології, вищевказані показники достовірно змінювались.

Таблиця 1. Вміст ендотеліну (фмоль/мл) в крові хворих, які знаходились на лікуванні у стаціонарі з приводу жовчнокам'яної хвороби

Групи хворих	До операції	Після проведеної лапароскопічної холецистектомії	Різниця у вмісті ендотеліну
Жовчнокам'яна хвороба, n=82	0,89±0,02	1,28±0,04 P<0,05	0,39±0,01
Жовчнокам'яна хвороба + патологія вен нижніх кінцівок, n = 38	1,58±0,06	2,82±0,08 P<0,05	1,24±0,05

Таблиця 2. Показники фактора Віллебранда в сироватці хворих (%) після лапароскопічної холецистектомії

Групи хворих	До операції	Після проведеної операції на жовчному міхурі	Різниця у вмісті ф.Віллебранда
Жовчнокам'яна хвороба, n=82	43,0±1,7	103,0±3,5 P<0,05	60,0
Жовчнокам'яна хвороба + патологія вен нижніх кінцівок, n = 38	68,0±2,1	290,0±2,7 P<0,005	222,0

Таблиця 3. Зміни показника протромбінового часу (с) у хворих до і після лапароскопічної холецистектомії

Групи хворих	До операції	Після операції (положення Фовлера)
Холецистит, чоловіки, n =21	18,2±0,8	14,8±0,3 P<0,05
Холецистит + варикоз, чоловіки, n =11	18,2±0,5	12,3±0,5 P<0,05
Холецистит, жінки, n =61	18,4±0,7	13,6±0,5 P<0,05
Холецистит + варикоз, жінки, n =27	18,2±0,5	12,0±0,6 P<0,05

Дослідження часу згортання крові у різних групах хворих до і після операції показало достовірне зменшення його у тих пацієнтів, оперативні втручання яким проводили у положенні Фовлера. Причому, більш

виражено час згортання крові знижувався в групі хворих із супутньою варикозною хворобою вен нижніх кінцівок (на 2 хв), що посилювало ризик виникнення тромбозів у післяопераційний період (табл. 4).

Таблиця 4. Час згортання крові (хв) у хворих до і після лапароскопічної холецистектомії

Групи хворих	До операції	Після операції (положення Фовлера)
Холецистит, чоловіки, n =21	6,00±0,25	4,80±0,20 P<0,05
Холецистит + варикоз, чоловіки, n =11	5,80±0,17	3,80±0,20 P<0,05
Холецистит, жінки, n =61	5,80±0,21	5,20±0,15 P>0,05
Холецистит + варикоз, жінки, n =27	5,40±0,12	3,20±0,16 P<0,05

Паралельно у всіх групах хворих вивчали концентрацію фібриногену. Встановлено, що в обстежуваних із супутньою патологією вен нижніх кінцівок порівняно з іншою групою хворих в післяопераційний період цей показник зростав (до операції він становив 4,0 г/л, а після операції – 4,3 г/л). В той час у пацієнтів без супутньої патології, яким проводили лапароскопічні втручання в положенні Фовлера, зміна концентрації фібриногену була менш вираженою.

Досліджені нами показники ендотеліальної дисфункції та згортальної системи крові вказують на схильність розвитку у даних пацієнтів тромботичних ускладнень. Тому ми запропонували наступний алгоритм застосування фізікальних і фармакологічних засобів профілактики ТЕУ та термінів виконання симультанних оперативних втручань на венах нижніх кінцівок:

1. Хворим на жовчнокам'яну хворобу з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень у доопераційний період із продовженням в післяопераційний, протягом 7 днів вводили низькомолекулярні гепарини в дозі 0,2 мл та застосовували ранню рухову активність прооперованих;

2. Пацієнтам із супутнім варикозним розширенням вен віком до 35 років (ХВН 0-I ст.) з переважною локалізацією на гомілках в доопераційний із продовженням у післяопераційний періоди, протягом 7 днів вводили низькомолекулярні гепарини в дозі 0,2 мл, використовували еластичне бинтування нижніх кінцівок та ранню рухову активність у післяопераційний період;

3. Прооперованим із супутньою варикозною хворобою вен нижніх кінцівок віком після 35 років (ХВН I-II ст. і вище) виконували симультанну сафенектомію та вводили низькомолекулярні гепарини 0,4 мл протягом 7-10 днів;

4. У пацієнтів із розширенням вен (ХВН III ст.) з високим операційним ризиком, оперованих за ургентними показаннями, одночасно перед ЛХЕ виконували кроссектомію, або обмежувались операцією Троянова та вводили низькомолекулярні гепарини 0,4 мл протягом 10 днів.

Усім хворим, прооперованим лапароскопічно в положенні Фовлера, без супутньої патології, зокрема розширених вен нижніх кінцівок, вважаємо за необхідне профілактичне введення низькомолекулярних гепаринів (0,2 мл на добу не менше 5 днів).

ВИСНОВКИ Розвиток ендотеліальної дисфункції при виконанні лапароскопічної холецистектомії посилюється супутньою варикозною хворобою вен нижніх кінцівок, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів.

При аналізі результатів гемостазиограми виявлено схильність до гіперкоагуляційного синдрому в післяопераційний період. Ці зміни більше виражені у пацієнтів із супутньою варикозною хворобою вен нижніх кінцівок, тому ведення післяопераційного періоду потребує адекватної медикаментозної корекції системи гемостазу та застосування фізікальних методів профілактики ТЕУ у всіх хворих, оперованих у положенні Фовлера. При наявності варикозної хвороби рекомендовано виконувати симультанні операції залежно від ступеня ХВН та стадії розвитку захворювання.

Запропонований нами тактичний алгоритм дій дає змогу мінімізувати вірогідність ускладнень у післяопераційний період.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоемболия легочной артерии. Эпидемиология. Этиопатогенез. Профилактика. – М: Триада-Х, 2000. – 136 с.
- Бобров О.Е., Семенюк Ю.С., Мендель Н.А. Рейзин. Осложнения лапароскопических операций, связанные с суффляцией газа в брюшную полость // Хірургія України. – 2002. – № 1. – С. 54-60.
- Бокарев И.Н., Привалова Е.В., Привалова Н.В. Особенности изменения фактора Виллебранда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 5. – С. 101-103.
- Васильюк М.Д., Шевчук А.Г., Федорченко В.М., Васильюк С.М. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів після лапароскопічної холецистектомії з приводу гострого холециститу // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 2. – С. 145-148.
- Галимов О.В., Нуртдинов М.А., Сендерович Е.И. и др. Сочетанные лапароскопические вмешательства при желчно-каменной болезни // Вестн. хир. – 2002. – № 1. – С. 82-86.
- Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.
- Кудряшева О.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гомеостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 65-70.

8. Мелкумянц А.М., Балашов С.А., Хяютин В.М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелий // Физиолог. Журн. – 1992. – № 6. – С. 70-78.

9. Ничитайло М.Ю., Скумс А.В., Дяченко В.В. та ін. Симультанні операції в лапароскопічній хірургії. Наш досвід та перспективи // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 2. – С. 10-13.

10. Ничитайло М.Ю., Скумс А.В., Дяченко В.В. та ін. Симультанні операції як спосіб усунення супутніх захворювань та покращання результатів лапароскопічної холецистектомії / Клінічна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 55.

11. Поливода С.Н., Черпок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Укр. ревматол. журнал. – 2000. – №1. – С. 13-17.

12. Сахаутдинов В.Г., Галимов О.В., Праздников Э.Н. и др. Особенности выполнения сочетанных лапароскопических вмешательств // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – № 3. – С. 22-23.

13. Zhonghua Wai Wang Q., Deng S., Li E. Combined laparoscopic surgery // Ke Za Zhi. – 1997. – Vol. 35, № 2. – P. 84-88.

14. Reldy M.A., Chopek M., Chao S. et al. Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells // Amer. J. Pathology. – 1989. – Vol. 134, № 4. – P. 857-864.

Отримано 10.09.10

УДК 616.716.4-001.5-018.4-02:616.71-007.234

©Я.П. Нагірний, Р.М. Ступницький

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького**ВПЛИВ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМАТИЧНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ**

ВПЛИВ ПОЧАТКОВОГО РІВНЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМАТИЧНИМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ – Обстежено 56 осіб чоловічої статі з травматичними переломами нижньої щелепи. Встановлено зниження рівня мінералізації новоствореної кісткової мозолі в ділянці перелому, а також підвищення частоти виникнення гнійних ускладнень у хворих на остеопенію.

ВЛИЯНИЕ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ – Обследовано 56 лиц мужского пола с травматическими переломами нижней челюсти. Установлено снижение уровня минерализации новообразованной костной мозоли в участке перелома, а также повышение частоты возникновения гнойных осложнений у больных с остеопенией.

INFLUENCE OF INITIAL MINERAL DENSITY LEVEL OF THE BONE TISSUE ON REPARATIVE OSTEOGENESIS FEATURES AT PATIENTS WITH MANDIBLE TRAUMATIC FRACTURES – 56 males with mandible traumatic fractures have been surveyed. Decrease of the neogenic bone callosity mineralization level in the part fracture and also increase of purulent complications occurrence frequency at patients with osteopeniya have been established.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, репаративний остеогенез, особливості перебігу.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, репаративный остеогенез, особенности течения.

Key words: bone tissue mineral density, reparative osteogenesis, features of a current.

ВСТУП Структурно-функціональний стан кісткової тканини (СФСКТ) є одним із факторів, який значною мірою детермінує характер перебігу відновних процесів у ній при травматичному пошкодженні [1]. Питанню вивчення впливу СФСКТ на характер перебігу відновних процесів приділяється значна увага дослідників, оскільки втрата кісткової речовини зумовлює зниження основних її функцій [2].

Літературні дані свідчать про значний відсоток осіб, серед постраждалих із травматичними переломами нижньої щелепи (ТПНЩ), у яких виявлено порушення СФСКТ [3-5]. Однак даних про вплив СФСКТ на перебіг репаративних процесів у хворих з ТПНЩ в доступній літературі ми не знайшли.

Метою дослідження стало вивчення особливостей мінералізації новоствореної кісткової мозолі в ділянці перелому, а також частоти виникнення гнійних ускладнень залежно від початкового рівня МЩКТ у хворих із травматичними переломами нижньої щелепи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 56 хворих чоловічої статі з травматичними односторонніми переломами нижньої щелепи віком від 18 до 46 років. При госпіталізації хворих обстежували за стандартною схемою: збирали анамнез, оцінювали загальний та місце-

вий стан, рентгенологічне та лабораторне дослідження. Лікування у всіх хворих проводили шляхом накладання назубних шин і міжщелепової гумової тяги. Проводили традиційну медикаментозну терапію, яка включала антибіотик (переважно лінкоміцин), анальгетики, десенсibiliзуючі препарати, вітаміни.

Хворих поділено на 2 групи залежно від початкового рівня МЩКТ: 1-ша група – контрольна (39 хворих) із показниками МЩКТ в межах вікової норми, 2-га група (17 хворих), у яких виявлено остеопенію.

Вивчення СФСКТ проводили методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрі DPX-A виробництва "Lunar Corporations", США. Для аналізу відібрано такі показники: МЩКТ в г/см² на рівні L₁-L₄, Т-індекс, що відображає відхилення кісткової маси обстежуваного хворого від показників референтної бази комп'ютера, подається в SD (стандартне відхилення цього показника). Згідно з рекомендаціями ВООЗ [6], межі коливань Т-індексу оцінювали: при T > +1, як остеосклероз, при -1 < T < +1, як норму, при -2,5 < T < -1, як остеопенію, при T < -2,5, як остеопороз. Дослідження проводили одноразово – при госпіталізації хворого.

Дослідження ступеня мінералізації новоствореної кісткової мозолі в ділянці перелому проводили за допомогою ехоостеометрії. Застосовували ехоостеометр ЕОМ-0,1ц. Досліджували здорову (контроль) і пошкоджену сторону згідно з методикою Т.Д. Заболотного [7]. Дослідження проводили в динаміці: на 10-й, 20-й день лікування, через 1, 2, 3 і 4 місяці.

Отримані цифрові дані піддавали статистичному аналізу методом варіаційної статистики. Вираховували середню арифметичну величину (M) та її похибку (m). Достовірність змін, враховуючи малі величини показників часу розповсюдження ультразвукової хвилі, оцінювали за допомогою робастного критерію Левіна-Брауна-Форсайта [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Для вивчення особливостей мінералізації новоствореної кісткової мозолі проводили порівняння швидкості розповсюдження ультразвукової хвилі у ділянці перелому в обох групах хворих. Базуючись на даних літератури [9] про високий ступінь кореляції показників МЩКТ поперекового відділу хребта, які виявлені денситометрично, і показників часу розповсюдження ультразвуку на нижній щелепі, які встановлені ехоостеометрично за методикою [7], вважали, що зміни МЩКТ нижньої щелепи відбуваються паралельно із змінами МЩКТ хребта. За контрольну величину вважали час розповсюдження ультразвукової хвилі на здоровій стороні нижньої щелепи. Результати досліджень свідчать про залежність швидкості мінералізації новоствореної мозолі від початкового рівня

МЩКТ. У хворих на остеопенію впродовж усього періоду дослідження рівень мінералізації мозолі був нижчим, про що свідчить збільшення часу проходження ультразвукової хвилі (рис. 1).

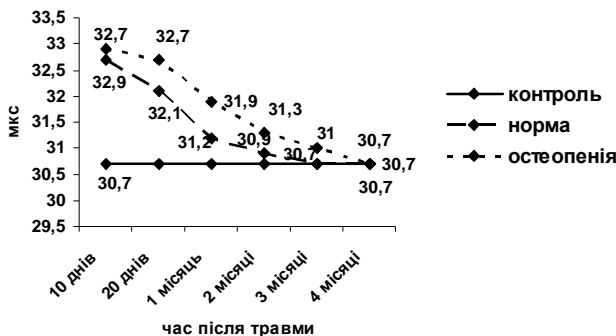


Рис. 1. Динаміка ехоостеометричних показників ділянки перелому нижньої щелепи залежно від початкового стану кісткової тканини.

Повне відновлення мінеральної структури кістки в ділянці перелому відбувається у хворих з нормальними показниками початкового рівня МЩКТ через 3 місяці після травми, а у хворих на остеопенію термін відновлення щільності кісткової тканини подовжується на 4 тижні. Таким чином, початковий рівень МЩКТ істотно впливає на процес формування кісткової тканини в ділянці перелому. Уповільнення темпів мінералізації призводить до зниження міцності новоствореної кісткової тканини і продовжує термін реабілітації хворих.

Проведено порівняння частоти виникнення посттравматичних гнійних ускладнень у вигляді нагноєння кісткової рани і посттравматичного остеомієліту у хворих обох порівнюваних груп. Встановлено, що частота виникнення гнійних ускладнень у порівнюваних групах суттєво відрізняється (табл. 1).

Таблиця 1. Частота виникнення гнійних ускладнень у хворих із травматичними переломами нижньої щелепи залежно від початкового рівня мінеральної щільності кісткової тканини

Групи порівняння	Нагноєння кісткової рани, %	Посттравматичний остеомієліт, %
1 (здорові)	10,2	12,8
2 (остеопенія)	11,8	17,6

Як свідчать дані з таблиці, у хворих 2-ї групи сформована чітка тенденція до підвищення частоти гнійних ускладнень як в ранній період – нагноєння кісткової

рани, так і в більш пізній у вигляді посттравматичного остеомієліту.

Таким чином, зниження МЩКТ є фактором ризику виникнення ускладнень. Перш за все порушуються стабільно-часові характеристики формування кісткової мозолі, що проявляється у продовженні терміну відновлення мінеральної щільності новоствореної кісткової тканини в ділянці перелому. З іншого боку підвищення частоти гнійних ускладнень як в ранній, так і у віддалений період після травми, свідчить про зниження опірності такої кісткової тканини до інфекційних агентів.

ВИСНОВКИ 1. Мінеральна щільність кісткової тканини є фактором впливу на перебіг репаративного остеогенезу у хворих із травматичними переломами нижньої щелепи.

2. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини призводить до зниження рівня мінералізації кісткової мозолі в ділянці перелому і продовжує термін відновлення мінеральної структури кісткової тканини у ділянці перелому.

3. Остеопенія є фактором ризику виникнення гнійних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома. Собр. 4 / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, К. К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С. 99-105.
- Дедух Н.В. Регенерация костной ткани при остеопорозі / Н.В. Дедух, О.А. Нікольченко, А.М. Побел // Укр. мед. альманах. – 2003. – № 2. – С. 66-69.
- Рябоконе Е.Н. Структурно-функциональное состояние костной системы у больных с переломами мышечкового отростка нижней челюсти // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 2. – С. 134-136.
- Тимофеев А.А., Поворознюк В.В., Каминский В.В. Ультразвуковая остеоденситометрия в хирургической стоматологии // Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика та лікування / Зб. матер. II Укр. Наук.- практ. конф., 28–30 травня, 1997 р., м. Львів. – Львів, 1997. – С. 142-143.
- Рябоконе Е.Н., Любченко О.В., Худякова М.Б., Рябоконе С.В. К методике ультразвуковой остеоденситометрии нижней челюсти // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии: сб. науч. тр. – Вып. 3. – Харьков. гос. мед. ун-т. – Харьков: ХГМУ, 2000. – С. 52-54.
- Нейко Є.М., Головач І.М., Митник З.М. Клінічні, інструментальні і лабораторні методи діагностики остеопорозу. – Івано-Франківськ: вид-во ІФМА, 2001. – 54 с.
- Комплексное лечение и профилактика заболеваний пародонта при сердечно-сосудистой патологии: метод. рекомендации / Т.Д. Заболотный и др. – Львов, 1990. – 14 с.
- Brown M.B., Forsythe A.B. Robust test for the equality of variances // Journal of the American Statistical Association. – 1974. – № 69. – P. 264-267.
- Нагірний Я.П. Денситометричні і ехоостеометричні дослідження в діагностиці репаративного остеогенезу при травматичних переломах нижньої щелепи / Я.П. Нагірний // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №4. – С. 60-62.

Отримано 05.09.10

УДК 616.316-008.8+616-089.843:577.3:616.33-002.44:616.342-002.44

© О.А. Непрелюк, С.І. Жадько, П.М. Колбасін

Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського, м. Сімферополь

ПОКАЗНИКИ БІОПОТЕНЦІАЛІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В ОРТОПЕДИЧНИХ ХВОРИХ НА ТЛІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА І ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПІСЛЯ УСТАНОВКИ ІМПЛАНТАТІВ

ПОКАЗНИКИ БІОПОТЕНЦІАЛІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В ОРТОПЕДИЧНИХ ХВОРИХ НА ТЛІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА І ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПІСЛЯ УСТАНОВКИ ІМПЛАНТАТІВ – Вивчено показники біопотенціалів ротової порожнини в ортопедичних хворих після установки імплантатів на тлі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. З'ясовано виражений протекторний ефект препарату "Ербісол", який веде до більш ранніх термінів репарації.

ПОКАЗАТЕЛИ БИОПОТЕНЦИАЛОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВАНДЦЯТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ ИМПЛАНТАТОВ – Изучены показатели биопотенциалов ротовой полости в ортопедических больных после установки имплантатов на фоне язвенной болезни желудка и дванадцатиперстной кишки. Выявлен выраженный протекторный эффект препарата "Эрбисол", ведущий к более ранним срокам репарации.

INDICATORS OF MOUTH BIOPOTENTIALS IN ORTHOPEDIC PATIENTS IN THE PRESENCE OF GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER AFTER INSTALLATION OF IMPLANTS – We studied parameters of mouth biopotentials in orthopedic patients after installation of implants on the background of gastric ulcer and duodenal ulcer. It was revealed marked protective effect of the drug "Erbisol", leading to earlier timing of repair.

Ключові слова: біопотенціали, імплантанти, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.

Ключевые слова: биопотенциалы, имплантаты, язвенная болезнь желудка и дванадцатиперстной кишки.

Key words: electrical forces, implants, gastric ulcer disease and duodenal ulcer.

ВСТУП У дентальній імплантології залишаються актуальними питання, пов'язані з профілактикою розвитку запальних ускладнень у тканинному комплексі опорних зон ортопедичних конструкцій [1]. Успіх ортопедичного лікування пацієнтів із застосуванням дентальних імплантатів можливий при ефективній реабілітації навколишніх тканинних структур і залежить від морфофункціонального стану і реактивності опорних м'яких тканин [2, 3]. Успіх ортопедичного лікування залежить від ранньої діагностики запальних ускладнень у періімплантатних м'яких тканинах опорних зон ортопедичних конструкцій, особливо у пацієнтів з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, оскільки серед уражень внутрішніх органів саме патологія шлунково-кишкового тракту викликає найбільші зміни в порожнині рота [4].

Виходячи з вищевикладеного, метою нашого дослідження стало вивчення біопотенціалів ротової порожнини в ортопедичних хворих, які страждають від виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки після установки внутрішньокісткових імплантатів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для проведення дослідження було обстежено 87 пацієнтів (37 жінок і 50 чоловіків) у віці від 21-64 років. Підбираючи пацієнтів,

ми враховували загальний стан організму, перенесені і супутні захворювання, анатомо-фізіологічний стан порожнини рота. Пацієнтів було поділено на III групи: в I групу ввійшли ортопедичні хворі без соматичної патології – 20 пацієнтів; у II групу – ортопедичні хворі із соматичною патологією (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки) – 27 пацієнтів; III групу склали 25 пацієнтів, які потребують ортопедичної допомоги, з фоновою соматичною патологією, яким упродовж перших 30 днів після імплантації через день в/м вводили імуномодулятор "Ербісол" по 1 мл. Крім того, обстежено 15 практично здорових осіб (норма), які не потребують ортопедичного лікування – контрольна група. Ортопедичне лікування проводили за двоетапною методикою імплантації гвинтовими ендосальними імплантатами "Уімпл".

При проведенні дослідження ми використали препарат "Ербісол" – імуномодулятор, репарат, адаптоген. Цей препарат містить низькомолекулярні "сигнальні" фрагменти мембранних глікопротеїнів, що виконують функцію "маркерів фізіологічного стану клітин", які при патологічних порушеннях гомеостазу активують імунну систему. Препарати класу "Ербісол" впливають тільки на розбалансовані системи, уражені органи і тканини та залишаються практично індиферентними для здорового організму, не викликаючи побічних реакцій.

Для вивчення біопотенціалів ротової порожнини ми використали біопотенціалометр БПМ-03, адаптований для дослідження в стоматології.

Весь отриманий цифровий матеріал оброблювали методом варіаційної статистики з виведенням критерію Стюдента, достовірними вважали показники при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз біопотенціалів ротової порожнини показав, що до 1 місяця після установки імплантатів спостерігалось статистично значне $p < 0,05$ у всіх групах спостережень зниження біопотенціалів (табл.1).

У наступні терміни спостережень (3 міс.) також відмічався прогресуючий ріст біопотенціалів, найбільш маніфестно виражений у пацієнтів II групи, які страждають від виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, де його показники збільшувались на 29,7 % порівняно з контролем ($p < 0,01$) і становить $(205,0 \pm 2,5)$ мв. До 6 місяців спостережень у пацієнтів I групи (ортопедичні хворі без соматичної патології) і пацієнтів III групи (ортопедичні хворі із соматичною патологією та з використанням препарату "Ербісол") електрофізіологічні показники ротової порожнини нормалізувались, набуваючи по відношенню до контролю недостовірний характер ($p > 0,05$). Однак до цього терміну спостережень у ортопедичних хворих II групи показники біопотенціалів залишались на висо-

Таблиця 1. Показники електропотенціалів ротової порожнини ортопедичних хворих на тлі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки після установки імплантатів (м в)

Групи спостережень	Терміни спостережень (місяці)			
	1	3	6	12
1 група – ортопедичні хворі без соматичної патології, n=20	189,0±2,8 p<0,05	192,0±3,9 p<0,05	168,0±4,0 p>0,05	160,0±2,5 p>0,05
2 група – ортопедичні хворі із соматичною патологією, n=27	187,0±3,6 p<0,05	205,0±2,5 p<0,01	201,0±3,0 p<0,01	178,0±2,7 p>0,05
3 група – ортопедичні хворі з соматичною патологією із застосуванням Ербісолу, n=25	185,0±3,0 p<0,05	194,0±4,0 p<0,05	173,0±3,5 p>0,05	161,0±2,6 p>0,05
Контроль (здорові), n=15	158,0±3,5			

Примітка. p – достовірність по відношенню до контролю.

кому рівні і були на 27,2 % (p<0,0) вище контролю. У віддалені терміни спостережень до 12 місяців після установки імплантатів електрофізіологічні показники ротової порожнини у всіх досліджуваних групах наближались до контрольних показників.

ВИСНОВКИ Після установки імплантатів спостерігається ріст біопотенціалів ротової порожнини, найбільш маніфестно виражений у пацієнтів з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки, ці зміни відмічаються аж до 6 місяців після установки імплантатів.

Використання імуномодулятора “Ербісол” у ортопедичних хворих із соматичною патологією скорочує терміни нормалізації біопотенціалів до 3-х місяців, що свідчить про процеси репарації, які швидше настають.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Винникова Н.И. Влияние хронического воспалительного процесса при пародонтозе на организм человека / Н.И. Винникова // Материалы научно-практической конференции врачей-стоматологов Северного Кавказа. – Махачкала, 1975. – С. 85-87.
2. Одонтогенные очаги как одна из причин заболеваний органов желудочно-кишечного тракта / М.Е. Семендяева, Т.В. Алешина, Г.Н. Матвеев О.А. Заболотина // Сочетанные гастроэнтерологические заболевания. Взаимосвязанные поражения органов ротовой полости и органов пищеварения (труды 27 конференции). – Смоленск, 1999. – С. 183-186.
3. Матвеева А.И. Некоторые аспекты осложнений при использовании зубных имплантатов / А.И. Матвеева, А.А. Кулаков // Сборник научных трудов. – Самара, 1992. – С. 114-116.
4. Артемьев Е.Н. Значение взаимозависимости внутренних и стоматологических заболеваний / Е.Н. Артемьев // Советская медицина. – 1968. – №10. – С. 16-20.

Отримано 02.06.10

ЧАСТОТА І ФАКТОРИ РИЗИКУ ТЯЖКОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЧЕРЕЗ ЛИЦЬОВУ МАСКУ ПІД ЧАС АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ

ЧАСТОТА І ФАКТОРИ РИЗИКУ ТЯЖКОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЧЕРЕЗ ЛИЦЬОВУ МАСКУ ПІД ЧАС АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ – Метою роботи було порівняти характеристики різних факторів щодо прогнозування тяжкої вентиляції через лицьову маску у хворих в тиреоїдній хірургії. Обстежено 400 хворих, яким проведено оперативне втручання на щитоподібній залозі. У результаті проведеного дослідження було встановлено ефективність шкал “Індекс тяжкої інтубації” ($\chi^2=26,27$; $p<0,0001$) і Cormack – Lehane ($\chi^2=12,46$; $p<0,001$) порівняно з іншими прогностичними факторами.

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА ТРУДНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ ЛИЦЕВУЮ МАСКУ ВО ВРЕМЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ – Целью нашей работы была оценка эффективности различных факторов для прогнозирования трудной вентиляции через лицевую маску. Обследовано 400 больных, которым проведено оперативное вмешательство на щитовидной железе. В результате проведенного обследования была установлена эффективность шкал “Индекс трудной интубации” ($\chi^2=26,27$; $p<0,0001$) и Cormack – Lehane ($\chi^2=12,46$; $p<0,001$) по сравнению с другими прогностическими факторами.

FREQUENCY AND RISK FACTORS OF DIFFICULT VENTILATION VIA FACE MASK IN ANESTHETIC MANAGEMENT OF THYROID SURGERY – The aim of our work was to evaluate the effectiveness of various factors for predicting difficult mask ventilation. There were examined 400 patients who were conducted surgical interference on a thyroid gland is surveyed is lead. As a result of the survey was established efficacy scale “Index of difficult intubation” ($\chi^2=26,27$; $p<0,0001$) and Cormack – Lehane ($\chi^2=12,46$; $p<0,001$) in comparison with other prognostic factors.

Ключові слова: тяжка вентиляція через маску, прогностичні фактори, тиреоїдна хірургія.

Ключевые слова: трудная вентиляция через маску, прогностические факторы, тиреоидная хирургия.

Key words: difficult mask ventilation, risk factors, thyroid surgery.

ВСТУП Під час проведення загальної анестезії тяжка інтубація трахеї є потенційно небезпечною [1, 2, 3]. Хоча термін “тяжка інтубація” вважається загальноприйнятним, але ця проблема є більш широкою і включає в себе всі елементи контролю за дихальними шляхами, оксигенацію та елімінацію вуглекислого газу [3]. У клінічній анестезіології з метою більш чіткого визначення проблеми підтримання прохідності верхніх дихальних шляхів введено термін “тяжкі дихальні шляхи” (ТДШ) [1, 4, 5]. Даний клінічний термін охоплює всі клінічні ситуації, коли анестезіолог має труднощі із забезпеченням ефективної вентиляції через лицьову маску, труднощі при інтубації трахеї або обидві проблеми одночасно [9, 10]. За даними літератури, частота тяжкої інтубації складає до 15,5 %, невдалої інтубації – 0,5–2,5 %, тяжкої вентиляції – від 3,1 до 6 % [7, 8].

Найбільшу загрозу для безпеки хворого має ситуація, коли в анестезіолога водночас виникають труднощі з інтубацією і вентиляцією, що може призвести

до гіпоксичного пошкодження головного мозку або летального кінця. Дана клінічна ситуація виникає у 0,1–0,5 % випадків, а від 0,2 до 2,0 % закінчується крикотиреотомією [2, 3, 6].

Слід зазначити, що респіраторні ускладнення посідають перше місце (44 %) серед ускладнень під час анестезіологічного забезпечення. Характерно, що в подібній ситуації у анестезіологів відсутній чіткий план дій у зв'язку з тим, що цей стан був непередбачуваним.

Тяжка вентиляція через маску – клінічна ситуація, при якій анестезіолог не може забезпечити адекватну вентиляцію через лицьову маску внаслідок різних причин. Найчастішими предикторами тяжкої вентиляції через лицьову маску є: вік >55 років, наявність бороди, відсутність зубів, індекс маси тіла >26 кг/см², хрпіння та синдром сонного апное [4, 5, 9, 10]. Але незавжди ці фактори можуть завбачити цей стан, поодинокі вони мають низьку чутливість і мають значну кількість хибнопозитивних результатів [9].

У зв'язку з вищевикладеним, особливої актуальності набуває порівняльна характеристика існуючих факторів ризику і пошук нових, що дасть змогу із більшою точністю прогнозувати труднощі під час вентиляції через лицьову маску і завчасно запобігати виникненню фатальних ускладнень.

Метою нашої роботи стало порівняння характеристики різних факторів щодо прогнозування тяжкої вентиляції через лицьову маску у хворих в тиреоїдній хірургії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основу роботи було покладено результати 400 анестезіологічних забезпечень оперативних втручання на щитоподібній залозі. Серед них – 170 (43 %) хворих на вузловий зоб, 125 (31 %) хворих на полінодозний зоб та 105 (26 %) хворих на рак щитоподібної залози. Жінок було – 369 (92 %), а чоловіків – 31 (8 %).

Ризик загальної анестезії оцінювали за шкалою Американської асоціації анестезіологів. Прогнозування тяжкої інтубації трахеї проводили за допомогою шкал “Індекс тяжкої інтубації трахеї” і Cormack–Lehane [5]. При прогнозуванні тяжкої вентиляції через лицьову маску враховували наступні фактори: патологія щитоподібної залози, ризик загальної анестезії, вік і стать хворих, ожиріння, коротка шия, хрпіння, тяжка інтубація трахеї, тест Маллампаті, тіроментальна дистанція, дані шкал “ІТІ” і Cormack – Lehane.

Всі операції виконували під внутрішньовенним наркозом зі штучною вентиляцією легень. Інтраопераційний моніторинг проводили згідно з Гарвардським протоколом.

Статистичну обробку проводили за допомогою статистичної програми “STATSOFT STATISTICA 6.0”. Для об'єктивної оцінки реальності та ступеня достовірності

результатів вимірювань різних показників у хворих, програмний комплекс застосовував вичислення критерію χ^2 Пірсона. Для оцінки значущості відмінностей використовували t-критерій Стюдента для двох залежних виборок. Дозвіл на проведення дослідження отримано Комісією з питань біоетики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати проведених досліджень показали, що частота тяжкої вентиляції через лицьову маску у хворих в тиреоїдній хірургії становить 7,3 %. Встановлено, що патологія щитоподібної залози вірогідно не впливає на частоту тяжкої вентиляції (таблиця 1), хоча найбільш часто (4,0 %) цю клінічну ситуацію реєстрували у хворих на вузловий зоб. Невірогідний вплив також мали ступінь ризику загальної анестезії і стать

хворого, хоча у хворих жіночої статі частота тяжкої вентиляції була вищою (6,8 %) порівняно із чоловіками (0,5 %).

Як видно з таблиці 1, вік хворого, тест Маллампаті і тяжка інтубація трахеї вірогідно ($p < 0,05$; $\chi^2 = 6,63$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,39$, $p < 0,05$ відповідно) асоціювались із труднощами під час вентиляції через лицьову маску.

Аналізуючи вплив інших факторів, ми отримали наступні результати. Вірогідний вплив на прогнозування тяжкої вентиляції через маску мали: наявність III-IV ступенів за шкалами "ІТІ" і Cormack-Lehane, наявність короткої шиї, а також тироментальна дистанція і хропіння в анамнезі ($\chi^2 = 26,27$, $p < 0,0001$; $\chi^2 = 12,46$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 27,22$, $p < 0,0001$; $\chi^2 = 11,49$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 14,02$, $p < 0,001$ відповідно) (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняльний вплив різних факторів на частоту тяжкої вентиляції через лицьову маску

Фактори	Вентиляція через маску		χ^2	p
	тяжка	легка		
Вузловий зоб	16 (4,0 %)	154 (38,5 %)		
Полінодозний зоб	8 (2,1 %)	117 (29,3 %)	0,52	>0,05
Рак щитоподібної залози	5 (1,2 %)	100 (25,0 %)	1,39	>0,05
ASA: 1-2 клас	8 (2,0 %)	197 (49,4 %)	0,07	>0,05
3-4 клас	21 (5,3 %)	173 (43,3 %)		
Вік (роки)	56,89±9,3	44,68±11,6		<0,05
Стать: жіноча	27 (6,8 %)	342 (85,5 %)	0,44	>0,05
чоловіча	2 (0,5 %)	29 (7,2)		
Ожиріння	22 (5,5 %)	54 (13,5 %)	13,89	<0,001
Тест Маллампаті: III-IV	5 (1,3 %)	16 (4,0 %)	6,63	<0,05
Шкала Cormack-Lehane: III-IV	11 (2,8 %)	39 (9,8 %)	12,46	<0,001
Шкала ІТІ (бали): ≤2	15 (3,8 %)	356 (89,0 %)	26,27	<0,0001
≥3	14 (3,5 %)	15 (3,8 %)		
Тироментальна дистанція: <5см	19 (4,8 %)	50 (12,5 %)	11,49	<0,001
Тяжка інтубація трахеї	9 (2,3 %)	27 (6,8 %)	5,39	<0,05
Коротка шия	22 (5,5 %)	31 (7,8 %)	27,22	<0,0001
Хропіння в анамнезі	15 (3,8 %)	31 (7,8 %)	14,02	<0,001

Співставлення отриманих результатів і даних літератури показало, що нові фактори ризику (шкала "ІТІ", шкала Cormack-Lehane і коротка тироментальна дистанція) більш вірогідно передбачають ризик тяжкої вентиляції через лицьову маску. Слід відмітити, що під час проведеного дослідження, летальних випадків і гіпоксичних пошкоджень головного мозку під час тяжкої вентиляції не було. Дана клінічна ситуація ускладнювалась нетяжкою гіпоксемією впродовж короткого часу, і потім швидко корегувалась.

Як показав наш клінічний досвід, проблема тяжкої вентиляції через лицьову маску в тиреоїдній хірургії існує і частота її досить висока. Таким чином, завдяки появі нових факторів ризику, перспективи прогнозування даної клінічної ситуації можуть поліпшитись. Ми вважаємо, що ключовим моментом для зменшення ризику респіраторних ускладнень внаслідок тяжкої вентиляції є передопераційна оцінка стану дихальних шляхів пацієнта та ризику тяжкої вентиляції через лицьову маску, що дозволяє попередньо планувати свої дії і визначати альтернативні підходи щодо забезпечення прохідності дихальних шляхів.

ВИСНОВКИ 1. Частота тяжкої вентиляції через маску становить 7,3 %.

2. Патологія щитоподібної залози, ризик анестезії і стать хворого не мають вірогідного впливу на ризик виникнення тяжкої вентиляції.

3. Поряд із загальноприйнятими предикторами тяжкої вентиляції на її частоту вірогідно впливають тест Маллампаті, тяжка інтубація трахеї і наявність короткої шиї.

4. Вірогідний вплив на прогнозування тяжкої вентиляції мають: шкали "Індекс тяжкої інтубації" і Cormack-Lehane, коротка тироментальна дистанція.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні даної проблеми з метою об'єднання факторів ризику для створення шкали щодо прогнозування тяжкої вентиляції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Буров Н.Е. Протокол обеспечения проходимости дыхательных путей / Н.Е. Буров // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 4. – С. 2-15.
- Виноградов В.Л., Лихванцев В.В., Лысенко В.А. Анализ смертных случаев и необратимых поражений ЦНС как осложненный анестезиологических пособий // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 14-17.
- Неотложные состояния в анестезиологии: Пер. с англ. / Под ред. К. Олмана. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 367 с.
- Олман К. Оксфордский справочник по анестезии: Пер с англ. / Под ред. Е.А. Евдокимова и А.А. Митрохина. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 764 с.
- Реввер Н. Атлас по анестезиологии: Пер. с нем. – М.: МЕД-пресс-информ, 2009. – 392 с.

6. Guohua Li et al. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005 // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110. – P. 759-765.
7. Sachin Kheterpal et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 105. – P. 885-891.
8. Sachin Kheterpal et al. Predictors and outcomes of impossible mask ventilation // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110. – P. 891-897.
9. Sunanda Gupta¹, Rajesh Sharma, Dimpel Jain. Airway assessment: predictors of difficult airway // *Indian J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 49. – P. 257-262.
10. The Difficult Airway Algorithm of the American Society of Anesthesiologists // *Anaesth Analg.* – 2003. – Vol. 96. – P. 1230-1242.

Отримано 04.06.10

ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ВАГІТНИХ В УМОВАХ ЕКОЛОГІЧНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧЧЯ

ЛІКУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ВАГІТНИХ В УМОВАХ ЕКОЛОГІЧНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧЧЯ – Метою дослідження стало вивчення чинників місцевого імунітету ротової порожнини і вплив на них імунно- і біокорегувального лікування. При включенні в комплекс лікування вагітних з патологією пародонта і слизистої оболонки порожнини рота таблетованого імуномодуліну і лактобактерину спостерігається скорочення тривалості запального процесу. Клінічний ефект корелював з достовірним збільшенням клітинного і гуморального чинників неспецифічної резистентності ротової порожнини. Після лікування виявлено зниження показників гігієнічного індексу, пародонтального індексу, підвищення стійкості капілярів ясен у вагітних.

ЛЕЧЕНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ – Целью исследования было изучение факторов местного иммунитета ротовой полости и влияние на них иммуно- и биокорректирующего лечения. При включении в комплекс лечения беременных с патологией пародонта и слизистой оболочки полости рта таблетированного иммуномодулина и лактобактерина наблюдается сокращение длительности воспалительного процесса. Клинический эффект коррелировало с достоверным увеличением клеточного и гуморального факторов неспецифической резистентности ротовой полости. После лечения выявлено снижение показателей гигиенического индекса, пародонтального индекса, повышение стойкости капилляров десны у беременных.

THE TREATMENT OF THE STOMATOLOGIC DISEASE AT THE PREGNANT IN ECOLOGICALLY UNFAVOURABLE CONDITIONS – The aim of investigation was the study of oral cavity's local immunity factors, immuno and biocorrecting treatment influence on them. In including into the complex of treatment of the pregnant with parodonta and mucous membrane of oral cavity pathology of the lactobacterin tablets the decreasing of duration of inflammatory process is observed. Clinic effect is correlated with increasing of cellular and humoral factors nonspecific resistance of the oral cavity. After the treatment the decreasing of hygienic and parodontal indices and increasing of the pregnant's gum capillaries steadfastness was revealed.

Ключові слова: вагітність, пародонтит, патологія слизової оболонки порожнини рота, неспецифічна резистентність, імуномодулін, лактобактерин.

Ключевые слова: беременность, пародонтит, патология слизистой оболочки полости рта, неспецифическая резистентность, иммуномодулин, лактобактерин.

Key words: pregnancy parodontitis, mucous membrane of the oral cavity's pathology, unspecific resistance, immunomodulin, lactobacterin.

ВСТУП Під час вагітності з боку щелепно-лицьової ділянки може розвиватися запалення і ретракція ясен, що призводить до фіброзного переродження стінок кровоносних судин пародонта і як результат розвитку пародонтиту [1, 2]. Цей стан часто перебігає на тлі зниження неспецифічної резистентності організму і місцевого імунітету ротової порожнини. При вагітності зменшення кількості даних чинників сприяє посиленню пародонтального конфлікту, що диктує необхідність включати в комплексну терапію імунокоригувальні препарати [5].

Для ефективного лікування патології пародонта необхідна дія на патологічний процес, мікрофлору порожнини рота і чинники місцевого імунітету. Тому в комплекс лікування вагітних з патологією пародонта були включені імуномодулятор нового покоління – таблетований “Імуномодулін” і препарат-пробіотик – “Лактобактерин” (обидва препарати вироблено в Узбекистані).

Терапевтичний ефект таблетованого імуномодуліну пояснюється його впливом на імунну систему, який виражається в підвищенні фагоцитарної активності нейтрофілів, в збільшенні вмісту лізоциму в слині і кількості імунокомпетентних клітин, а також в зростанні титру IgA [3, 4].

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження стало вивчення чинників місцевого імунітету ротової порожнини і вплив на них імунно- і біокорегувального лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Стан порожнини рота досліджували у 63 вагітних жінок 22-35 років, в різних термінах вагітності, що проживають в сільських районах Хорезмської області Узбекистану з діагнозом гінгівіт, пародонтит, стоматит. До і після лікування визначали гігієнічний індекс Гріна-Вермілліона, пародонтальний індекс, стійкість капілярів за методом Кулаженко, кількість імуноглобулінів слини за Манчіні (1964), активність лізоциму слини за Ш.К. Аділову, А.М.Т. Бектімірову (1989).

Враховуючи різноманіття клінічної картини, що характеризує і супроводжує інфекційно-запальні захворювання слизових оболонок порожнини рота і пародонта, тяжкість клінічного стану пацієнтки, ми застосовували бальну систему. У перелік були включені основні симптоми, що визначають характеристики патологічного процесу: пастозність ясен, застійна гіперемія, кровоточивість, пародонтальні кишени, виткання гною, під- і над'ясенні камені, рухливість зубів, біль, втрата зубів, лімфаденіт, запах з рота. Лікування вагітних із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота і патологією пародонта проводили за такою схемою: санація порожнини рота; полоскання антисептичними засобами; застосування імуномодулятора (імуномодулін) і пробіотиків загальної дії (лактобактерин). Курс місцевої імунокорекції таблетованим імуномодуліном – по 2 таблетки на день протягом 28 днів. Лактобактерин розчиняли в дистильованій воді (1 мл) і отриману суміш наносили на ватних турундах на 30 хв безпосередньо в пародонтальні кишени (одна доза містить не менше 10^7 живих лактобактерій), процедуру проводили щодня протягом 4 тижнів. Для того, щоб слина не змивала і не розріджувала суміш лактобактерину, заздалегідь ділянки пародонта ізолювали за допомогою ватних валиків і слиновідсмоктувача. Процедуру проводили кожен робочий день протягом чотирьох тижнів.

Вагітних було поділено на чотири групи. I група – пацієнтки, що приймали стандартне лікування і імуномодулін (20 жінок); II група – пацієнтки, що отримували стандартне лікування і місцево використовували суспензію лактобактерину (20 жінок); III група – пацієнтки, які приймали імуномодулін і лактобактерин, а також стандартне лікування (23 жінки); IV група – (контрольна) пацієнтки отримували тільки стандартне лікування (15 жінок).

Стандартне лікування включало навчання пацієнток правилам гігієни порожнини рота, постійний контроль за їх дотриманням, видалення над- і під'ясенних зубних відкладень, місцеву протизапальну терапію, яка полягала в промиванні пародонтальних кишень 0,2 % розчином хлоргексидину, введенні в пародонтальні кишени гелю "Метрогіл-дента". Стандартне лікування стоматиту включало місцеву обробку порожнини рота протизапальними, антисептичними і кератопластичними засобами.

Кожну з груп було поділено на 3 підгрупи відповідно до тяжкості процесу: легка, середня і тяжка. З метою визначення ефективності препаратів, що вивчаються, попереднє лікування полягало тільки в ручному видаленні зубних відкладень без використання антимікробних і протизапальних засобів.

Отримані дані піддавалися статистичній обробці з визначенням критерію Стьюдента і Фішера. Достовірними вважали відмінності, що задовольняють умови $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Оцінювали ефективність кожного з препаратів порівняно з контрольною групою. Результати оцінювали клінічно і лабораторно через 21-30 днів після закінчення курсу лікування. Позитивним підсумком вважали перехід тяжкого ступеня патології пародонта в менш тяжкий або нормалізацію стану. Клінічний ефект виражався в зменшенні гострих запальних явищ і хворобливості в місцях ураження, а також в послабленні печіння і дискомфорту. Використання препарату не знімає необхідності проводити звичайне пародонтологічне лікування.

При застосуванні імуномодуліну і лактобактерину в різних групах пацієнток не відмічено побічних реакцій. Вагітні в більшості випадків відзначали поліпшення суб'єктивних відчуттів, з боку порожнини рота поліпшувалося виділення слини, зникали неприємні смакові відчуття і запах з рота, зменшувалася кількість нальоту і відкладень на язиці і зубах.

У III групі пацієнтів вже на 3-й день після прийому препарату 85 % пацієнток вказали на значне зменшення хворобливих відчуттів і кровоточивості ясен. При огляді: значне зменшення пастозності і набряку, обмеження і зменшення зони запальних змін, очищення і зменшення виразок, поява свіжої грануляції.

Ретроспективний аналіз результатів через 3 місяці показав, що в 96 % випадків пацієнтки відзначили добрі і відмінні результати лікування імуномодуліном і лактобактерином. Зникли прояви з боку уражених ділянок, значно зменшився дискомфорт при споживанні їжі, зокрема деяких подразнювальних харчових продуктів, 4 % пацієнтів пояснили поліпшення стану використанням комплексу лікувальних заходів і відмовою від хімічно і фізично подразнювальної їжі. Крім

того, після курсу лікування імуномодуліном і лактобактерином 62 % пацієнтів, що мають супутні захворювання з боку органів верхніх дихальних шляхів і 49 % з боку органів травлення, вказали на поліпшення стану.

При об'єктивному дослідженні стану слизової оболонки порожнини рота безпосередньо після закінчення курсу терапії імуномодуліном і лактобактерином зафіксована відсутність ознак гострого запального процесу і його хронізації, поліпшення стану слизових оболонок, виражена позитивна динаміка при початкових уповільнених і рецидивуючих ураженнях.

Ефективність лікування імуномодуліном і лактобактерином оцінювали за самооцінкою пацієнток і результатами вивчення об'єктивних критеріїв.

При аналізі результатів лабораторних і інструментальних методів досліджень клінічно значущих змін з боку основних параметрів гомеостазу виявлено не було. Викликає інтерес стан слизової порожнини рота і його динаміка під впливом терапії імуномодуліном з лактобактерином. Ці дані демонструють діагностично значущі зміни слизової оболонки порожнини рота і пародонта у пацієнток I групи. Відмічено також зменшення кількості пацієнток, у яких спостерігали тенденцію до ослаблення імунного гуморального контролю до можливих причинно значущих патогенів.

Відсоток зниження виявлених інфектів коливався від 10 до 50 %, при цьому підвищення неспецифічного імунного контролю, за даними рівня пізніх специфічних антитіл, виявлялося в середньому у 10-15 % обстежених пацієнток. При визначенні клітинних і функціональних характеристик імунного статусу включених в I групу пацієнток не зафіксовано діагностично значущих змін, а ті, що вже є, відображали варіанти різноманітної конфігурації параметрів імунного статусу і не мали клінічного значення з погляду необхідності корекції. При аналізі ефективності застосування імуномодуліну і лактобактерину в II і III групах звертав на себе увагу тяжкий стан як місцевих проявів ураження слизової оболонки порожнини рота і пародонта, так і вираженість загальних або системних проявів захворювання. З позицій нозологічного діагнозу ця група представлена хронічним пародонтитом середнього і тяжкого ступеня тяжкості. За всіма аналізованими характеристиками в 3 групі відмічені більш виразніші позитивні результати. Найбільший клінічний ефект визначається за симптомами, що відбивають місцеві зміни в патологічному осередку. При цьому вже протягом перших 3-5 днів від початку приймання імуномодуліну і лактобактерину 68 % пацієнток відзначали значне зменшення набрякості, больових відчуттів, підвищеної чутливості до подразнювальних чинників. Позитивний результат терапії відзначили як "хороший" і "відмінний" 90 % пацієнток III групи і 75 % II групи. На тлі поліпшення місцевого процесу більшість жінок відзначали поліпшення самопочуття, працездатності, настрою.

Клінічний ефект достовірно корельований з результатами, отриманими при дослідженні слизової оболонки порожнини рота і специфічної гуморальної відповіді на них. Після проведеного лікування виявлено достовірне зниження показників гігієнічного індексу, пародонтального індексу, підвищення стійкості

капілярів ясен. Рівень лізоциму зріс до 14,5 мг/л. У спектрі імуноглобулінів достовірно збільшилася кількість IgA (джерела sIgA).

Встановлені зміни в системі загального і місцевого імунітету супроводжувалися помітними клінічними ефектами. Аналіз показників клітинних чинників неспецифічної резистентності слини у вагітних з патологією пародонта у всіх групах показав, що найпозитивніший ефект відмічено в III групі. Статистично достовірно змінилися показники моноцитів і лімфоцитів, рівень яких знизився, відповідно, в 1,4-1,6 рази ($P < 0,05$). Спостерігалися деякі зміни величини показника паличкоядерних нейтрофілів особливо в III групі (у 1,4 рази). Показники сегментоядерних нейтрофілів достовірно не змінилися ($P > 0,05$). Комплексне призначення вагітним імуномодуліну і лактобактерину приводить до зниження показників клітинних запальних реакцій. Слід зазначити, що в контрольній групі ці показники знижуються, але статистично незначно ($P > 0,05$).

При вивченні динаміки гуморальних чинників неспецифічної резистентності серед спостережуваного контингенту встановлено, що гуморальні чинники у всіх групах змінювалися у бік збільшення (позитивний ефект). Проте найбільш значущо рівень sIgA і титр лізоциму зростає в III групі.

ВИСНОВКИ 1. При включенні в комплекс лікування вагітних з патологією пародонта і слизової оболонки порожнини рота таблетованого імуномодуліну і лактобактерину спостерігається скорочення тривалості запального процесу, значне зменшення хворобливих

проявів, зниження термінів репаративних процесів, зниження потреби застосування антибактеріальних препаратів.

2. При прийманні таблетованого імуномодуліну і лактобактерину у вагітних всіх груп не спостерігали побічних ефектів і небажаних явищ.

3. Клінічний ефект застосування препаратів корелював з достовірним збільшенням клітинного і гуморального чинників неспецифічної резистентності ротової порожнини.

4. Після проведеного комплексного лікування виявлено достовірне зниження показників гігієнічного індексу, пародонтального індексу, підвищення стійкості капілярів ясен у вагітних.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грудянов А.И. Заболевания пародонта и меры их профилактики / А.И. Грудянов, О.А. Фролова // *Стоматология*. – 2006. – №12. – С. 23-26.
2. Коржова В.В. Показатели иммунитета и стоматологического статуса у матерей, родивших детей с внутриутробной задержкой развития / В.В. Коржова // *Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов*. – 1998. – №2. – С. 15-19.
3. Лукиных Л.М. Эффективность использования препарата "Имудон" для профилактики и лечения кариеса / Л.М. Лукиных // *Стоматология*. – 2002. – №2. – С. 59-61.
4. Canakci V. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women // V. Canakci, C.F. Canakci, A.J. Yildirim // *Clin. Periodontol.* – 2007 №34 (8). – P. 639-45.
5. Ressler-Maerlender J. Oral health during pregnancy: current research / J. Ressler-Maerlender, R. Krishna, V. Robison // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2005. – №14 (10). – P. 880-882.

Отримано 23.03.10

ВИКОРИСТАННЯ ФІБРИНОВОГО ГЕЛЮ АУТОКРОВІ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ НА АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКАХ

ВИКОРИСТАННЯ ФІБРИНОВОГО ГЕЛЮ АУТОКРОВІ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ НА АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКАХ – Для відновлення об'єму та структури кісткової тканини альвеолярних відростків після видалення кіст великих розмірів та профілактики післяопераційної атрофії успішно використано кісткопластичний матеріал "Остеопласт-К" в суміші з компонентами фібринового гелю аутокрові у 12 пацієнтів.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИБРИНОВОГО ГЕЛЯ АУТОКРОВИ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОТРОСТКАХ – Для восстановления объема и структуры костной ткани альвеолярных отростков после удаления кист больших размеров и профилактики послеоперационной атрофии успешно использован костнопластический материал "Остеопласт-К" в смеси с компонентами фибринового геля аутокрови у 12 пациентов.

APPLICATION OF FIBRIN GEL AT OPERATIONS IN ALVEOLAR BRIDGE – To recover alveolar bridge volume and structure after extraction of largeness cysts and for the prophylaxis of bone atrophy successfully used osteoplast-k with fibrin gel in 12 patients.

Ключові слова: альвеолярна кістка верхньої щелепи, репаративний остеогенез, кісткопластичний матеріал, фібриновий гель аутокрові.

Ключевые слова: альвеолярная кость верхней челюсти, репаративный остеогенез, костнопластический материал, фибриновый гель аутокрови.

Key words: alveolar bridge bone, osteoreparation, osteoplast-k, fibrin gel.

ВСТУП Сьогодні вдосконалення методів відновлення альвеолярної кістки щелеп спрямоване на використання доступних та високоефективних технологій, що вливаються в природний репаративний остеогенез альвеолярної кісткової тканини щелеп.

Кісткова тканина безперервно самовідновлюється, завдяки взаємодії клітин, волокон, мінералів, хімічних сполук, гормонів, стимуляторів, факторів росту, сигнальних молекул тощо [2, 3, 5]. Її нормальне функціонування підтримується за рахунок ремоделювання, кількість дільниць якого може досягати 1 млн в одній кістці [6].

Приблизно 10 % кісткової маси людини відновлюється протягом 1 року. До 20-річного віку процеси творення кісткової тканини перевищують процеси резорбції, а в період 35-40 років підтримується баланс. Після 40 років чоловіки втрачають щорічно 0, 5-2 % кісткової маси, а жінки – 2-3 %, з переважним прискоренням протягом 5-10 років після менопаузи. Протягом всього життя жінки втрачають до 35 % кортикальної кістки та до 50 % трабекулярної (для чоловіків відповідно – 25 % і 20 %). Вікова атрофія супроводжується зменшенням товщини і збільшенням пористості кортикальної кістки, потоншенням та перфорацією трабекул [14].

Регенерація постійна на трьох поверхнях кістки:

періостальній, ендостальній та в гаверсових каналах. Вона направлена на оновлення кристалів гідроксиапатиту. Вважається, що рушіями для структурної перебудови кістки є зміни функції, або навантаження, зміни в гормональному та кальційметаболічному стані [11].

Альвеолярна кістка має більш інтенсивну фізіологію, ніж інші кістки людського організму. Вона швидше реагує на метаболічні розлади і диспропорція механічних та метаболічних показників в ній значно більш виражена, ніж в інших кісткових структурах організму [17]. Передумовами поганої регенерації стають складні структурні дефіцити (маса, якість та розподіл) та субоптимальне навантаження на кісткову тканину. На кінцевий результат оперативного втручання впливають: потенціал матеріалу – імпланта, метаболічний статус ложа – реципієнта, сама хірургічна травма, цитокінез та метаболізм в зоні регенерації [8, 9, 12]. Відновлення втраченого та утворення нового об'єму кістки на верхній щелепі наштовхується на певні труднощі, у зв'язку з малою кістковою реципієнтною базою, на тлі незадовільної якості кісткової тканини та наявністю слабодуктивного окістя (наприклад, з боку гайморової порожнини), частоті наявності явищ запалення ще до втручання.

На сьогодні домінує думка, що не може бути стимуляції репаративного остеогенезу, оскільки він є біологічно детермінованим процесом, можлива тільки його оптимізація, шляхом створення умов, які відповідають фізіологічній регенерації [16].

Використання остеопластичних композицій, з аутогенним тромбоцитарним концентратом, має широке клінічне застосування в щелепно-лицьовій хірургії і дозволяє значно знизити кількість ускладнень та скоротити терміни лікування [1, 7, 13]. В якості наповнювача післяопераційних кісткових дефектів серед інших використовують недемінералізований та збагачений глікозаміногліканами матеріал "Остеопласт-К", що має природну пористість та механічну міцність, не токсичний, з гарними біосумісністю та біоінертністю. Він повністю відповідає будові губчастої кістки і представляє однорідну пористу структуру, з діаметром пор від 100 до 500 мікрон, має високу стійкість до протеолітичних ферментів і при імплантації в організм повільно деградує, комплекс кісткового колагену з ГАГ створює виражений моделюючий ефект на остеогенні клітини-попередниці. "Остеопласт-К" може утримувати об'єм, бо має здатність заповнювати весь кістковий дефект за рахунок своєї пластичності, механічних якостей та архітектоники. За останні роки остеопласт буває у формі блоків, гранул, порошку, широко застосовують в хірургічній стоматології та щелепно-лицьовій хірургії. Він чудово змішується з будь-якими органіч-

ними рідинами та медичними розчинами, а його резорбція починається після 3-го місяця перебування в рані [4, 15].

И.А. Кузьминых [10] запропонував після видалення кіст щелеп заповнювати дефект біокомпозитом "Алломатрикс-імплант" (кістковий алоколаген + алоглікозаміноглікани у вигляді блоків) і фібрином, збагаченим тромбоцитами. Останній готували шляхом центрифугування протягом 12 хв при швидкості 2 600 об./хв. З нього виготовляли мембрани для розмежування кістковопластичного матеріалу з коренем (це дозволяло відмовлятися від резекцій верхівок коренів), кортикальною пластиною кістки та окисним шаром. Фібриновий гель пропонується як зв'язуючий елемент, ізолятор та носій підвищеної кількості тромбоцитів (кількість останньої не вказується). Нормалізація показників ехоостеометрії відбувалася на 6-й місяць після видалення кіст, а показників цифрової оптичної денситометрії – на 12-й місяць.

Таким чином, одними з вирішальних критеріїв вибору наповнювачів кісткових післяопераційних дефектів альвеолярного відростка є:

1. Суміш не повинна суперечити природній схемі репаративної регенерації кістки, а гармонійно вливатися в неї.

2. Суміш повинна давати 100 % відтворення морфологічних характеристик та утримувати об'єм незалежно від розмірів та розташування післяопераційного дефекту.

3. Суміш повинна бути технологічно простою у виготовленні.

Метою роботи стало вивчення ефективності суміші "Остеопласт-К" і рідини з фібринового гелю аутокрові, а також мембран, що утворюються після механічного стискання фібринового гелю, для відтворення об'єму і архітектоники кістки альвеолярного відростка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено лікування та обстеження 12 пацієнтів віком від 24 до 60 років, з

кістами верхньої щелепи. Після видалення новоутворень, у всіх пацієнтів утворювалися порожнини об'ємом від 3,5 мл до 9 мл і виникала необхідність домодельовання альвеолярного відростка на перспективу подальшої дентальної імплантації.

Протокол оперативного втручання включав:

1. Забір венозної крові та її негайне центрифугування в лабораторній центрифугі "ОПН-3" протягом 12 хв при 3 000 об./хв без додавання будь-яких хімічних сполук.

2. Забір фібринового гелю, його механічне стискання, для отримання рідкої частини та щільних фібринових пластин.

3. Змішування остеопласту-К з рідиною фібринового гелю.

4. Декортикацію кісткового дефекту до легкої "кров'яної роси", при дотриманні температурного режиму для кістки (на зразок протоколу дентальної імплантації).

5. Наповнення дефекту вказаною сумішшю, з невеликим надлишком та урахуванням необхідних параметрів відростка.

Оцінка ефективності запропонованого лікування включала клінічний статус, радіовізіографічну характеристику кісткової тканини та визначення оптичної щільності альвеолярної кістки в умовних одиницях (використовували апарат Trophy trex Group, ССХ – digital computer controled X-rey timer, 2003, France) до оперативного втручання, одразу після нього та через 6 і 12 місяців після лікування. Показники порівнювали з аналогічним обчисленнями оптичної щільності сусідніх здорових ділянок верхньої щелепи. Показники вимірювалися в середній частині післяопераційного кісткового дефекту (рис.1).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Післяопераційний період у всіх хворих перебігав без ускладнень. Результати вимірювання оптичної щільності наведені в таблиці.

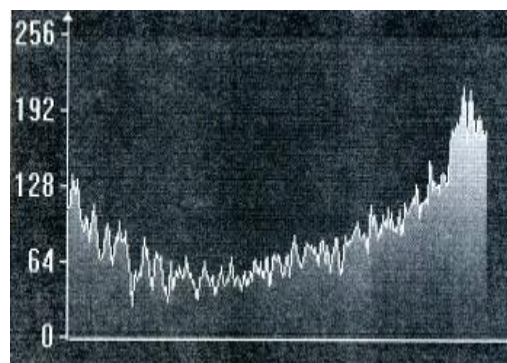
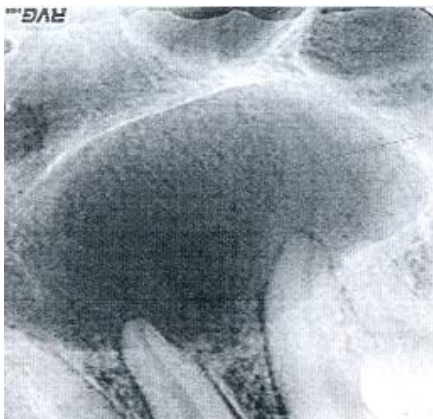


Рис. 1. Радіовізіограма ділянки 21, 22, 23 та 24 зубів до видалення кістки та гістограма оптичної щільності. Вказано рівень щільності норми та місце вимірювання.

Таблиця. Відсоток оптичної щільності альвеолярної кістки в обстежених хворих порівняно з умовною нормою (виділено курсивом)

До операції	Одразу після операції, %	Через 6 місяців після операції, %	Через 12 місяців після операції, %
<i>(198,22±2,10) ум. од</i> <i>(умовна норма)</i> - (79,14±2,09) %	20,17±1,44	29,17±4,11	11,31±3,11

Радіовізіографічна картина альвеолярних кісток у всіх хворих мала досить типову картину:

1. До оперативного втручання резорбція кісткової тканини досить великих об'ємів з чіткими межами.

2. Одразу після оперативного втручання – зерниста структура ділянки кісткового дефекту, що відповідає структурі внесеного матеріалу.

3. Через 6 місяців після втручання – нерівномірна щільність та слабовиражені ділянки новоутвореної кістки сітчастої структури.

4. Через 12 місяців переважала чітко окреслена сітчастість нової кісткової тканини, щільність була дещо нерівномірна, інколи простежувалася слабка демаркаційна лінія між здоровою та новоутвореною тканинами.

Динаміка показників оптичної щільності свідчить про досить значні втрати кісткової тканини перед оперативним втручанням (в основному за рахунок втрати губчастого компоненту). Зниження щільності в період 6-ти місяців порівняно з раннім післяопераційним періодом відбувається за рахунок резорбції кістковопластичного матеріалу. На тлі клінічного позитивного результату, гарного самопочуття хворих та відновлення радіовізіографічної архітекtonіки кістки, щільність останньої не досягла рівня здорових ділянок в жодному випадку.

Таким чином, використання суміші «Остеобласт-К» та фібринового гелю аутокрові дозволяє отримати позитивні клініко-рентгенологічні результати при відновленні об'єму та структури альвеолярної кістки верхньої щелепи. Неповне відновлення щільності кісткової тканини, найвірогідніше, пов'язане з великими розмірами післяопераційних дефектів та особливостями остеорепаративних можливостей верхньої щелепи.

ВИСНОВКИ Втрати кісткової тканини при кістах верхньої щелепи можуть бути, великою мірою, компенсовані за рахунок вдосконалення оперативних технологій, які направлені на створення оптимальних та фізіологічно адекватних умов для репаративного остеогенезу. Запропонований протокол оперативного лікування дозволяє отримати гарний результат перед проведенням дентальної імплантації.

Перспектива подальших досліджень. Доцільним вважається вивчення можливості застосування компонентів аутокрові та стовбурових клітин з препаратами, що корегують запальний імунний компонент репаративного остеогенезу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бочарова И.Г. Восстановление костной ткани альвеолярного отростка при перфорации верхнечелюстного синуса в условиях направленной тканевой регенерации: Автореф. дис. ... канд.

мед. наук:14. 00. 21/Воронежская государственная мед. ак. им. Н.Н. Бурденко Росздрава. – Воронеж, 2008. – 24 с.

2. Бурых М.П. Общие основы технологии хирургических операций. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 544 с.

3. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология. – Т., 2001. – Т. 43. – № 12. – С. 1101-1111.

4. Володина Д.Н. Клинико-экспериментальное обоснование применения остеопластического материала на основе костного недеминерализованного коллагена насыщенного сульфатированными гликозаминогликанами в хирургической стоматологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук:14. 00. 21 // ГОУВ-ПО «Московский государственный медико-стоматологический университет». – М., 2008. – 26 с.

5. Вязьмитина А.В. Практическое руководство по хирургической стоматологии. – Ростов-на-Дону:Феникс, 2009. – 414 с.

6. Грищенко О.В., Сторчак А.В. Возможности коррекции кальцийдефицитных состояний при беременности и лактации // Диалог о здоровой жизни. – 2004. – № 5. – С. 2-4.

7. Иванов С.Ю., Ларионов Е.В., Панин А.М. и др. Разработка биоматериалов для остеопластики на основе коллагена костной ткани // Институт стоматологии. – М., 2005. – № 4. – С. 108-111.

8. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М: Медицина, 1981. – 592 с.

9. Кузнецов Е.А., Чухаджан Г.А., Царев В.Н. с соавт. Применение самоклеющихся стоматологических пленок «Диплен-Дента Хлоргексидин» для профилактики воспалительных осложнений при операциях внутрикостной имплантации / V Междунар. сб. науч. тр. «Лекарства – человеку». – Харьков, 1998. – С. 127-130.

10. Кузьминых И.А. Хирургическое лечение радикальных кист с использованием биокомпозиционного материала «алломатрикс-имплант» и фибрина, обогащенного тромбоцитами: Автореф.дисс.... канд.мед.наук. – Пермь, 2008. – 22 с.

11. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики. – 2-е изд. –М., 2006. – 400 с.

12. Майорана К., Массимо С. Передовые методики регенерации кости с БИО-ОСС и БИО-ГАЙД. М—Ст-Петербург—Киев—Алмата—Вильнюс: Азбука. – 2005. – 104 с.

13. Матрос-Таранец И.Н., Калиновский Д.К., Хахелова Т.Н. Клиническая эффективность остеопластических композиций, включающих аутогенные материалы // Стоматологическая имплантация. Остеоинтеграция:Третий украинский международный конгресс. – Київ, 2008. – С. 70-74.

14. Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. – К., 2004. – 446 с.

15. Скрипников П.М., Соколов В.М., Коломієць С.В. Використання біопластичних матеріалів серії «остеопласт» в практиці хірурга-стоматолога // Стоматологічна імплантологія. Остеологія:ДругийУкраїнський міжнародний конгрес. – Київ, 2006. – С. 55-56.

16. Boyne P.J. Studies of the surgical application of osteoconductive and osteoinductive materials // Tissue engineering: application in maxillofacial surgery and periodontics. – New York: Quintessence Publishing Co. – 1999. – P. 125-130.

17. Roberts E.W., Garetto L.P., Brezniak N. Bone physiology and metabolism. Contempo. – 1993. – P. 327-330.

Отримано 19.05.10

УДК 616.2.575.204.

© Н.А. Нуралієв, А.А. Машаріпов, С.С. Рахманова

Ургенцький філіал Ташкентської медичної академії, Республіка Узбекистан

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ВИВЧЕННЯ МІКРОФЛОРИ ЗІВА ТА АНТИМІКРОБНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ТОНЗИЛІТИ

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ВИВЧЕННЯ МІКРОФЛОРИ ЗІВА ТА АНТИМІКРОБНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ТОНЗИЛІТИ – Вивчено мікрофлору зів та показники антимікробного імунітету у 60 хворих на хронічні тонзиліти і 15 здорових осіб. Найчастіше виділяли представників грампозитивної флори, дисбіоз слизових оболонок встановлено у всіх вивчених хворих, чутливість до цефалексину була високою у більшості штамів *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* і *Haemophilus sp.* Зниження основних показників системи антимікробного імунітету у хворих дозволяє говорити про вираженість патологічного процесу. Підвищені титри проти-стрептококових антитіл відмічено у 2/3 обстежених.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ИЗУЧЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ЗЕВА И АНТИМИКРОБНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ТОНЗИЛЛИТАМИ – Изучена микрофлора зева и показатели антимикробного иммунитета у 60 больных хроническими тонзиллитами и 15 здоровых лиц. Наиболее часто выделялись представители грамположительной флоры, дисбиоз слизистых оболочек установлен у всех изученных больных, чувствительность к цефалексину была высокой у большинства штаммов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *Haemophilus sp.* Снижение основных показателей системы антимикробного иммунитета у больных позволяет судить о выраженности патологического процесса. Повышенные титры противострептококковых антител отмечены у 2/3 обследованных.

THE ANALISE OF THE RESULTS OF COMPLEX STUDY OF MICROFLORA OF PHARYNX AND ANTI – MICROBE IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS – The microflora of pharynx and indices of the anti –microbe immunity in 60 patients with chronic tonsillitis and 15 healthy people were learnt. The representatives of grampositive flora were more often isolated, disbios of mucous membrane was determined in all studied patients, the perceptibility to tsefalicsin was high in most *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.aureus* and *Haemophilus sp.* Decreasing of the main indices of the system of anti-microbe immunity neutrophils phagocytes activity, phagocytic number, index of accomplished phagocytes in patients allows to umpire the expressiveness of pathological process. Increased titres of the anti- streptococcus antibodies were determined in 2 or 3 examined patients.

Ключові слова: хронічні тонзиліти, мікрофлора зів, фагоцитоз, цефалексин, неспецифічні чинники резистентності, β-гемолітичні стрептококи групи А.

Ключевые слова: хронические тонзиллиты, микрофлора зева, фагоцитоз, цефалексин, неспецифические факторы резистентности, β-гемолитические стрептококки группы А.

Key words: chronic tonsillitis, microflora of pharynx, phagocytosis, tsefalicsin, unspecific factors of resistance, β-hemolytic streptococcus of A-group.

ВСТУП Хронічні захворювання ЛОР-органів можна розглядати як прояв імунодефіциту, зумовлений дефектом системи мононуклеарних фагоцитів [1, 5]. Призначення антибіотиків сприяє підтримці або посиленню імунодефіциту і створює умови для хронізації захворювань, виникнення яких пов'язане зі зниженням противірусної і антибактеріальної резистентності [3, 4, 6].

Ангіни, гострі і хронічні тонзиліти є одними з найпоширеніших інфекційних хвороб людини [1, 3, 8]. У

дорослих типовим є ураження піднебінних мигдалин, у дітей частіше зустрічається аденоїдит – запалення глоткової мигдалини.

Близько 70 % тонзилітів викликають віруси [4]. Основним бактерійним збудником вважають β-гемолітичний стрептокок групи А, наявність якого підтверджується приблизно у 31 % хворих. Серед інших можливих збудників згадують гемолітичні стрептококи інших груп, золотистий стафілокок, ентеробактерії, гемофільну паличку [6, 8]. Проведені дослідження із вивчення неспецифічної резистентності у хворих на гострі і хронічні гнійно-запальні захворювання показують, що спостерігається послаблення неспецифічних чинників захисту організму [7].

У організмі людини на введення мікроорганізму із зовнішнього середовища першим реагує імунна система, зокрема фагоцити, а надалі продукуються антимікробні антитіла [5]. Стан організму і система імунітету безпосередньо пов'язані з наявністю осередку інфекції в організмі. Але аналіз літератури показує, що досліджень в цьому напрямі, які особливо стосуються хронічних тонзилітів, небагато і вимагають подальшого вивчення.

Тому метою нашого дослідження стало комплексне вивчення стану мікрофлори зів та антимікробного імунітету у хворих на хронічний тонзиліт в порівняльному аспекті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Вивчено мікрофлору зів та основні показники антимікробного імунітету у 60 хворих на хронічний тонзиліт (ХТ), з них 45 жінок (75 %) і 15 чоловіків (25 %) віком від 16 до 45 років, середній вік склав 29 років. Контрольну групу становили 15 здорових осіб, статеві-віковий склад яких був репрезентативний до основної групи. Обстежували хворих і верифікували діагноз за стандартними методами, прийнятими в клініці захворювань ЛОР-органів на базі Хорезмського обласного багатопрофільного медичного центру Республіки Узбекистан.

Мікробну флору зів та носоглоткового слизу досліджували за загальноприйнятими бактеріологічними методами: забір матеріалу, посів на живильні середовища, виділення чистої культури мікроорганізмів і його ідентифікація. Ідентифікацію проводили відповідно до керівництва і визначника Bergey, s Manual of Systematic Bacteriology (1997). Мікробіологічні дослідження носоглотки і зів проводили до початку лікування і через 3 дні після завершення приймання антибіотика "Цефалексину".

Фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН) периферійної крові визначали згідно з загальноприйнятим методом за їх здатністю поглинати мікроорганізми, з підрахунком відсотка поглинання мікробів – фагоцитарного числа (ФЧ) і показника завершеності фагоцитозу (ПЗФ). Як тест-мікроби були використані добові культури *E.coli*, *S.aureus* і β-гемолітичного стрептокока групи А. Критерій ПЗФ було застосовано для оцінки функціональної ак-

тивності фагоцитів. Результати ПЗФ оцінювали залежно від величини завершеності фагоцитозу на 2 групи: ПЗФ < 50 % і ПЗФ > 50 % (критерій ступеня ПЗФ). Рівень протистрептококових антитіл в сироватці крові виявляли в РНГА з комерційним еритроцитарним діагностиком за загальноприйнятою методикою. Статистичну обробку матеріалу проводили за загальноприйнятими методиками з використанням прикладних програм для медико-біологічних дисциплін.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При мікробіологічному дослідженні глибоких відділів піднебінних мигдалин виділено такі мікроорганізми: *S. viridans* (5,8 %), *S. aureus* (39,7 %), *S. epidermidis* (3,3 %), *S. pneumoniae* (29,7 %), *S. pyogenes* (11,6 %), *S. saprophyticus* (7,3 %), *Haemophilus sp.* (5,8 %) і *E. coli* (10,5 %). У 5,0 % випадків зростання флори не виявлено (рис. 1), в 8,3 % отримано монокультуру, а в 86,7 % випадків асоціації мікроорганізмів.

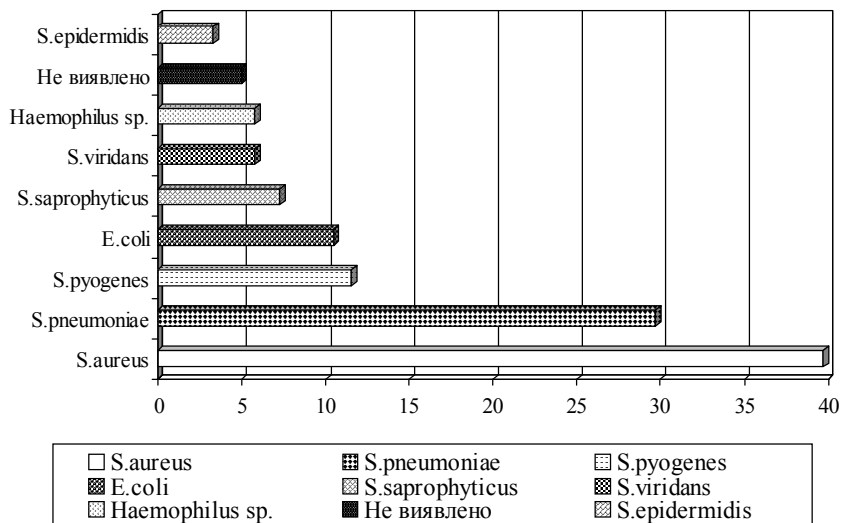


Рис. 1. Виділені мікроорганізми у хворих на ХТ.

При бактеріологічному дослідженні носоглоткового слизу видовий склад мікрофлори верхніх дихальних шляхів був досить різноманітним. Аналіз мікробного пейзажу при ХТ дозволив встановити бактерійну поліетиологічність даної патології.

Отримані результати показують, що дисбіоз слизових оболонок встановлено у всіх спостережуваних хворих: у 86,7 % виявлено комбінацію 2-х і більше умовно-патогенних і патогенних штамів мікроорганізмів, а у 78,3 % високих титрів умовно-патогенних мікроорганізмів і відсутність штамів нормальної мікрофлори.

Чутливість до цефалексину встановлено у 90,1 % штамів *S. pneumoniae*, у 87,2 % штамів *S. pyogenes*, у 80,0 % штамів *S. aureus*, у 19,8 % штамів *Haemophilus sp.* (рис. 2).

Отримані результати стали основою для використання цефалексину при лікуванні загострення ХТ у обстежених.

Цефалексин моногідрат – це напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик першої генерації – надає бактерицидну дію на чутливі до нього мікроорганізми. Під час проведеного лікування з використанням цефалексину небажаних побічних ефектів не виявлено.

При контрольному мікробіологічному дослідженні виявлено відсутність патогенної мікрофлори в носоглотковому слизі у 78,3 % пацієнтів. Під час переходу захворювання в хронічну форму *S. aureus* і *S. epidermidis* виділялися, як правило, у вигляді різних асоціацій з іншими мікроорганізмами. Частота виявлення мікробних асоціацій і кількість видів в ній зростає у міру збільшення давності захворювання.

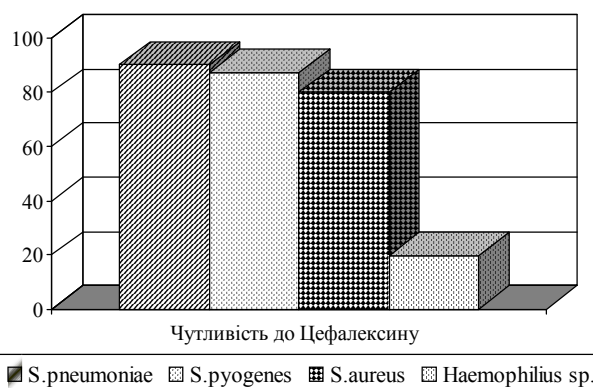


Рис. 2. Порівняльні показники мікроорганізмів, чутливих до цефалексину.

Таким чином, результати мікробіологічних досліджень дозволили встановити, що при загостренні ХТ найчастіше виділяються представники грампозитивної мікрофлори, дисбіоз слизових оболонок встановлено у всіх спостережуваних хворих, чутливість до цефалексину була високою у більшості штамів ($p < 0,001$) *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* і *Haemophilus sp.*

Ми паралельно до мікробіологічних досліджень вивчили стан основних показників антимікробного імунітету у хворих з ХТ в порівняльному аспекті.

Результати із обстеження хворих на ХТ і контрольної групи показали статистично достовірне порушення природних чинників захисту з пониженням ФАН. Дослідженнями встановлено, що у хворих спос-

терігається зменшення цього показника, особливо з *E.coli* (43,10,6 % \pm проти 59,40,7 % в контролі), а також і з вивченими іншими тест-мікробами (табл. 1).

Вивчення відсотка поглинання мікробів показали, що ФЧ з *E. coli* було в середньому (6,1 \pm 1,0) од. з *S. aureus* цей показник складав (5,7 \pm 0,8) од. а ФЧ з гемолітичними стрептококами групи А склало в се-

редньому (3,7 \pm 0,4) од. що достовірно нижче від вищезгаданих показників контролю й інших тест-мікробів ($p < 0,001$).

Одночасно з ФАН і ФЧ виявлено також зниження ПЗФ до досліджуваних мікроорганізмів ($p < 0,001$). Встановлено, що ПЗФ для *E. coli* у якості тест-мікроба виявився нижче 50 % у (22,0 \pm 1,0) % хворих (табл. 2).

Таблиця 1. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХТ

Показники	Контроль	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	β -гемолітичні стрептококи групи А
ФАН %	59,4 \pm 0,7	43,1 \pm 0,6*	45,1 \pm 0,9*	49,4 \pm 0,7*
ФЧ, од.	8,9 \pm 0,2	6,1 \pm 1,0*	5,7 \pm 0,8*	3,7 \pm 0,4*

Примітка. * – достовірність відмінностей відносно контролю.

Таблиця 2. Показник завершеності фагоцитозу у хворих на ХТ (у %)

Показники	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	β -гемолітичні стрептококи групи А
Контроль			
< 50 %	12,0 \pm 2,0	8,0 \pm 2,0	12,0 \pm 2,0
> 50 %	88,0 \pm 6,0	92,0 \pm 5,0	88,0 \pm 6,0
Хворі з ХТ			
< 50 %	22,0 \pm 1,0	31,0 \pm 2,0	68,0 \pm 2,0
> 50 %	78,0 \pm 3,0	69,0 \pm 4,0	32,0 \pm 4,0

Примітка.* – достовірність відмінностей відносно контролю.

При використанні в якості тест-мікроба *S. aureus* ПЗФ < 50 % виявлено у (31,0 \pm 2,0) % хворих. Відмінні показники було отримано відносно перших двох тест-мікробів при вивченні β -гемолітичних стрептококів групи А – ПЗФ < 50 % у (68,0 \pm 2,0) % хворих ($p < 0,01$). Всі отримані показники за ПЗФ були порівняно вищі від цих же даних у здорових осіб ($p < 0,001$).

Використання критерію оцінки неспецифічної резистентності організму – ПЗФ і ФЧ з різними тест-мікробами у хворих на ХТ дозволило встановити їх достовірну відмінність відносно β -гемолітичних стрептококів групи А ($p < 0,05$). Виявлення ПЗФ менше 50 % у (68,0 \pm 2,0) % хворих і зниження ФЧ до β -гемолітичних стрептококів групи А відносно контролю (2,4 раза), до *E. coli* (1,7 раза) і до *S. aureus* (1,5 раза) вказує на неспроможність функціональної активності фагоцитів у дорослих, хворих на ХТ.

Для виявлення змін в антимікробному імунітеті при ХТ, пов'язаних з віком, проведено аналіз цих показників за віковими групами (до 20 років, від 20 до 30 років, від 30 до 45 років). Між віковими групами не встановлено достовірної різниці за рівнем вивчених параметрів ($p > 0,05$).

Ланку неспецифічних чинників захисту (табл. 2) представлено двома показниками: кількістю лейкоцитів, відсотковим вмістом фагоцитарних нейтрофілів.

Частота виявлення протистрептококових антитіл в крові хворих на ХТ склала (62,4 \pm 3,0) % в перші дні хвороби, в (38,9 \pm 2,7) % випадків у період стихання симптомів. Підвищені титри стрептококових антитіл порівняно з нормою відмічено у 2/3 обстежених хворих.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на ХТ з біоматеріалу найчастіше виділяють представників грампозитивної, умовно-патогенної мікрофлори; порушення складу нормальної мікрофлори слизових оболонок встановлено у всіх вивчених хворих, чутливість до цефалексину була високою у більшості штамів *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* і *Haemophilus sp.*

2. Зниження основних показників системи антимікробного імунітету (ФАН, ФЧ і ПЗФ) при ХТ у хворих дозволяє говорити про вираженість патологічного процесу.

3. Використання неспецифічної резистентності організму – ПЗФ з різними тест-мікробами у хворих на ХТ, як критерій оцінки дозволило встановити його достовірну відмінність відносно β -гемолітичних стрептококів групи А.

4. Виявлено підвищені титри протистрептококових антитіл в сироватці крові хворих на ХТ порівняно з контролем, у 2/3 обстежених указують на напруженість в імунній системі хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Богомильский М.Р. Значение бактериальной иммунорекции в лечении болезней уха, горла и носа у детей / М.Р. Богомильский // Журнал "Трудный пациент". – 2007. – №10. – С. 15-19.
2. Бухарин О.В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов / О.В. Бухарин // Вестник РАМН. – 2000. – № 2. – С. 44-49.
3. Жуховицкий В.Г. Бактериологическое обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии / В.Г. Жуховицкий // Вестник оториноларингологии. – 2004. – №1. – С. 5-15.
4. Сидоренко С.В. Тонзиллофарингит: вопросы диагностики и антибактериальной терапии / С.В. Сидоренко, И.А. Гучев // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т.6. – №4. – С. 120-126.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – №1. – С. 61-64.
6. Brook I. Current issues in the management of acute bacterial sinusitis in children / I. Brook // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2007. – Vol. 71(11). – P. 1653-61.
7. Chromek M. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 activates normal human granulocytes, protects them from apoptosis, and blocks their transmigration during inflammation / M. Chromek, K. Tullis, J. Lundahi // Infect Immun. – 2004. – Vol. 72(1). P. 82-88.
8. Nord C.E. The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis / C.E. Nord // Clin. Infect. Dis. – 1995. – № 20. – P. 1512-1524.

Отримано 31.05.10

©О.І. Березовський, О.В. Мильніков, Я.М. Кіцак, Н.О. Котовська, Ю.Б. Сидор
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Тернопільський національний технічний університет імені І.П. Пулюя

БИОМЕХАНИЧНИ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ ВАРИАНТІВ ПОШКОДЖЕНЬ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПИМЕТАФИЗУ СТЕГНА (ПОВІДОМЛЕННЯ ПЕРШЕ)

БИОМЕХАНИЧНИ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ ВАРИАНТІВ ПОШКОДЖЕНЬ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПИМЕТАФИЗУ СТЕГНА (ПОВІДОМЛЕННЯ ПЕРШЕ) – Методами механічного та функціонального моделювання силових навантажень на проксимальний епіметафіз стегна автори намагались виявити найбільш вірогідні місця та ділянки пошкоджень, обґрунтувати напрямки зміщень кісткових уламків, зокрема, вірогідність як спонтанного, так і штучного ввігнання уламків шийки стегнової кістки. Базовою визнано травматичну ситуацію, у якій нижня кінцівка перебуваючи під час ходьби у випрямленому стані та у різних ступенях відхилення від поздовжньої осі тіла, оступилась зі сходинки висотою близько 15 см. Розрахунки показують, що в статичному постановленні задачі нормальні та дотичні внутрішньокісткові напруження сягають відповідно 13,2 МПа та 4,7 МПа і є досить значними щодо кісткової структури. Наведена таблиця абсолютних величин моменту сили залежно від позиції нижньої кінцівки відносно поздовжньої осі тіла. Представлені цифрові дані свідчать про те, що згинаючий момент сили і внутрішньокісткові напруження пропорційно змінюються залежно від позиції нижньої кінцівки щодо осі тіла. У випадку одночасної наявності в поперечному перерізі шийки стегнової кістки як нормальних, так і дотичних напружень потрібно брати до уваги не тільки їх значення, але й напрямки у кожній точці, що дає змогу визначити ступінь відхилення реальної площини перелому від перерізу, перпендикулярного до поздовжньої осі шийки стегна.

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВАРИАНТОВ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРОКСИМАЛЬНОГО ЭПИМЕТАФИЗА БЕДРА (СООБЩЕНИЕ ПЕРВОЕ) – Методами механічного і функціонального моделювання силових загрузок на проксимальний епіметафіз бедра автори намерувались виявити найбільш вірогідні місця пошкодження, обґрунтувати напрямки зміщень кісткових уламків, в частині, вірогідність як спонтанного, так і штучного ввігнання уламків шийки стегнової кістки. Базовою визнано травматичну ситуацію, в якій нижня кінцівка, перебуваючи во время ходьби в випрямленому стані і при різних ступенях відхилення від продольної осі тіла, оступилась со ступени висотою около 15 см. Расчеты свидетельствуют, что в статической постановке задачи нормальне і касательные внутрикостные напряжения достигают соответственно 13,2 МПа та 4,7 МПа і являються значительными относительно костной структуры. Приведена таблиця абсолютних величин моменту сили в зависимости от позиций нижней конечности относительно продольной осі тіла. Представленные цифровые данные свидетельствуют о том, что сгибающий момент силы і внутрикостные напряжения пропорционально изменяются в зависимости от позиции нижней конечности относительно осі тіла. В случаях одновременного присутствия в поперечном разрезе шийки бедренной кости как нормальных, так і касательных напряжений необходимо брать во внимание не только их значения, но і направления в каждой точке, что дает возможность определить степень отклонения реальной плоскости перелома от перереза, перпендикулярного к продольной осі шийки бедра.

BIOMECHANICAL BASES OF PREDICTION THE WAYS OF DAMAGING OF THE FEMORA PROXIMAL EPIMETAPHYS (FIRST NOTICE) – By means of the ways of mechanical and functional modeling of the power loading at the femora proximal

epimetaphys, the authors attempted to define the most probable places and areas of damages, to substantiate the directions of osteotopia of the bone fragments, in particular, the probability of spontaneous as well as artificial impacting of the fractions of the femur neck. The basic traumatological situation is the situation when the lower extremity being in the time of walking into the rectified condition and in different stages of deviation from the longitudinal body axis, misplaced from the stair-step in the height of about 15 cm. The calculations show that the normal and tangential internal osterial tension amount to 13.2 МPa and 4.7 МPa into the static position and are rather considerable concerning the bone structure. The table is provided specifying the absolute values of the force moment depending on the position of the leg relative the longitudinal axis of the body. The provided digital data evidence that bending force moment and internal bone tensions change proportionate depending on the position of the leg relative the body axis. In case the normal and tangential tensions are simultaneously available into the cross-section of the femur neck, it is necessary to consider not only their value but direction in each point as well providing the possibility to define the degree of deviation of the real fracture area from the section that is perpendicular to the longitudinal axis of the femur.

Ключові слова: пошкодження проксимального епіметафізу стегна, внутрішньосуглобові переломи шийки стегна, біомеханіка зміщень кісткових уламків, моделювання та прогнозування ввігнаних переломів шийки стегнової кістки.

Ключевые слова: повреждения проксимального эпиметафиза бедра, внутресуставные переломы шейки бедра, биомеханика смещений костных отломков, моделирование и прогнозирование вколоченных переломов шейки бедренной кости.

Key words: damage of the femora proximal epimetaphys, internal joint fractures of the femur neck, biomechanics of the displacements of the bone fragments, modeling and prediction of the impacted fractions of the femur neck.

Кістково-суглобові пошкодження верхнього епіметафізу стегна з давніх-давен і до сьогодні є однією з найскладніших та найактуальніших проблем травматології та ортопедії. Особливо проблематичним є лікування внутрішньосуглобових переломів шийки стегнової кістки, незадовільні результати якого продовжують утримуватись на рівні 20 %, а то й третини усіх пацієнтів даного профілю [1, 2, 3].

Тому цій проблемі, як жодній іншій, щорічно присвячують сотні вітчизняних та зарубіжних публікацій, проте ще багато її важливих сторін потребують кращого висвітлення. Серед них особливу увагу заслуговує механогенез виникнення пошкоджень верхнього епіметафізу стегна і кульшового суглоба, як основа основ патогенетичного підходу до лікування цієї травматичної патології.

У даній роботі здійснено спробу методами механічного і функціонального моделювання силових навантажень на проксимальний епіметафіз стегна реконструювати найбільш суттєві елементи біомеханіки

виникнення основних варіантів кістково-суглобових пошкоджень, які можуть мати місце у верхній третині стегна та в кульшовому суглобі, і на цій підставі:

1) виявити найвірогідніші місця та діапазони цих пошкоджень як у момент травми, так і в процесі післяопераційної реабілітації травмованих;

2) обґрунтувати напрямки зміщень кісткових фрагментів, зокрема, вірогідність спонтанного виникнення ввігнаних переломів шийки стегна;

3) визначити можливість штучного ввігнання її уламків, як одного із найбільш технологічних варіантів компресійного остеосинтезу.

На першому етапі дослідження вивчено співвідношення дій силових важелів на шийково-діафізарному відрізку стегнової кістки при різних напрямках одномоментних навантажень на нижню кінцівку в момент її травми. При цьому базовою визнано травматичну ситуацію, в якій ця кінцівка, перебуваючи під час ходьби у випрямленому стані, оступилася зі сходинки. Отримані в процесі такого моделювання біомеханічні показники служили початковими точками відрахунку при подальшому викладі та аналізі результатів моделювання інших травматичних ситуацій, зокрема тих, які характеризуються різними ступенями відхилення нижньої кінцівки від поздовжньої осі тіла.

При аналізі досліджуваних травматичних ситуацій вирішено не брати до уваги дію тих м'язів, які прикріплюються до проксимальної частини стегнової кістки, оскільки силовий важіль шийки стегна є надто коротким для того, щоб скорочення саме цих м'язів під час травми могли суттєво вплинути на структурний стан даного відрізка кістки, а тим більше, самостійно призвести до її перелому.

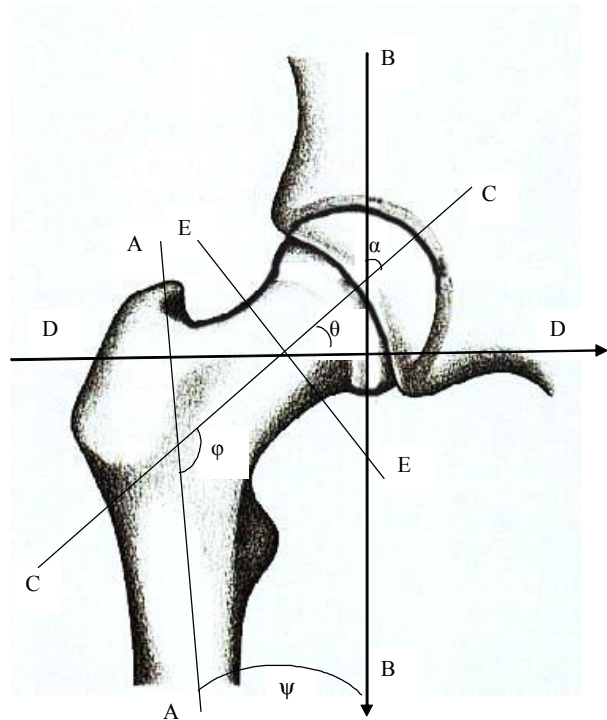
Якщо позначити через Q – масу тіла людини, яка припадає на ще цілу кінцівку, а через Q_1 – масу дистальної частини зламаної кінцівки, то Q_2 дорівнює $Q - Q_1$, і є тією частиною маси тіла, яка діє в перерізі перелому. При цьому прийняті наступні значення основних параметрів:

$Q \approx 0,75$ кН, $Q_1 \approx 0,12$ кН, а $Q_2 = Q - Q_1 = 0,75 - 0,12 = 0,63$ кН.

Детермінуючи (переломну) силу можна вважати залежною, головним чином, від величини Q_2 , яка і в статичному, і в динамічному режимі під різними кутами прикладена до верхнього епіметафізу стегна, зокрема до його внутрішньосуглобової частини, тобто власне до шийки стегна.

Коли людина перебуває у вертикальному положенні (фіг.1), кут ψ відхилення осі стегнової кістки А–А від вертикальної осі В–В тіла складає приблизно 9° , що визначається індивідуально та з урахуванням статевих конституційних особливостей суб'єкта. Зокрема, у чоловіків цей кут знаходиться у межах $(7,1 \pm 2,1)^\circ$, а у жінок – $(10,4 \pm 2,4)^\circ$. При цьому кут θ між віссю С–С шийки стегнової кістки та умовною горизонтальною лінією D–D можна визначити за формулою $\theta = 90^\circ - \alpha$, де α – кут між вертикальною віссю тіла та віссю шийки стегна.

Необхідно зауважити, що при інших рівних умовах ця, на перший погляд, незначна відмінність наведених величин, під час травми може суттєво впливати на розподіл руйнівних сил у верхньому епіметафізі стегна, а особливо в ділянці стегнової шийки, і відіграти далеко не останню роль у тому, що серед 1614 наших



Фіг. 1. Базова схема моделювання силових навантажень на шийково-діафізарний кут стегна та кульшовий суглоб.

пацієнтів переломи шийки стегнової кістки у жінок відмічалися у 2,4 раза частіше, ніж у чоловіків.

З точки зору механіки, шийку стегнової кістки можна уявити як балку, у перерізі Е–Е якої (фіг.1) одночасно діють і згинаючі, і дислокуючі сили, що виникають в результаті раптового переміщення у напрямку до землі сили Q_2 під час травми.

Якби шийка стегна мала протягом всієї своєї довжини однакові поперечні розміри та однорідну внутрішню структуру, то при травматичних навантаженнях, скерованих зверху вниз, вона повинна б зламатись неодмінно на межі її переходу в діафіз стегна, тобто в ділянці шийково-діафізарного кута ϕ , адже саме на вертлюговому відрізку стегнової кістки виникає найбільший згинальний момент.

Однак такі переломи траплялися лише трохи більше, ніж у половини потерпілих (54,3 %), оскільки стегнова кістка у цьому місці має певні структурні особливості, що збільшують її міцність порівняно з власне шийкою стегнової кістки. Зокрема, тут значно ширший (у 2,5-2,7 раза) її поперечний переріз, підвищена кількість і опороздатність спеціальних та особливим чином орієнтованих балочних структур у її губчастій речовині, а також набагато товстіший, ніж у внутрішньосуглобовому відрізку шийки, кортикальний шар. Крім того, в ділянці шийково-діафізарного кута, анатомо-гістологічна структура стегнової шийки підсилюється кістковим фрагментом у вигляді так званої балки рівного опору, тобто балки, у кожному перерізі якої виникають однакові напруження.

Завдяки наявності перелічених структурних особливостей, переломи стегнової кістки відбуваються далеко не у всіх випадках травмування цього її відрізка. У 45,7 % описаних травматичних ситуацій не витримує внутрішньосуглобова частина стегнової шийки.

Адже структура її опорних балок не є достатньо міцною, а її кортикальний шар, товщина якого в середньому становить тільки $(1,3 \pm 0,3)$ мм, є значно слабшим.

Причому, максимальна товщина цього кортикального шару дорівнює лише $(3,0 \pm 0,6)$ мм (і то тільки в ділянці дуги Адамса). На решті внутрішньосуглобового периметра шийки стегна ця товщина, навіть, менша 1,5 мм. Тому збереження міцності на цьому відрізку стегнової шийки заслуговує особливої уваги. Поперечний переріз цього відрізка представлено на фіг. 2. При цьому для зручності розрахунків прийнято, що $d-d$ (зовнішній діаметр шийки стегна) становить $\sim 30_{\text{мм}}$, d_1 (максимальна товщина її стінки) $= \sim 3_{\text{мм}}$, а d_2 (мінімальна товщина її стінки) $= \sim (1,5 \pm 0,3)$ мм.

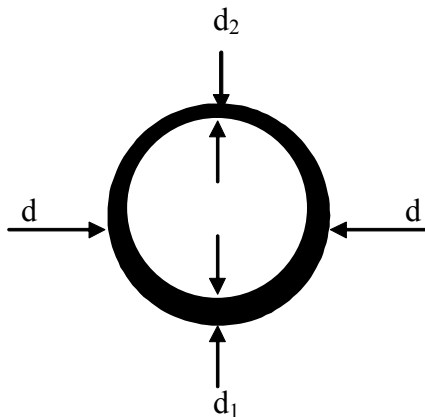
Розрахунки показують, що в статичному постановленні задачі внутрішньокісткові напруження (нормальні – σ та дотичні – τ) сягають відповідно 13,2 МПа та 4,7 МПа, і є досить значними величинами щодо кісткової структури. Для порівняння нагадаємо, що допустимий рівень напруження при згинанні для дерева складає лише 8 МПа при межі міцності близько 16 МПа [4].

При моделюванні різних напрямків дії вказаних сил та при вивченні поведінки проксимального кінця стегнової кістки під час цих дій були отримані наступні величини згинаючого моменту сили M та згинаючих нормальних напружень σ (табл.1).

Вищенаведені цифрові дані (табл. 1) свідчать про те, що згинаючий момент сили і внутрішньокісткові напруження пропорційно змінюються залежно від позиції нижньої кінцівки щодо осі тіла. Зокрема, при максимальному приведенні ноги згинаючий момент практично дорівнює нулю, а далі поступово зростає і набуває найвищого значення при її відведенні на 49° .

З цього випливає, що найбільш ризикованим щодо перелому шийки стегна є навантаження на неї саме при такому відведенні ноги, а найбільш сприятливим щодо запобігання перелому, є її максимальне приведення (до 41°).

Дана залежність також відповідає зміні позиції осі шийки стегнової кістки. При максимальному відведенні ноги шийка розташовується практично перпендикулярно до напрямку дії руйнуючої сили. Тоді згинаючий момент сили набуває максимального значення, що призводить до перелому шийки і найчастіше, якраз у її середній частині.



Фіг. 2. Модель поперечного перерізу шийки стегнової кістки.

У даній ситуації слід врахувати й те, що край вертлюгової западини є точкою опори для голівки стегна і для медіальної частини його шийки, а її латеральна частина, як і вся стегнова кістка, є потужним силовим важелем. Співвідношення їх довжин настільки асиметричне, що перевищує 1:10 і може призвести й до вивиху чи навіть переломовивиху стегна як під час травми, так і після операції остеосинтезу.

При максимальному приведенні стегна напрям дії руйнуючої сили і вісь його шийки розміщуються у позиції близькій до паралельної, що зводить до мінімуму можливість перелому внутрішньосуглобової частини шийки стегна, зате значно підвищує вірогідність перелому в ділянці шийково-діафізарного кута. Окрім цього можливий перелом верхнього краю вертлюгової западини і верхній вивих стегна, адже напрямки сил руйнування і реакції опори у сприятливій для цього ситуації можуть сягати й кута 40° досередини відносно поздовжньої осі тіла.

До того ж треба відмітити, що коефіцієнт динамічності K_d (величина, яку вводять в механіці для приблизного співвідношення сил у статичному і динамічному постановленні задачі та яка залежить від виду деформації та податливості конструкції) різко збільшує значення динамічних навантажень порівняно зі статичними. Так, наприклад, при оступленні зі сходинки висотою біля 15 см K_d сягає значення ~ 11 . При цьому амортизаційна податливість кінцівки зумовлена лише деформацією суглобових поверхонь, тобто їхніх хрящів, і не перевищує величини ~ 3 мм. Таким чином, миттєве підвищення нормаль-

Таблиця 1. Абсолютні величини моменту сили M залежно від позиції нижньої кінцівки відносно поздовжньої осі тіла

Кут ψ (град.)	Кут θ (град.)	M (кНм)	σ (МПа)
0°	49°	24,8	15,6
п р и в е д е н н я			
5°	54°	22,2	14
10°	59°	19,5	12,3
15°	64°	16,5	10,4
20°	69°	13,5	8,5
25°	74°	10,4	6,5
30°	79°	7,2	4,5
35°	84°	3,95	2,48
40°	89°	0,66	0,41
41°	90°	0	0
45°	94°	-2,6	-1,6
50°	99°	-5,9	-3,7
в і д в е д е н н я			
5°	44°	27,1	17
10°	39°	29,3	18,4
15°	34°	31,3	19,7
20°	29°	33	20,7
25°	24°	34,5	21,7
30°	19°	35,7	22,5
35°	14°	36,6	23
40°	9°	37,3	23,45
45°	4°	37,7	23,7
49°	0°	38,8	23,77
50°	-1°	37,79	23,76
55°	-6°	37,6	23,6
60°	-11°	37,1	23,3

них (σ) та дотичних (τ) напружень може складати відповідно:

$$\sigma_d = K_d \cdot \sigma_{ст} \approx 144 \text{ МПа};$$

$$\tau_d = K_d \cdot \tau_{ст} \approx 52 \text{ МПа}.$$

Нарешті слід зауважити, що у випадку одночасної наявності в поперечному перерізі кістки як нормальних, так і дотичних напружень, міцність її на окремому відрізку слід оцінювати, розглядаючи комбінації найбільших із них. При цьому треба брати до уваги не тільки їх значення, але й напрямок у кожній точці, що дає змогу визначити ступінь відхилення реальної площини перелому від перерізу, перпендикулярного до поздовжньої осі шийки стегна. Різноманітність реальної орієнтації площин зламів може залежати не тільки від різних напрямів прикладання сил, але й від анізотропії матеріалу кістки (насамперед беручи до уваги й вікові зміни кісткової структури).

Виявлені особливості біомеханіки перебувають у тісній взаємозалежності від напрямків прикладання сил, що діють на шийку стегна, та від стану нижньої кінцівки у момент травми. Особливий практичний інтерес насамперед представляє те, що у переважній більшості травматичних ситуацій (оступлення, зіскоки, падіння та інше) вагово-інерційні навантаження з

боку таза діють на шийково-діафізарний відрізок стегнової кістки зверху донизу та дозовні, зосереджуючись, головним чином, на її верхньо-зовнішньому контурі, де відбувається розтягнення кісткової тканини у той час, як на протилежному нижньо-внутрішньому контурі концентруються сили, скеровані на її стиснення.

Саме про ці та інші варіанти біомеханізму пошкоджень проксимального епіметафізу стегна маємо намір розповісти у наступному повідомленні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гайко Г.В., Калашников А.В., Кукуруза Л.П. и соавт. Оперативное лечение ложных суставов шейки бедренной кости / / Материал пленума асоц. ортопедів-травматологів України. – Київ-Вінниця, 2004. – С. 28-30.
2. Климовицкий В.Г., Канзюба М.А., Канзюба А.И. Внутрисуставные переломы шейки бедренной кости у пациентов в возрасте до 50 лет (особенности механогенеза и лечения) // Травма. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 304-310.
3. Лирцман В.М., Зоря В.И., Гнетецкий С.Ф. Проблемы лечения переломов шейки бедра на рубеже столетий // Вестн. травматол. и ортопед. – 1997. – № 2. – С. 12-19.
4. Писаренко Г.С., Яковлев А.П., Матвеев В.В. Справочник по сопротивлению материалов. – Киев: Наукова думка, 1988. – 736 с.

Отримано 23.07.10

УДК 616-006.04:578.245

©Г.І. Максим'як¹, В.Є. Жильчук¹, А.В. Жильчук¹, Ю.Й. Кудрявець²,
А.Л. Воронцова², О.М. Ніколаєнко³Рівненський обласний онкологічний диспансер¹
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України²
Науково-виробничий центр "ЕРБІСОЛ"³**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ПРЕПАРАТАМИ КЛАСУ "ЕРБІСОЛ" ТА ІНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ПРЕПАРАТАМИ КЛАСУ "ЕРБІСОЛ" ТА ІНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДИСЕМІНОВАНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ – Роботу присвячено пошуку найбільш ефективних схем медикаментозного лікування хворих на дисемінований рак прямої кишки (РПК), оскільки за останні роки ріст цієї захворюваності значно збільшився практично у всіх країнах, в тому числі і в Україні. Було досліджено ефективність та токсичність режиму добових щотижневих інфузій 5-фторурацилу в поєднанні з препаратами класу "Ербісол Ультрафарм", а також досліджено ефективність "Ербісол Ультрафарм" разом з інтерфероном-альфа. Встановлено, що поєднання препарату "Ербісол Ультрафарм" як з щотижневою інфузією 5-фторурацилу, так і з ІФН-альфа підвищує ефективність лікування, збільшує тривалість часткового ефекту, стабілізацію захворювання та медіану виживаності, при цьому зменшує токсичні прояви хіміотерапії і покращує якість життя хворих.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФУЗИЙ 5-ФТОРУРАЦИЛА В КОМПЛЕКСЕ С ПРЕПАРАТАМИ КЛАССА "ЭРБИСОЛ" И ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА В ЛЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ – Работа посвящена поиску более эффективных схем медикаментозного лечения больных раком прямой кишки (РПК), поскольку за последние годы рост заболеваемости РПК существенно увеличился практически во всех странах, в том числе и в Украине. Была исследована эффективность и токсичность режима суточных еженедельных инфузий 5-фторурацила в комплексе с препаратами класса "Эрбисол Ультрафарм", а также исследована эффективность "Эрбисол Ультрафарм" совместно с интерфероном-альфа. Установлено, что объединение препарата "Эрбисол Ультрафарм" как с еженедельной инфузией 5-фторурацила, так и с ИФН-альфа повышает эффективность лечения, увеличивает длительность частичного эффекта, стабилизацию заболевания и медиану выживаемости, при этом уменьшает токсические проявления химиотерапии и улучшает качество жизни больных.

EFFICACY OF 5-FLUOROURACIL INFUSION IN COMBINATION WITH DRUGS OF ERBISOL CLASS AND INTERFERON-ALPHA IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED CANCER OF THE RECTUM – The goal of the studies was to examine efficacy and toxicity of the regime of weekly diurnal infusions of 5-fluorouracyl in combination with "Erbisol® Ultrapharm". The results have displayed that combination of "Erbisol® Ultrapharm" with weekly infusion of 5-fluorouracyl increases the treatment efficacy, the duration of partial effect by 3,3-4,4 months, stabilization of the disease by 5,5-6,4 months, survival median by 6,3-7,1 months and also decreases the toxic effects of chemotherapy and improves the patients life quality. Joint application of the "Erbisol Ultrapharm ®", "Erbisol ®" and IFN-alpha in the treatment of patients with disseminated CRC increases the effectiveness of drug treatment schemes for patients with CRC liver metastases.

Ключові слова: рак прямої кишки, ербісол, інтерферон-альфа, хіміотерапія.

Ключевые слова: рак прямой кишки, эрбисол, интерферон альфа, химиотерапия.

Key words: rectal cancer, erbisol, interferon alpha, chemotherapy.

ВСТУП Проблема лікування хворих на рак прямої кишки (РПК) залишається в центрі уваги багатьох провідних вітчизняних та зарубіжних онкологів [1, 2]. За останні роки ріст захворюваності на РПК значно збільшився практично у всіх країнах, в тому числі і в Україні [3].

Слід зазначити, що 70-80 % вперше зареєстрованих хворих на РПК мають поширену III-IV стадію захворювання, і в більшій частині цих хворих має місце метастатичне ураження печінки; тільки 20 % хворих мають інші локалізації віддалених метастазів, а в 20-40 % випадків хворі мають ще й нерезектабельну форму пухлини. Все це зумовлює поняття "неоперабельності" переважної більшості хворих на момент встановлення діагнозу. Особливої актуальності набуває проблема метастазування РПК в печінку. На момент встановлення діагнозу РПК у 25-30 % хворих вже мають місце метастази в печінку, що значно погіршує прогноз перебігу захворювання: середня тривалість життя таких пацієнтів становить 6-9 місяців [4, 5, 6].

На сьогодні єдиним методом лікування в таких випадках залишається паліативна хіміотерапія 5-фторурацилом, який часто поєднується із лейковорином. Сподівання на суттєве покращання результатів лікування первинно нерезектабельного РПК шляхом застосування препаратів нового покоління таких, як кампто, еклоксатин та ін. не виправдилися. В кращому випадку ці препарати дозволяють досягнути 15-16-місячної виживаності хворих [6]. Наведені результати свідчать про необхідність подальшого пошуку нових способів паліативного лікування таких хворих.

Перспективним в цьому відношенні є препарати класу "ЕРБІСОЛ": "Ербісол" та "Ербісол Ультрафарм" (НПЦ "Ербіс", Київ, Україна). Ці препарати представляють собою низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених із ембріональної тканини тваринного походження, і містять глікопептиди, пептиди, нуклеотиди, амінокислоти. Фармакологічні властивості та активність препаратів зумовлені вмістом в них біологічно активних пептидів, зокрема, специфічних глікопептидів, які активують імунну систему та сприяють ліквідації патологічних змін в органах і тканинах. Основний імунomodуючий ефект препаратів проявляється за рахунок активації макрофагів та відновлення функціональної активності органів і тканин, а також НК-клітин (CD3-/16+56+) і Т-кілерів (CD3+/16+56+) [7], які володіють високим потенціалом протипухлинного захисту організму.

Осоливістю цих препаратів є те, що "Ербісол" активує рівною мірою як макрофаги, так і лімфоцити-кілери, а "Ербісол Ультрафарм" переважно активує кілерні

клітини і деякою мірою – макрофаги. Тому “Ербісол” сприяє захисту та репарації нормальних клітин, пошкоджених від дії хіміотерапії, що дозволяє краще перенести побічні наслідки хіміотерапії, а потім активувати процеси регенерації органів і тканин. Препарат гальмує процеси переокисного окиснення ліпідів в мембранах гепатоцитів тварин під час інтоксикації, підвищує активність глутатіонзалежної антиоксидантної системи крові, не впливаючи при цьому на активність ферментів мікросомального окиснення та на вміст цитохрому Р-450. Препарат “Ербісол” має протизапальні властивості, нормалізує функції гепатоцитів, стабілізує плазматичні мембрани, попереджує розвиток дистрофії та цитолізу під час ураження печінки. Крім того, імуномодулятор “Ербісол” певною мірою активує процеси регенерації печінки, що сприяє заміщенню загинувших гепатоцитів здоровими і послаблює тяжкість захворювання [7].

У хворих з імунодепресією Т-клітинного імунітету, який часто спостерігається при онкозахворюваннях, “Ербісол Ультрафарм” сприяє нормалізації кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+), зменшує кількість і активацію В-лімфоцитів [8]. Препарат відновлює баланс Th1 та Th2-цитокінів: сприяє посиленню продукції інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-12, фактора некрозу пухлини (ФНП)- α , інтерферонів (α , β , γ), які в цілому активують клітинний імунітет; при цьому “Ербісол® Ультрафарм” пригнічує продукцію ІЛ-4 та ІЛ-10 [9]. Слід зазначити, що призначення даного імуномодулятора при лікуванні онкологічних хворих призводить до зменшення патологічно високого рівня ІЛ-1 та ФНП- α .

Попередніми дослідженнями показано, що “Ербісол Ультрафарм” є метаболічним антимуагеном, якому притаманна здатність попереджати виникнення змін у геномі клітин і забезпечувати його стабільність [10]. Застосування препарату “Ербісол Ультрафарм” сприяло зниженню кількості абераційних, мультиабераційних та анеуплоїдних клітин, що свідчить про зменшення мутагенної дії на генетичний апарат лімфоцитів периферичної крові та підвищення репаративних систем клітин [11]. Їх дія спрямована тільки на патологічні процеси та індиферентна для здорового організму і за умов нормалізації параметрів гомеостазу, вплив препаратів на організм стає мінімальним [12].

Препарати класу “ЕРБІСОЛ” належать до нетоксичних речовин, для них невластиві кумулятивні властивості, вони не викликають алергізуючого, канцерогенного, тератогенного та мутагенного ефектів.

При застосуванні цих препаратів у лікуванні онкологічних хворих знижується частота проявів побічних ефектів хіміо- та променевої терапії, значно скорочується тривалість курсів лікування та реабілітації, скорочуються терміни загоєння ран та частота післяопераційних ускладнень [13].

Метою даної роботи був пошук найбільш ефективних схем медикаментозного лікування хворих на дисемінований рак прямої кишки: дослідити ефективність та токсичність режиму добових щотижневих інфузій 5-фторурацилу (схема Roswell Park) в поєднанні з препаратами класу “Ербісол Ультрафарм”, а також дослідити ефективність препарату “Ербісол Ультрафарм” сумісно із “Інтерфероном-альфа”.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили

під час лікування 81 хворого на РПК з метастазами в печінку, яким було проведено хірургічне лікування.

Прогресування захворювання наступило через 4,5-10,3 місяців після операції. За гістологічною будовою пухлини – аденокарциноми різного ступеня диференціації. Всіх хворих було поділено на IV групи:

I група (20 хворих) – контрольна; їм було проведено інфузійну терапію за схемою: кальцій фолінат (лейковорин) – 500 мг/м² в 250 мл розчину 0,9 % натрію хлориду внутрішньовенно (в/в), 2-год інфузія щотижнево протягом 6 тижнів; 5-фторурацил – 600 мг/м² в/в через 1 год після введення лейковорину, щотижнево протягом 6 тижнів. Курс лікування складав 36 днів, їх повторювали через 8 тижнів (схема Roswell Park).

II група (18 хворих) – досліджувана; у цих хворих вищезгадана терапія була доповнена застосуванням препаратів “Ербісол” та “Ербісол Ультрафарм” за схемою: “Ербісол” по 1 ампулі (2 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері) внутрішньом’язово (в/м) протягом перших 2-х тижнів лікування; “Ербісол Ультрафарм” по 1 ампулі (2 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері) в/м протягом наступних 20 днів, потім 2 дні “Ербісол” по 2 мл на добу (ввечері) в/м, а далі 20 днів призначали знову “Ербісол Ультрафарм” по 2 мл 2 рази на добу в/м. Курс лікування складав 56 днів, протягом яких було застосовано 80 ампул по 2 мл препарату “Ербісол Ультрафарм” та 30 ампул по 2 мл “Ербісол”. Наступні курси лікування також повторювали через 8 тижнів після останнього введення 5-фторурацилу.

III група (20 хворих) – досліджувана; у цих хворих вищезгадану терапію було доповнено застосуванням препаратів “Ербісол” та “Ербісол Ультрафарм” за схемою: “Ербісол” по 1 ампулі (2 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері) в/м протягом перших 15 днів лікування; “Ербісол Ультрафарм” призначали 4-ма циклами по 5 днів кожен, щоденно в/м по 2 ампули (4 мл) 2 рази на добу (вранці та ввечері). Такі п’ятиденні цикли проводилися з інтервалом 2 дні, під час яких щоденно застосовували “Ербісол” в/м в дозі 2 мл (ввечері). Курс лікування 45 днів протягом яких було застосовано 80 ампул по 2 мл препарату “Ербісол Ультрафарм” та 40 ампул по 2 мл “Ербісол”. Наступні курси лікування також повторювали через 8 тижнів після останнього введення 5-фторурацилу.

IV група (23 хворих) – досліджувана; хворі на РПК з метастазами в печінку, яким хіміотерапію не проводили. Лікування цих хворих проводили шляхом поєднаного застосування препаратів “Ербісол Ультрафарм”, “Ербісол” та рекомбінантного “Інтерферону-альфа” за схемою: “Ербісол” по 2 мл 1 раз на добу (ввечері) в/м протягом 2 днів лікування; “Ербісол® Ультрафарм” призначали 4-ма циклами по 5 днів кожен щоденно в/в краплинно по 3 ампули (6 мл) в розведеному розчині 0,9 % натрію хлориду до 200 мл. Такі п’ятиденні цикли проводили з інтервалом 2 дні, під час яких щоденно застосовували “Ербісол” в/м в дозі 2 мл (ввечері). Курс лікування 30 днів протягом яких було застосовано 60 ампул по 2 мл препарату “Ербісол Ультрафарм” та 10 ампул по 2 мл “Ербісол”. На тлі лікування препаратами класу “ЕРБІСОЛ” вводили ІФН-альфа в дозі 3 млн од. в/м щоденно протягом 30 днів (сумарна доза ІФН 90 млн од.) Наступні курси лікування повторювали через 8 тижнів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Поєднання препарату “Ербісол® Ультрафарм” з щотижневою інфузією 5-фторурацилу підвищує ефективність лікування, збільшує тривалість часткового ефекту на 3,3-4,4 місяці, стабілізацію захворювання на 5,5-6,4 місяців, медіану виживаності на 6,3-7,1 місяців, а також зменшує токсичні прояви хіміотерапії і покращує

якість життя хворих. Сумісне застосування препаратів “Ербісол Ультрафарм”, “Ербісол” та ІФН- α в лікуванні хворих на дисемінований РПК збільшує тривалість часткового ефекту на 5,3 місяці, стабілізацію захворювання на 12,9 місяців, медіану виживаності на 7,8 місяців, а також зменшує токсичні прояви хіміотерапії і покращує якість життя хворих (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Порівняльна оцінка ефективності застосування препаратів класу “Ербісол” в комбінації з іншими лікарськими засобами при лікуванні хворих на дисемінований рак прямої кишки

Результати лікування	Кількість хворих (%)			
	контроль	досліджувальні групи		
	I	II	III	IV
	n=20	n=18	n=20	n=23
Частковий ефект	5 (25 %)	4 (22,2 %)	4 (20,0 %)	5 (21,7 %)
Стабілізація захворювання	8 (40 %)	10 (55,6 %)	13 (65,0 %)	15 (65,2 %)
Прогресування захворювання	7 (35 %)	4 (22,2 %)	3 (15,0 %)	3 (13,0 %)
Тривалість часткового клінічного ефекту (місяці)	4,2 \pm 0,6	7,5 \pm 0,9	8,6 \pm 0,8*	9,5 \pm 1,1*
Тривалість стабілізації захворювання (місяці)	3,8 \pm 0,4	9,3 \pm 1,0*	10,2 \pm 0,9*	16,7 \pm 1,3*
Медіана виживаності хворих (місяці)	12,5	18,8	19,6	20,3

Примітка. * – $p < 0,05$ – порівняно з відповідним показником у хворих I групи.

Таблиця 2. Побічні ефекти протипухлинної терапії під час лікування хворих на дисемінований рак прямої кишки

Результати лікування	Кількість хворих (%)			
	контроль	досліджувальні групи		
	I	II	III	IV
Нейтропенія 1-2 ступеня	(3) 15 %	(2) 11 %	(2) 10 %	(0) 0 %
Діарея 1-2 ступеня	(6) 30 %	(3) 16,7 %	(2) 10 %	(0) 0 %
Нудота	(10) 50 %	(4) 22,2 %	(5) 25,0 %	(1) 4,4 %
Стоматит	(4) 20 %	(1) 5,6 %	(1) 5,0 %	(1) 4,4 %

ВИСНОВКИ Сумісне застосування препаратів “Ербісол Ультрафарм” та “Ербісол” як з щотижневою інфузією 5-фторурацилу або з ІФН- α підвищує ефективність схем медикаментозного лікування хворих на РПК з метастазами в печінку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Одарюк Т.С., Воробьєв Г.И., Шельгін Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. – Москва: “Дедалус”, 2005. – 254 с.
- Гиачетти С. и соавт. Отдаленная выживаемость больных с неоперабельным колоректальным раком и метастазами в печени после инфузионной химиотерапии с применением флуороурацила, лейковорина, оксалиплатина и проведения оперативного вмешательства // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 119-125.
- Бондар Г.В., Думанский Ю.В., Грищенко С.В., Агарков В.И. Сучасні закономірності епідеміології колоректального раку в Донецькій області та Україні // Новоутворення. – 2009. – №3-4. – С. 13-18.
- Bleiberg H., Rongier P., Wilke H.Y. Management of Colorectal cancer London: Martin Dunitz Ltd, 1998. – 397 p.
- Борота А.В., Бондаренко Н.В., Кияшко А.Ю., Борота А.А. Адьювантна інтрапортальна хіміотерапія колоректального раку // Новоутворення. – 2007. – №2 – С. 103-108.
- Семикоз Н.Г., Башеев В.Х., Золотухин С.Э. и др. Специальное лечение больных распространенным неоперабельным раком прямой кишки // Новоутворення. – 2007. – №2. – С. 98-102.
- Николаенко А.Н. Основне направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата “Эрбисол”. Новый

украинский медицинский препарат “Эрбисол”. – Киев, – 1994. – С. 4-9.

8. Базыка Д. Особенности влияния препаратов класса “Эрбисол” на экспрессию поверхностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения / Д. Базыка, А. Гладкий, Е. Корнилина, А. Николаенко // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 1. – С. 39-47.

9. Дранник Г.Н., Кучеренко А.И., Фесенкова В.И. и др. Изучение влияние препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – №7. – С. 12-15.

10. Болтіна І.В. Вивчення активності препарату “ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ” в тесті на індукцію аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* з метаболічною активацією та без неї / І. В. Болтіна // Ліки. – 2004. – № 5-6. – С. 11-118.

11. Болтіна І.В. Новый препарат в лечении хронического гепатита С (часть 2) / И.В. Болтіна, А.Д. Вовк, И.В. Соляник, А.Н. Николаенко // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 6. – С. 17-21.

12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. – Киев: ООО “Полиграф плюс”, 2006. – 482 с.

13. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А., Базыка Д.А. “Эрбисол” – препарат сопровождения при регионарной химиотерапии злокачественных опухолей печени // Фарм. Вісник. – 1999. – №1. – С. 23-26.

Отримано 14.06.10

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 576.851.47.078.39

©М.Г. Божко, І.О. Мартіросян, І.Ю. Кучма, Л.А. Юрченко, А.Ю. Волянський,
С.Г. Маланчук, В.В. Мізін, І.М. Балута, С.Л. Вальчук, В.О. Бондар
ДУ “Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМНУ”

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ЩОДО ОЗНАЧЕННЯ ЛЕЦИТИНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ У МІКРООРГАНІЗМІВ, ЗДАТНИХ ДО РОЙННЯ (НА ПРИКЛАДІ БАКТЕРІЙ РОДУ PROTEUS)

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ЩОДО ОЗНАЧЕННЯ ЛЕЦИТИНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ У МІКРООРГАНІЗМІВ, ЗДАТНИХ ДО РОЙННЯ (НА ПРИКЛАДІ БАКТЕРІЙ РОДУ PROTEUS) – Метою дослідження було вивчити особливості патогенезу протейних гнійно-запальних інфекцій та роль у ньому збудника лецитинази. Лецитиназну активність серед штамів *P. vulgaris* виявили у 44,44 %, серед штамів *P. mirabilis* – 91,66 %. Було розроблено тверде поживне середовище, високочутливе та придатне для використання для одночасного виявлення лецитиназної активності та пригнічення роїння. Застосування запропонованого середовища в мікробіологічній практиці дозволить підвищити якість досліджень.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЛЕЦИТИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ У МИКРООРГАНИЗМОВ, СПОСОБНЫХ К РОЕНИЮ (НАПРИМЕРЕ БАКТЕРИЙ РОДА PROTEUS) – Целью исследования было изучение особенностей патогенеза протейных гнойно-воспалительных инфекций и роль в них возбудителя. Лецитиназную активность проявили в 44,44 % штаммов *P.vulgaris* и 91,66 % штаммов *P.mirabilis*. Была разработана плотная питательная среда, высокочувствительная и пригодная для одновременного обнаружения лецитиназной активности и подавления роения. Использование предложенной питательной среды в микробиологической практике позволит повысить качество исследований.

METODICAL APPROACHES FOR DETERMINATION LECITHINASE ACTIVITY OF SWARMING MICROORGANISMS (IN IMITATION OF GENOUS PROTEUS) – The purpose of research was to study peculiarities of *Proteus* pathogeny festering - inflammatory infections and a role in it of lecithinase germ exciter. Lecithinase activity was shown in 44,44 % cultures of *P.vulgaris* and 91,66 % cultures of *P.mirabilis*. Nutrient medium was developed highly sensitive and suitable for the simultaneous discovery of lecithinase activity and suppression of swarming. The application of this nutrient medium in microbiological practice will allow to promote quality of researches.

Ключові слова: лецитиназа, протей, пригнічення роїння.

Ключевые слова: лецитиназа, протеи, подавление роения.

Key words: lecithinase, *Proteus*, ingibition of swarming.

ВСТУП У патогенезі гнійно-запальних процесів великого значення надають позаклітинним ферментним системам бактерій, які суттєво пригнічують захисні сили макроорганізму та підвищують агресивність патогену. До таких ферментів належать фосфоліпази. Вказані ферменти каталізують гідролітичне розщеплення фосфоліпідів, фосфоліпаза А діє безпосередньо на лецитин та в практиці мікробіології позначена терміном лецитиназа.

На сьогодні чітко виділено чотири види лецитиназ: А, В, С і D. Патогенні бактерії в більшості продукують лецитиназу С, яка характеризується типовими властивостями бактеріальних токсинів, проявляє ге-

молітичну дію та антигенну активність. Розщеплюючи лецитин оболонки та мембран еукаріотних клітин на гліцерол, жирні кислоти, фосфорну кислоту та холін, цей фермент відіграє роль одного з провідних факторів патогенності клінічно значущих бактерій [1].

Відносно повно та всебічно вивчено роль лецитинази в патогенезі патологічних процесів, зумовлених грампозитивними мікробами (збудники газової анаеробної гангрені, стафілококи, коринібактерії та ін.) [2, 3, 4, 5]. Значення ж цього ферменту в розвитку хвороб, зумовлених грамнегативними бактеріями, перш за все родів *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter* тощо висвітлена у науковій літературі вельми недостатньо.

Метою дослідження стала розробка, по можливості, простого, економічного, доступного для практичного мікробіолога методу визначення продукції лецитинази грамнегативними бактеріями, здатними до роїння на щільному поживному середовищі (на прикладі бактерій роду *Proteus*).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Диференційною ознакою протей є здатність до роїння (Н-форма). Роїння здійснюється за рахунок утворення клітин - швермерів довжиною 20-30 мкм вже через 3-4 год росту на м'ясо-лептонному агарі (МЛА). Клітинна стінка швермерів утворює єдину оболонку без перетинок, по всій довжині швермеру рівномірно розташовані одинарні або парні ядерні структури. Через пів або одну годину з моменту формування швермери трансформуються в звичайні клітини, серед яких знову каскадно утворюються подовжені структури так званого “роїння”.

При деяких умовах, наприклад, підвищенні концентрації поживних речовин, культивуванні при $t=45^{\circ}\text{C}$, додаванні до живильного середовища поверхнево - активних речовин) протей може переходити з Н- до О-форми. При цьому він вже не здатен до роїння, на поверхні агару утворює“ ізольовані колонії з рівним краєм [6].

Відоме на сьогодні тверде поживне середовище для визначення лецитиназної активності мікроорганізмів – жовтково-сольовий агар (ЖСА) – селективне для протей, пригнічує їх ріст і тому не може бути використано з метою означення їх лецитиназної активності. Отже, на першому етапі дослідження поставлено завдання створити нове живильне середовище для одночасного вияву лецитиназної активності та пригнічення роїння протей.

Для пригнічення феномену роїння протей випробування проведено на двох сконструйованих щільних поживних середовищах; з метою порівняння лецитиназної активності протей у О- та Н - формах застосо-

вано метод, заснований на просвітленні жовткової суміші (лецитину) під дією фосфоліпази (лецитинази) центрифугатів бульйонних культур бактерій.

Використане поживне середовище із гідролізату еритроцитарної маси, скомпоноване науковцями ДУ "Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України", патент № 23150 (UA) МПК (2006): C12N 1/20, до якого ми додали 20 % жовткової суміші (1 жовток на 150 мл фізіологічного розчину кухонної солі) [7].

Експериментальне живильне середовище характеризується наступним складом: глюкоза – 4 %; пептон ферментативний – 7 %; агар мікробіологічний – 3,5 %; NaCl – 2,5 %; жовткова суміш – 20 % (pH 7,2). Основу автоклавують 20 хв при 1 атм., після досягнення $t=45^{\circ}\text{C}$ до неї додають вищевказані 20 % жовткової суміші та розливають у стерильні чашки Петрі по 20 мл. Високі концентрації агару, пептону та цукру сприяють накопиченню поживних речовин в середовищі і, за нашими даними, перешкоджають прояву феномену роїння.

Перед посівом підсушували чашки у термостаті, облік результатів проводили впродовж 4-х діб щоденно.

Для реалізації одного з етапів дослідження, заснованого на просвітленні жовткової суміші, готову суміш розводили фізіологічним розчином до отримання оптичної щільності 1,6 (ФЕК, фільтр – №6, кювета – 3 мм). До 5 мл розведеної жовткової суміші додавали по 1 мл центрифугату 5-добової бульйонної культури протею, яка була попередньо відцентрифугована при 5 тис. обертів на хвилину впродовж 20 хв. Штатив із пробірками розміщували у термостаті при 37°C . За міру активності вважали термін до моменту появи повного просвітлення дослідного розчину [8].

Штами вважали неактивними щодо продукції лецитинази, якщо просвітлення жовткової суміші не стало впродовж однієї години, малоактивними були, якщо просвітлення спостерігалось в термін від 20 до 40 хв, активні – до 20 хв та високоактивні - при просвітленні суміші менш ніж за 5 хв.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для дослідження лецитиназної активності протеїв на щільних поживних середовищах використовували 18-годинну культуру мікробів. Суспензію готували у стерильному фізіологічному розчині (1,0 одиниці каламутності за McFarland), поступово розводили до $10^6 - 10^7$ мікробних клітин, на запропоноване середовище засівали по 0,1 мл звісу. До дослідів брали *Proteus vulgaris* ATCC 4636, рекомендованого для перевірки контролю якості поживних середовищ, а також клінічні ізоляти (8 *Proteus vulgaris* і 12 *Proteus mirabilis*), вилучених від хворих на гнійно-запальні процеси. В якості контролю на кожну чашку засівали бляшку культури *S.aureus* ATCC 25923.

Лецитиназну активність на запропонованому щільному поживному середовищі проявили 5 клінічних ізолятів *P.vulgaris* та 10 – *P.mirabilis* (23,81 % та 47,62 % відповідно, всього 71,43 %). На поживному середовищі із гідролізату еритроцитарної маси лецитиназну активність виявили лише 4 (19,05 %) штами *P.mirabilis*, що співпало на обох поживних середовищах (таблиця 1).

Виявлення лецитиназної активності враховували протягом 4-х діб включно. На першу добу лецитиназа виявила себе у 4-х штаммах *P. mirabilis*, висока лецитиназна активність яких співпала на обох поживних середовищах. Через 48 год позитивну реакцію дали ще 6 штамів *P.mirabilis* та один із клінічних ізолятів *P.vulgaris* (33,33 %). Інші 4 ізоляти (19,05 %) *P.vulgaris* дали пози-

Таблиця 1. Порівняна характеристика прояву лецитиназної активності бактерій роду *Proteus* на щільних поживних середовищах

Вид бактерій роду <i>Proteus</i>	№ штаму або клінічного ізоляту	Лецитиназна активність мікроорганізмів	
		розроблене живильне середовище	живильне середовище на основі гідролізату еритроцитарної маси людини
<i>P. vulgaris</i>	ATCC 4636	–	–
<i>P. vulgaris</i>	19	+	–
<i>P. vulgaris</i>	21	+	–
<i>P. vulgaris</i>	27	+	–
<i>P. vulgaris</i>	43	–	–
<i>P. vulgaris</i>	56	–	–
<i>P. vulgaris</i>	60	–	–
<i>P. vulgaris</i>	70	+	–
<i>P. vulgaris</i>	74	+	–
<i>P. mirabilis</i>	6	+	–
<i>P. mirabilis</i>	18	+	–
<i>P. mirabilis</i>	23	+	+
<i>P. mirabilis</i>	24	+	–
<i>P. mirabilis</i>	32	+	–
<i>P. mirabilis</i>	35	+	+
<i>P. mirabilis</i>	41	+	+
<i>P. mirabilis</i>	46	+	–
<i>P. mirabilis</i>	54	–	–
<i>P. mirabilis</i>	55	+	–
<i>P. mirabilis</i>	61	+	–
<i>P. mirabilis</i>	68	+	+

Примітки: 1. "+" – наявність ознаки; 2. "–" – відсутність ознаки.

тивну реакцію лише на 3 та 4 доби випробування. Отримані дані вказують не лише на придатність використання запропонованого середовища для одночасного виявлення лецитиназної активності та пригнічення роїння, а й на його достатньо високу чутливість.

Загалом лецитиназну активність серед штамів *P.vulgaris* виявили 44,44 %, серед штамів *P.mirabilis* – 91,66 %, що можна пояснити походженням штамів:

фермент частіше проявляє себе у протях, виділених від хворих на гнійно-запальні процеси (більшість яких склали ізоляти *P.mirabilis*).

Порівняльне вивчення лецитиназної активності центрифугатів 5-добових бульйонних культур штамів, що знаходились у Н- та О- формах показало, що активність ферменту була вищою у протях в О-формі дисоціації (таблиця 2).

Таблиця 2. Лецитиназна активність протей в О- та Н-формах (дисоціація, хв)

Вид бактерій роду <i>Proteus</i>	№ штаму або клінічного ізоляту	Лецитиназна активність протей в О-формі	Лецитиназна активність протей в Н-формі
<i>P. vulgaris</i>	ATCC 4636	0	0
<i>P. vulgaris</i>	19	17	33
<i>P. vulgaris</i>	21	54	0
<i>P. vulgaris</i>	27	43	0
<i>P. vulgaris</i>	43	0	0
<i>P. vulgaris</i>	56	0	0
<i>P. vulgaris</i>	60	50	0
<i>P. vulgaris</i>	70	22	41
<i>P. vulgaris</i>	74	47	0
<i>P. mirabilis</i>	6	33	48
<i>P. mirabilis</i>	18	23	55
<i>P. mirabilis</i>	23	2	14
<i>P. mirabilis</i>	24	45	0
<i>P. mirabilis</i>	32	38	0
<i>P. mirabilis</i>	35	3	7
<i>P. mirabilis</i>	41	4	7
<i>P. mirabilis</i>	46	22	45
<i>P. mirabilis</i>	54	47	58
<i>P. mirabilis</i>	55	17	33
<i>P. mirabilis</i>	61	15	21
<i>P. mirabilis</i>	68	3	8

Контрольний штам *S.aureus* ATCC 25923 дав позитивну реакцію фактично у всіх дослідках, *P.vulgaris* ATCC 4636 не виявив лецитиназної активності в жодному з проведених досліджень активності в жодному з проведених досліджень.

ВИСНОВКИ 1. Мікроорганізми роду *Proteus* володіють достатньо високою лецитиназною активністю, яка залежить від походження штамів та різко зростає з переходом із Н- у О-форму мікробної дисоціації. Означення цього феномену може бути додатковим тестом для оцінки ступеня вірулентності протей.

2. Запропоноване щільне поживне середовище високочутливе та придатне для використання з метою одночасного виявлення лецитиназної активності та пригнічення роїння.

3. Перевагою даного середовища є можливість визначення лецитиназної активності не лише у протях, а й серед інших видів мікроорганізмів, які зустрічаються в асоціаціях з ним при гнійно-запальних процесах. Використання запропонованого середовища в мікробіологічній практиці дозволить підвищити якість досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Dennis E. A. The enzymes // N. Y. - L. – 1983 – 3 ed. – Vol. 16. – P. 307-353.
- Ocampo J., Afanador N., Vives M.J., Moreno J.C., Leidy C. The antibacterial activity of phospholipase A(2) type 11A is regulated by the cooperative lipid chain melting behavior in *Staphylococcus aureus* // Biochim. Biophys. Acta. – 2010.-Vol. 1798(6). – P. 1021-10288.
- Aronson A.I., Bell C, Fulroth B. Pl as mid-Encoded Regulator of Extracellular Proteases in *Bacillus anthracis* // J. Bacteriol. – 2005. – Vol. 187. – P. 3133-3138.
- Steffen E.K., Hentges D J. Hydrolytic enzymes of anaerobic bacteria isolated from human infections // J. Clin. Microbiol. – 1981. - Vol. 14. – P. 153-156.
- Temaru E., Shimura S., Karasawa T. Clostridium tetani's a Phospholipase (Lecithinase)-Producing Bacterium // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43. – P. 2024-2025.
- Belas R., Erskine D., Flaherty D. *Proteus mirabilis* Detective in Swarmer Cell Differentiation and Multicellular Behavior // J. Bacteriol. – 1991. – Vol.173. – P. 6279-6288.
- Патент № 23150 (UA) МІЖ (2006): СІ2N 1/20. Живильне середовище для пригнічування роїння бактерій роду *Proteus*. / Т.П. Осолодченко, І.Ю. Кучма, А.Ю. Волянський і співавт. (Україна). – № 200613244; заявл. 14.12.2006; опубл. 10.05.2007.
- Нестерова Г.Н. Биология протей / Учебное пособие. – Горький: ГГУ. –1972. – 88 с.

Отримано 27.08.10

УДК 615.244+615.246.9]:-615.07

©К.А. Посохова, О.О. Шевчук, А.М. Пришляк

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕНТЕРОСГЕЛЮ

МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЕНТЕРОСГЕЛЮ – Антитретровірусні засоби (ефавіренз та ставудин) при їх поєднаному введенні протягом 28 днів призводять до ураження печінки, що підтверджується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, зменшенням резервів антиоксидантної системи, наростанням активності трансаміназ та показників синдрому ендогенної інтоксикації. Ентеросгель ефективно зменшує інтенсивність процесів переокиснення мембранних ліпідів, ознаки цитолізу гепатоцитів, відновлює активність та вміст компонентів антиоксидантної системи, знижує рівень ендогенної інтоксикації при ураженні печінки, спричиненому антитретровірусними препаратами.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПОМОЩИ ЭНТЕРОСГЕЛЯ – Антитретровірусные препараты (эфавиренз и ставудин) при их комбинированном введении вызывают поражение печени, что подтверждается активацией процессов перекисного окисления липидов, уменьшением резервов антиоксидантной системы, нарастанием активности трансаміназ и развитием синдрома эндогенной интоксикации. Энтеросгель эффективно уменьшает интенсивность процессов переокисления мембранных липидов, признаки цитоліза гепатоцитов, восстанавливает активность и содержание компонентов антиоксидантной системы, понижает уровень эндогенной интоксикации при поражении печени, вызванном антитретровірусными препаратами.

CORRECTION OF ANTIRETROVIRAL DRUGS' HEPATOTOXICITY WITH ENTEROSGEL – Antiretroviral agents (Efavirenz and Stavudine) cause liver damage with increasing of lipoperoxidation, transaminases activities, signs of endogen intoxication, decreasing of antioxidant status. Enterosgel effectively attenuates signs of liver damage, endogen intoxication, intensity of lipid peroxidation, level of cytolysis of hepatocytes, restores antioxidant defense.

Ключові слова: гепатотоксична дія, ентеросгель.

Ключевые слова: гепатотоксическое действие, энтеросгель.

Key words: hepatotoxicity, enterosgel.

ВСТУП Україна посідає перше місце в Європі за темпами поширення ВІЛ/СНІДу. Згідно з офіційними даними, в 2009 році кожного дня у 54 осіб встановлювали діагноз ВІЛ-інфекція, у 12 осіб – діагноз СНІД, а 7 осіб помирали від ускладнень, зумовлених СНІДом. Показник захворюваності станом на 01.01.2010 року становив 220,9 на 100 000 населення [8]. Широке впровадження пожиттєвого призначення високоактивної антитретровірусної терапії (ВААРТ) дозволило значно зменшити летальність та частоту опортуністичних інфекцій серед цієї категорії хворих. Однак виникнення негативних побічних явищ при застосуванні антитретровірусних (АРВ) засобів [11] часто перешкоджає адекватному лікуванню і стає причиною відміни найефективніших препаратів, що призводить до зменшення пригнічення реплікації вірусу та прогресування захворювання [19, 20]. Розвиток гепатотоксичності

є типовим під час проведення ВААРТ і спостерігається при призначенні практично всіх препаратів основних класів антитретровірусних засобів: нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) та інгібіторів протеази ВІЛ (ІП) [13, 17, 22]. Із даних спостережень за більш як 9000 пацієнтів [18], найвищий відсоток розвитку ураження печінки спостерігався у групах хворих, котрі отримували у складі ВААРТ ефавіренз (клас ННІЗТ), в тому числі описані випадки блискавичної печінкової недостатності на тлі його застосування [17]. Ставудин (d4Т) – аналог тимідину із класу НІЗТ – також може спричинити життєво небезпечне ураження печінки [15].

Метою нашої роботи стало з'ясування можливостей зменшення ураження печінки, спровокованого ефавірензом та ставудином при їх комбінованому введенні, ентеросорбентом "Ентеросгель".

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на нелінійних білих щурах-самцях масою 180-220 г, котрих утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин було поділено на такі групи (по 8 особин у кожній): I – контроль; II (контрольна патологія, КП) – тварини, які отримували комбінацію ефавірензу (EFV, 150 мг/кг) та ставудину (d4Т, 5 мг/кг); III – КП + ентеросгель (650 мг/кг). АРВ препарати вводили внутрішньощлунково щоденно протягом 28 днів, ентеросгель – з 15 дня від початку застосування АРВ засобів, щоденно, протягом двох тижнів. Для попередження сорбції антитретровірусних препаратів ентеросгелем проміжок між їх введенням становив п'ять годин. На 29 добу тварин декапітували під тіопенталовим наркозом, дотримуючись принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Досліджували сироватку крові та тканину печінки. Визначали: активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ), рівень загального білірубину, використовуючи стандартні набори ООО НПП "Філісит діагностика", Україна; вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [3], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]; активність супероксиддисмутази – СОД [12], каталази [7], вміст відновленого глутатіону – ВГ [16], церулоплазміну [6]; рівень молекул середньої маси [9]. Отримані результати піддавали статистичній обробці у програмі Excel з використанням t-критерію Стьюдента при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що АРВ-препарати при їх введенні протягом 28 днів призводять до активації перекисного окиснення ліпідів, що узгоджується з літературними даними [14, 23]. При цьому у II групі порівняно з I, рівень ТБП у сироватці крові зростає на 23 %, у гомогенатах печінки вміст ГПЛ та ТБП збільшувався на 21 та 50 % відповідно (табл. 1). Знижувалась активність компонентів антиоксидантної системи: активність СОД та каталази зменшувалась на 31 та 32 % у сироватці

Таблиця 1. Показники стану печінки при її ураженні антиретровірусними засобами та його корекції ентеросгелем ($M \pm m$, $n=8$)

Показники	Контроль	КП	КП + ентеросгель
ГПЛ (печінка), ум.од. 10^3 /кг	5,1 \pm 0,29	6,19 \pm 0,12*	5,47 \pm 0,28#
ТБП (печінка), мкмоль/кг	6,73 \pm 0,27	10,08 \pm 0,38*	7,65 \pm 0,23* #
ТБП (кров), мкмоль/кг	0,81 \pm 0,04	1,01 \pm 0,03*	0,79 \pm 0,03#
Церулоплазмін, мг/л	329,6 \pm 11,0	383,5 \pm 7,6*	344,2 \pm 7,3#
СОД (печінка), ум.од./кг	5,07 \pm 0,10	2,76 \pm 0,08*	3,55 \pm 0,05*#
СОД (кров), ум.од./л	4,43 \pm 0,08	3,05 \pm 0,12*	3,56 \pm 0,10*#
Каталаза (печінка), кат./кг	7,98 \pm 0,22	4,82 \pm 0,18 *	5,92 \pm 0,20*#
Каталаза (кров), кат./л	8,61 \pm 0,27	5,82 \pm 0,18*	7,32 \pm 0,41* #
Відновлений глутатіон, ммоль/кг	2,37 \pm 0,05	1,85 \pm 0,09 *	2,11 \pm 0,03* #
МСМ ₁ , ум.од./л	0,420 \pm 0,008	0,493 \pm 0,009*	0,392 \pm 0,015#
МСМ ₂ , ум.од./л	0,224 \pm 0,009	0,282 \pm 0,007*	0,192 \pm 0,008#

Примітки: 1. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$; 2. # – достовірність відносно КП, $p < 0,05$.

крові, у гомогенатах печінки – на 46 та 40 % відповідно. Рівень відновленого глутатіону у печінці знижувався на 22 %, церулоплазміну в крові – зростав на 16 %. Одночасно спостерігалось підвищення рівня показників ендogenousної інтоксикації – молекул середньої маси: МСМ₁ – на 17 %, МСМ₂ – на 26 % (див. табл. 1). Про наявність цитолітичного компоненту ураження печінки свідчило наростання рівнів АлАТ (на 42 %) та АсАТ (на 25 %) (рис. 1). Зміни активності ЛФ були недостовірними, однак рівень загального білірубину зростав на 36 %, що свідчить про порушення процесів його кон'югації та виділення, що, ймовірно, зумовлене впливом ефавірензу, який пригнічує процеси транспорту в гепатоцитах [20].

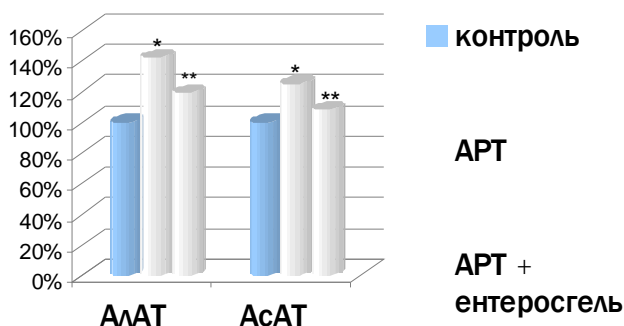


Рис. 1. Активність трансаміназ на тлі поєданого застосування антиретровірусних засобів та ентеросгелю.

Примітки: 1. ART – антиретровірусна терапія; 2. * – достовірність відносно контролю; 3. ** – достовірність відносно контрольної патології.

Ентеросорбція справляла позитивний вплив на стан печінки, що підтверджувалось пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів та активацією антиоксидантної системи. Зокрема, рівні ТБП у сироватці крові зменшились на 22 %, ГПЛ та ТБП у печінці – 12 та 24 % відповідно у тварин III групи порівняно з КП. Активність СОД та каталази у сироватці крові зростала на 17 та 26 %, у гомогенатах печінки – на 29 та 23 % відповідно, рівень ВГ – на 14 %. Рівень ЦП знизився на 10 %, кількість МСМ₁ та МСМ₂ – на 21 та 32 % відповідно. Активність трансаміназ також зменшувалась: АлАТ – на 17 %, АсАТ – на 13 %. Рівень загального білірубину знизився на 6 %.

Одним з наслідків уражень печінки, в т. ч. медикаментозного генезу, є синдром метаболічної інтоксикації, описаний Л. Громашевською [4], який поглиблює пошкодження органа, створюючи додаткове навантаження на його системи детоксикації. У цих умовах ентеросгель, як ентеросорбент з вибірковою сорбційною активністю, дозволяє розвантажити печінку та зменшити її ураження. Таким чином, цей препарат, який добре себе зарекомендував при різноманітній патології печінки [10], відповідно до отриманих нами результатів, доцільно призначати для попередження гепатопатій, спричинених АРВ засобами. Особливо важливим є той факт, що ентеросгель має низьку сорбційну активність відносно найуживаніших АРВ препаратів [2], що дозволяє його використовувати паралельно з ВААРТ. Цінною властивістю препарату є також доведена здатність зменшувати явища ВІЛ-асоційованої діареї [5].

ВИСНОВКИ 1. Антиретровірусні засоби (ефавіренз та ставудин) при їх поєданому введенні протягом 28 днів призводять до ураження печінки, що підтверджується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, зменшенням резервів антиоксидантної системи, наростанням активності трансаміназ та показників синдрому ендogenousної інтоксикації.

2. Ентеросгель при ураженні печінки, спричиненому поєднанням антиретровірусних засобів (ефавірензу та ставудину) ефективно знижує рівень ендogenousної інтоксикації та зменшує інтенсивність процесів переокиснення мембранних ліпідів, ознаки цитолізу гепатоцитів, відновлює активність та вміст компонентів антиоксидантної системи.

3. Встановлення позитивного впливу ентеросгелю на стан печінки при повторному поєданому застосуванні ефавірензу та ставудину робить доцільним поглиблене вивчення гепатозахисних властивостей препарату у клінічних умовах на тлі комбінованої антиретровірусної терапії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Бардахивская К.И. Поглощающие свойства энтеросорбента “Энтеросгель” относительно основных антиретровірусных препаратов / К.И. Бардахивская, В.Г. Николаев, Н.М. Гурина

- // Новости медицины и фармации. – 2010. – №6 (312). – С.10-11.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
 4. Громашевська Л.Л. “Середні молекули” як один з показників “метаболічної інтоксикації” в організмі / Л.Л. Громашевська // Лаб. діагностика. – 2000. – №1. – С. 11-16.
 5. Застосування ентеросорбенту “Ентеросгель” у комплексному лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих / О.В. Юрченко та співавт. //Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 87-93.
 6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 920 с.
 7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
 8. Національний звіт з виконання рішень декларації про відданість справі боротьби з ВІЛ/СНІДом (звітний період: січень 2008 р. – грудень 2009 р.) [Електронний ресурс] / Режим доступу до звіту: http://stop-aids.gov.ua/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=52&Itemid=13.
 9. Оськина В.В. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах / В.В. Оськина, К.И. Чекалина, Н.И. Габриэлян // Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 23-25.
 10. Палий И.Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени / И.Г. Палий // Ліки України. – 2008. – № 4 (120). – С. 95-97.
 11. Побічні реакції антиретровірусних препаратів / С.В. Комар, К.А. Посохова, О.П. Вікторов [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 2 (70). – С. 136-144.
 12. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – С. 678-681.
 13. Antiretroviral Drugs and Liver Injury / V. Soriano, M. Puoti, P. Garcia-Gascy [et al.] // AIDS. – 2008. – № 22(1). – P. 1-13.
 14. Day B.J. Oxidative stress in NRTI-induced toxicity / Brian J. Day, William Lewis // Cardiovascular Toxicology. – 2004. – Vol.4, №3. – P. 207-216.
 15. Dideoxynucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors and drug-related hepatotoxicity: a case report [Електронний ресурс] / Giuseppe Lapadula, Ilaria Izzo, Silvia Costarelli [et al.] // Journal of Medical Case Reports. – 2007. – № 1:19 / Режим доступу: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/1/1/19>.
 16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.
 17. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment-naïve female AIDS patient without hepatitis virus co-infection / N. Abrescia, M. D'Abbraccio, M. Figoni [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – № 50. – P. 755-766.
 18. Incidence of hepatotoxicity and mortality in 21 adult antiretroviral treatment trials / Reisler R., Liou S., Servoss J. [et al.] / Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8–11, 2001. – Buenos Aires, Argentina. Abstract 43.
 19. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients / A. d'Arminio Monforte, A.C. Lepri, G. Rezza [et al.] // AIDS. – 2000. – Mar 31. – № 14(5). – P. 499-507.
 20. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management / Marina Nunez // J Hepatol. – 2006. – № 44 (1 Suppl.). – P. 132-139.
 21. Ritonavir, Saquinavir, and Efavirenz, but Not Nevirapine, inhibit bile acid transport in human and rat hepatocytes / Mary Peace McRae, Carolina M. Lowe, Xianbin Tian [et al.] // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2006. – Vol. 318, № 3. – P. 1068-1075.
 22. Sulkowski M. S. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors / M. S. Sulkowski // Clin. Inf. Dis. – 2004. – Vol. 38. – Suppl. 2. – P. 90-97.
 23. The effect of different combination therapies on oxidative stress markers in HIV infected patients in Cameroon / Judith L Ngondi, Julius Oben, David Musoro Forkah [et al.] // AIDS Research and Therapy. – 2006. – № 22. – P. 3-19.

Отримано 30.06.10

УДК 616.34-005.4-036.1

© І.А. Даниленко¹, М.Г. Кононенко¹, О.П. Манжос², Р.А. Москаленко¹, Л.Г. Кащенко¹Медичний інститут Сумського державного університету¹
Кафедра загальної хімії Сумського державного університету²**ОПТИМІЗАЦІЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КИШКОВОЇ СТІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНОГО КРОВООБІГУ**

ОПТИМІЗАЦІЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КИШКОВОЇ СТІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНОГО КРОВООБІГУ – Значення редокс-потенціалу репрезентує перебіг окисно-відновних процесів у клітинах кишкової стінки. В експерименті знайдено кореляцію некробіотичних змін у стінці кишки з різницею редокс-потенціалів її слизового та серозного шарів. Рекомендовано використання редоксметрії в якості адекватного методу визначення життєздатності кишкової стінки.

ОПТИМІЗАЦІЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ СТЕНКИ КИШКИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ – Величина редокс-потенциала характеризует состояние окислительно-восстановительных процессов в клетках кишечной стенки. Результаты эксперимента свидетельствуют о корреляции некробактериальных изменений стенки кишки с разностью редокс-потенциалов её слизистого и серозного слоёв. Рекомендовано использование редокс-метрии в качестве адекватного метода определения жизнеспособности кишечной стенки.

OPTIMIZATION OF DEFINITION OF VIABILITY OF INTESTINAL WALL IN EXPERIMENTAL MODEL OF ACUTE DISORDERS OF MESENTERICAL CIRCULATION – The value of the redox-potential characterises a condition of oxidation-reduction processes in cells of an intestinal wall. The correlation between necrobiotic changes in intestinal wall and a difference of redox-potentials of its mucous and serous layers are discovered in experiment. Use the redoxmetria as an adequate method of definition of viability of an intestinal wall is recommended.

Ключові слова: життєздатність кишки, редоксметрія, гостре порушення мезентеріального кровообігу.

Ключевые слова: жизнеспособность кишки, редоксметрия, острое нарушение мезентериального кровообращения.

Key words: viability of intestine, redoxmetria, acute disorder of mesenteric circulation.

ВСТУП Оцінка життєздатності стінки кишки є однією з невирішених проблем абдомінальної хірургії [1]. Найчастіше використовують суб'єктивні методи клінічної оцінки стану кишкової стінки за кольором, блиском очеревини, пульсацією судин брижі, перистальтикою. Об'єктивізація діагностики за допомогою доплерівської флоуметрії, реовазографії, імпедансометрії, пульсоксиметрії, термометрії, введення в судинне русло досліджувальної ділянки різних за механізмом дії вазоактивних та контрастуючих речовин дозволяє покращити точність визначення життєздатних ділянок [3 - 6]. Та, незважаючи на безліч різноманітних методик, важко виділити універсальний спосіб з'ясування життєздатності кишки, оскільки кожен з них відображає якийсь один параметр життєдіяльності органа і не гарантує адекватності інших.

При гострих порушеннях мезентеріального кровообігу (ГПМК) першочерговим є точне визначення межі життєздатності тонкої кишки з поширеним чи субтотальним її ураженням. З метою зменшення проявів післярезекційної ентеральної недостатності (синдром

короткої кишки) важливо залишити якомога більшу площу функціонуючої слизової органа.

Методи, що базуються на вивченні стану мікроциркуляції, відмінно зарекомендували себе за наявності відносно чіткої візуальної межі між життєздатною та некротизованою ділянками. Але при ГПМК на стадії інфаркту ділянки сумнівної життєздатності охоплюють значну площу функціональної поверхні кишки і головним питанням, що турбує хірурга, є стан слизової оболонки. В деяких пацієнтів серозна оболонка кишки здається неушкодженою, але слизова оболонка та підслизова основа вже некротично змінені. Це потрібно враховувати при визначенні межі резекції [2].

Об'єктивну інформацію про зміни окисно-відновних процесів у клітинах дозволяє отримати один із методів оцінки стану біологічних процесів на молекулярному рівні – редокс-метрія. Вимірювання змін редокс-потенціалу тонкої кишки визнається найточнішим об'єктивним методом, бо репрезентує стан, перш за все, дихальних ферментних систем, що забезпечують клітини енергією. Аналіз сучасних публікацій показує невирішеність кількісної оцінки та інтерпретації отриманих результатів, що зумовлює актуальність клініко-експериментального дослідження.

Метою роботи стало підвищення точності визначення меж некрозу кишкової стінки при ГПМК за допомогою редоксметрії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено експериментальне дослідження на 36 білих статевозрілих щурах лінії "Вістар" масою 200-230 г. Під час експерименту лабораторних тварин утримували відповідно до правил, прийнятих Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, яких використовували для експерименту і наукових завдань (Страсбург, 1986 р.), "Загальних етичних правил експериментів над тваринами", затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Експеримент проводили в весняно-літній період. Для дослідів відбирали мінімально припустиму для статистичної обробки і одержання достовірних результатів загальноприйнятну кількість тварин (6 у кожній групі), що згруповані у 6 груп.

Для початкового знечуження використовували діетиловий ефір, надалі – кетамін 50 мг/кг внутрішньом'язово. Після лапаротомії моделювали ГПМК перев'язкою артеріальних судин, що живлять тонку кишку. Серединну рану зашивали. Експозиції декомпенсованого ГПМК в різних групах складали відповідно 2, 3, 4, 5, та 6 год. У контрольній групі проводили лапаротомії без моделювання ГПМК. Після повторного введення у наркоз проводили дослідження редокс-потенціалу стінки кишки.

Для визначення редокс-потенціалу стінки кишки нами запропонований "Спосіб визначення окисно-

відновного потенціалу стінки кишки” (Патент України на корисну модель U 2010 03515, МПК G 01 N33/84, публ. 26. 03. 2010). Згідно з способом використовують скляний редоксметричний та хлорсрібний порівняльний електроди та рН-метр з функцією потенціометрії. Також ми застосовували розроблений “Спосіб оцінки життєздатності кишки та оптимальних меж резекції при гострих порушеннях мезентеріального кровообігу” (Патент України на корисну модель U 2010 03566, МПК G 01 N33/48, публ. 29. 03. 2010).

Методика: робочу частину вимірювального електрода прикладали до кожної обраної ділянки кишки, чим і здійснювали реєстрацію окисно-відновного потенціалу цього сегмента. Редокс-потенціал серозної оболонки визначали прикладанням робочої частини вимірювального електрода до протибрижового краю кишки сумнівної життєздатності. Час, необхідний для стабілізації результату кожного вимірювання, складає 20 с. Надалі в цьому місці виконували ентеротомію і зануреною в просвіт кишки робочою частиною вимірювального електрода реєстрували редокс-потенціал слизової оболонки. Додатково для попередження пасивації (забруднення кров'ю, ексудатом, вмістом просвіту кишки) після кожного вимірювання робочу поверхню вимірювального електрода обробляли стерильною серветкою з 70 % спиртом. Після цього визначали різницю редокс-потенціалів слизової та серозної оболонок цього сегмента кишки.

Відбір ділянок тонкої кишки для подальшого дослідження проводили за різниці редокс-потенціалів слизової та серозної оболонок в 20, 25, 30 та 40 мВ. Тварин виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу. Препарати фарбували гематоксилін-еозином і вивчали орган на світлооптичному рівні. Цифрові знімки гістологічних мікропрепаратів отримували за допомогою цифрової системи виводу зображення “SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394”. Аналіз даних проводили за допомогою морфометричної програми “SEO Image Lab 2.0”.

Кількісні результати морфометричного дослідження кишки обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакета статистичного аналізу Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Після повторного введення в наркоз вимірювали різницю редокс-потенціалів серозної оболонки здорової та некротизованої ділянок кишки, що складала $E_h = 10-13$ мВ і практично не залежали від тривалості ішемії. Подібні незначні коливання редокс-потенціалу серозної оболонки на значній по довжині ділянці кишки неприйнятні в якості критерія оцінки життєздатності кишки на моделі ГПМК.

Макроскопічно залежно від часу експозиції (2-6 год) виявляли набряк тонкої кишки різного ступеня вираження – від дрібних крововиливів на серозній оболонці в перші години до ділянок багряного кольору зі стоншенням стінки кишки за типом “папіросного паперу” в кінці спостереження.

Ділянку тонкої кишки вважали життєздатною, коли різниця редокс-потенціалів слизової та серозної оболонок тонкої кишки була 40 мВ. При цьому, що підтверджено гістологічно, морфологічні зміни лише мінімальні або відсутні.

Мікроскопічні зміни ділянок із різницею редокс-потенціалів 30 мВ. Спостерігався набряк в усіх шарах стінки кишки. За тривалості ішемії 2-3 год мікроросинки змінювали конформацію – збільшувалися за рахунок набряку у висоту та ширину, виявлені їх поодинокі розриви, десквамація епітелію, у інтерстиційному просторі кишкових ворсинок з'являлася незначна запальна нейтрофільна інфільтрація. За тривалості ішемії 4-6 год частина кишкових ворсинок знаходилась у стані важкого набряку і часткової деструкції із втратою апікальної частини, у більшості кишкових ворсинок виявлялися невеликі надриви, осередки злушення призматичного кишкового епітелію. Незалежно від терміну ішемії в усіх шарах стінки тонкої кишки спостерігалися дисциркуляторні зміни у вигляді різкого розширення та повнокров'я гемакапілярів, артерій та венул, периваскулярного набряку, утворення сладжів у просвіті судин, помірна кількість крововиливів. Між підслизовим та м'язовим шарами були поодинокі розриви у вигляді оптичних пустот. Товщина м'язового шару зменшилася, спостерігали деяке його розволокнення із незначною запальною інфільтрацією нейтрофілами та лімфоцитами. У серозній оболонці виявляли повнокровні судини, крововиливи, явища десквамації мезотелію.

Мікроскопічні зміни ділянок із різницею редокс-потенціалів 25 мВ. Гістологічне дослідження тонкої кишки показало посилення дистрофічних змін епітелію слизової оболонки та підслизової основи. Різкий набряк інтерстицію кишкових ворсинок призвів до утворення їх “балонного” розширення з утворенням внутрішніх пустот. Збільшилася кількість фрагментованих та повністю зруйнованих кишкових ворсинок, у збережених – спостерігалось повнокров'я гемакапілярів, крововиливи, різкий лімфостаз. Епітелію кишкових крипт з дистрофічними змінами, набряком, стінки кишкових крипт з розривами, незначною запальною інфільтрацією. Судини мікроциркуляторного русла слизової оболонки, підслизової основи та м'язового шару залишалися різко повнокровними. Ендотеліюцити гемакапілярів з дистрофічними змінами, їх ядра виступали у просвіт у вигляді частоколу, цілісність судин мікроциркуляторного русла була порушена, збільшилася площа крововиливів. Вогнищево спостерігали утворення просторів між м'язовим шаром і підслизовою основою з відторгненням нежиттєздатних фрагментів останньої. Посилилася нейтро-лімфоцитарна інфільтрація, знайдено вогнища некрозу з повною дисконтактацією шарів кишки. Серозна оболонка містила більше крововиливів та десквамованих мезотеліюцитів. При ішемії 5-6 год ступінь некротичних змін більша.

Мікроскопічні зміни ділянок із різницею редокс-потенціалів 20 мВ. При гістологічному дослідженні тонкої кишки відмічали прогресування дистрофічних змін усіх компонентів органа з виникненням некрозу та некробіозу. Більшість кишкових ворсинок зруйновані, інші з ознаками важкого набряку, фрагментовані, з ділянками злушення призматичного кишкового епітелію, виразна запальна лейко-лімфоцитарна інфільтрація з переважанням нейтрофілів. У інтерстиції кишкових ворсинок, які збереглися, явища набряку набули значно виражені – утворилися “балонні” ворсинки, які складаються з самої оболонки стовпчастих кишкових епітеліюцитів. Епітелій кишкових крипт

заснав десквамативних змін, став ще більш сприйнятливим до гематоксиліну; кишкові крипти заповнилися клітинним детритом, геморагічним ексудатом. Слизова оболонка деяких ділянок некротизована та відділилася у просвіт кишки. Судини підслизової основи та м'язового шару різко розширені, з явищами десквамації ендотелію, периваскулярний простір з активною ексудацією еритроцитів, нейтрофілів, лімфоцитів та інших формених елементів. Численні крововиливи в усіх оболонках тонкої кишки спричинили її інфарцювання, імбібіцію кров'ю. Простори між м'язовим шаром і слизовою оболонкою значно розширені, великі ділянки некротизованої слизової оболонки відшаровані. У м'язовому шарі виявили запальну змішаноклітинну інфільтрацію, явища розволокнення, оптичні пустоти між циркулярним та поздовжнім шарами, дисциркуляторні зміни. У серозній оболонці спостерігали значні десквамативні зміни мезотелію.

ВИСНОВКИ 1. Зміни редокс-потенціалу серозної оболонки не можуть бути адекватним критерієм визначення життєздатності кишки.

2. Знайдено кореляцію між морфологічними змінами тонкої кишки на моделі ГПМК у щурів та різницею редокс-потенціалів слизової та серозної оболонок кишки.

3. Морфологічні зміни в ділянках кишки з різницею редокс-потенціалів слизової та серозної оболонок в 40, 30, 25 та 20 мВ подібні в різних групах і не залежали від терміну ішемії.

4. Різниця редокс-потенціалів слизової та серозної оболонок тонкої кишки щурів у 40 мВ свідчила про її життєздатність, різниця у 30 мВ та менше – про незворотні некробіотичні зміни в стінці кишки.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані результати дозволяють запропонувати редокс-метричне визначення межі життєздатності кишки у людини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев О.В. Оцінка життєздатності кишечника при гострій кишковій непрохідності, защемленій грижі, травмі живота, мезентеріальному тромбозі та емболії / О.В. Алексеев // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 1. – С. 127-130.
2. Давыдов Ю.А. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия / Ю.А. Давыдов. – М.: Медицина, 1997. – 205 с.
3. Пат. 11881 У Україна, МПК(2006) А 61 В 17/00. Спосіб визначення межі життєздатності кишки / С.М. Антонюк, І.Б. Андрієнко, В.Б. Ахрамеєв та ін.; заявник та власник патенту Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № u200506524; заявл.04.07.2005; публ.16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.
4. Пат. 624378 А Україна, МПК⁷ А 61 В 10/00. Спосіб виявлення нежиттєздатних ділянок органів черевної порожнини / В.В. Бойко, І.А. Криворучко, І.А. Тарабан, Т.Л. Гафт; заявник та власник патенту Інститут загальної і невідкладної хірургії АМН України. – № 20030325550; заявл.25.05.2003; публ.15.12.2003, Бюл. № 12, 2003 р.
5. Пат. 21666 У Україна, МПК(2006) А 61 В 17/22, А 61 В 1/00. Спосіб визначення нежиттєздатності кишкової стінки / В.М. Короткий, А.І. Мойсєєнко, С.О. Бутирін; заявник та власник патенту Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – № u200611901; заявл.13.11.2006; публ.15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.
6. Пат. 3616 У Україна, МПК⁷ А 61 В 17/00. Спосіб інтраопераційної діагностики межі життєздатності кишки при кишковій непрохідності / О.В. Лігоненко, Р.П. Іванов, О.О. Лігоненко; заявник та власник патенту О.В. Лігоненко – № 2004010004; заявл.08.01.2004; публ.15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

Отримано 25.06.10

ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИГМОРЕКТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИГМОРЕКТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ – Дослідження проведено на препаратах 18 новонароджених (455,0-500,0 мм ТПД) з використанням комплексу методів морфологічного дослідження. Вивчено діапазон анатомічної мінливості сигмоподібної ободової кишки у новонароджених, макроскопічні, гістологічні ознаки сигмо ректального сегмента. З'ясовані морфологічні ознаки та структурні компоненти сфінктерного апарату сигмо ректального сегмента у новонароджених.

ТОПОГРАФОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИГМОРЕКТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ – Исследование проведено на препаратах 18 новорожденных (455,0-500,0 мм ТПД) с использованием комплекса методов морфологического исследования. Изучен диапазон анатомической изменчивости сигмовидной кишки у новорожденных, макроскопические, гистологические признаки сигмо ректального сегмента. Установлены морфологические признаки и структурные компоненты сфинктерного аппарата у новорожденных.

TOPOGRAPHOANATOMICAL CHARACTERISTICS OF THE SIGMORECTAL SEGMENT IN THE NEWBORNS – The study has been carried out on 18 specimens of newborns (455,0-500,0 mm of PCL), using a complex of methods of a morphologic research. The author has studied the range of anatomical variability of the sigmoid colon, the macroscopic, microscopic signs of the sigmo rectal segment. The morphologic signs and structural components of the sphincteric apparatus of the sigmo rectal segment have been established in the newborns.

Ключові слова: сигмо ректальний сегмент, перинатальний період, анатомія.

Ключевые слова: сигмо ректальный сегмент, перинатальный период, анатомия.

Key words: sigmo rectal segment, perinatal period, anatomy.

ВСТУП Пошук нових технологій у хірургії товстої кишки потребує вивчення морфологічних ознак сфінктерного апарату сигмо ректального сегмента у новонароджених, оскільки досі трапляються післяопераційні ускладнення, пов'язані з порушенням замикального апарату або евакуаторної функції сфінктерних структур [1]. Сфінктери – це не стільки замикальний механізм, скільки важлива перехідна ділянка, яка забезпечує дозоване і регульоване скорочення травного каналу. Вона представлена передсфінктерним компартментом з накопичувальною функцією, власне системою сфінктера і постсфінктерним компартментом з евакуаторною функцією [2-4].

Мета дослідження – визначити морфологічні ознаки та структурні компоненти сфінктерного апарату сигмо ректального сегмента у новонароджених.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 18 трупах новонароджених (455,0-500,0 мм ТПД) методами морфологічного дослідження: соматоскопія, антропометрія, макромікропрепарування, морфометрія, ін'єкція артеріальних судин, рентгенографія, гістологічний метод, імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до десміну. Статуру виз-

начали за коефіцієнтами соматотипу. Варіанти форми сигмоподібної ободової кишки порівнювали залежно від коефіцієнта соматотипу.

Складові компоненти сигмо ректального сегмента та його анатомічні межі визначали за макроскопічними відмінностями сигмоподібної ободової та прямої кишок (випини ободової кишки, жирові привіски, місце, де починається розширення просвіту кишкової трубки – ампула прямої кишки [5, 6], місце переходу стрічок сигмоподібної ободової кишки у суцільний поздовжній м'язовий шар прямої кишки [7]). Діаметр очеревинного відділу прямої кишки вимірювали на 1,0 см дистальніше сигмо ректального переходу, діаметр сигмо ректального переходу вимірювали на рівні найвужчого сегмента, діаметр дистального відділу сигмоподібної ободової кишки визначали на 1,0 см проксимальніше сигмо ректального переходу. Довжину сигмоподібної ободової кишки вимірювали вздовж брижовоободовокишкової стрічки. Скелетотопію вивчали за допомогою ін'єкції артеріальної системи рентгеноконтрасною сумішшю на основі свинцевого сурика та накладання металевих міток на сигмо ректальний перехід з наступною рентгенографією. Для виявлення десміну в м'язовому шарі стінки сигмо ректального сегмента використовували імуногістохімічну реакцію (En Vision + System, Peroxidase (DAB) з моноклональними антитілами до Desmin фірми "DAKO".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Установлено, що сигмоподібна ободова кишка у новонароджених здебільшого спіралеподібної форми (77,8 %), в окремих випадках (22,2 %) – зигзагоподібної. Частіше трапляється брахіморфний тип конституції (44,4 %). Брахіморфному типу притаманна довга сигмоподібна ободова кишка спіралеподібної та зигзагоподібної форми. Вибірці з доліхоморфним типом конституції (22,3 %) властива коротка сигмоподібна ободова кишка спіралеподібної та зигзагоподібної форми. У вибірці з мезоморфним типом конституції (33,3 %) не виявлено індивідуальних відмінностей у довжині та формі сигмоподібної ободової кишки.

У новонароджених діаметр сигмо ректального переходу менший за діаметри прилеглих відділів (табл. 1).

У всіх спостереженнях сигмоподібна ободова кишка розміщувалася інтраперитонеально. Спереду до неї безпосередньо примикали петлі тонкої кишки та великий сальник.

Сигмоподібна ободова кишка спіралеподібної форми знаходиться в лівій пахвинній ділянці. Дистальний відділ сигмоподібної ободової кишки спіралеподібної форми визначається ближче до серединної площини (рис. 1, А). Петлі сигмоподібної ободової кишки спіралеподібної форми примикають одна до другої. Відмічаються добре виражені стрічки, випини

Таблиця 1. Органометричні показники сигморектального сегмента кишечника у новонароджених (n=18)

Довжина сигмоподібної ободової кишки (мм)	Діаметр дистального відділу сигмоподібної ободової кишки (мм)	Діаметр сигморектального переходу (мм)	Діаметр очеревинного відділу прямої кишки (мм)
104,88±3,64 (pd0,05)	11,52±0,4 (pd0,05)	9,5±0,33 (pd0,05)	13,9±0,41 (pd0,05)

кишкової стінки та жирові привіски; півмісяцеві складки згладжені. Просвіт кишки заповнений меконієм. Очеревинний відділ прямої кишки визначається справа від серединної площини.

Сигморектальний сегмент сигмоподібної ободової кишки спіралеподібної форми вигнутий у фронтальній площині. Нерідко до його латеральної стінки примикає червоподібний відросток та клубово-сліпокишковий перехід. Сигморектальний перехід вузький, ніж сигмоподібна ободова та пряма кишки. Його проекція відповідає серединній площині. У новонароджених жіночої статі знизу до нього примикають яєчники та маткові труби. У новонароджених чоловічої статі сигморектальний перехід стикається зі стінкою сечового міхура. Латерально від нього простягаються праві загальні клубові судини.

Проксимальний та дистальний відділи сигмоподібної ободової кишки зигзагоподібної форми примикають одна до другої в горизонтальній площині, визначаються у лівій пахвинній ділянці (рис. 1, Б). Стрічки сигмоподібної ободової кишки добре розвинуті, відмічаються нерівномірні випини ободової кишки та жирові привіски, півмісяцеві складки згладжені. Просвіт заповнений меконієм. Очеревинний відділ прямої кишки визначається справа від серединної

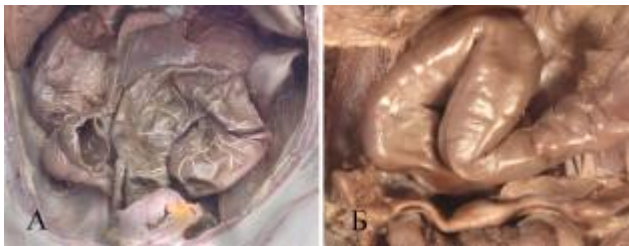


Рис. 1. Спіралеподібна (А) та зигзагоподібна (Б) форми сигмоподібної ободової кишки у новонароджених.

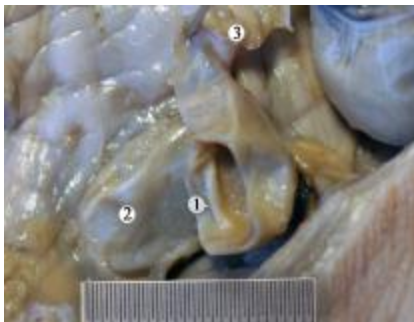


Рис. 2. Черевна порожнина новонародженого 495,0 мм тім'яно-п'яtkової довжини. Сигмоподібна ободова кишка видалена. Макропрепарат:

- 1 – складка слизової оболонки сигморектального переходу;
- 2 – пряма кишка;
- 3 – брижа сигмоподібної ободової кишки.

площини. Спереду до очеревинного відділу прямої кишки примикає сечовий міхур, матка, латерально – яєчники.

Сигморектальний сегмент визначається справа від серединної площини, зігнутий у фронтальній площині. Звуження просвіту в межах сигморектального переходу добре виражене. Латерально сигморектальний перехід стикається з правою матковою трубою, у новонароджених чоловічої статі – зі стінкою сечового міхура.

Отже, у новонароджених топографія сигморектального сегмента зумовлена формою сигмоподібної ободової кишки та ступенем наповнення її меконієм.

Макроскопічно на внутрішній поверхні сигморектального переходу диференціюється складка слизової оболонки. На нашу думку, це зумовлено наявністю м'язового замкача О'берна-Пирогова-Мут'є на рівні ректосигмоїдного кута. Тому випин має вигляд півкільця, розміщеного поперечно до осі кишки (рис. 2). Півкільце може розташовуватись на будь-якій стінці сигморектального переходу, залежно від того, в якій площині вигнутий сигморектальний сегмент.

Скелетотопічно у більшості новонароджених (66,7 %) проекція сигморектального переходу визначається між нижнім краєм тіла I крижового хребця та верхнім краєм II крижового хребця по серединній площині.

При гістологічному дослідженні дистального відділу сигмоподібної ободової кишки виявлено, що кишкова стінка утворена слизовою, підслизовою, м'язовою та серозною оболонками. Рельєф слизової оболонки представлений півмісяцевими складками та численними, щільно і густо розташованими криптами, що мають широкий просвіт. Слизова оболонка вкрита одношаровим призматичним епітелієм, клітини якого лежать на базальній мембрані. Серед клітин епітеліального пласту чітко диференціюються келихоподібні клітини зі світлою цитоплазмою та стовпчасті епітеліоцити з облямівкою, які розташовуються на поверхні слизової оболонки. Клітини рівномірно розташовуються по всій довжині крипт. Біля основи кишкових крипт лежать стовпчасті епітеліоцити без облямівки та поодинокі локалізовані ендокриноцити. Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною з численними гемокапілярами та поодинокими лімфатичними вузликами. М'язова пластинка слизової оболонки дистального відділу сигмоподібної ободової кишки добре виражена, представлена двома шарами гладеньких м'язових клітин. Внутрішній шар утворений переважно циркулярно розташованими міоцитами. У зовнішньому шарі клітини орієнтовані переважно поздовжньо. Слід зауважити, що гладенькі міоцити у внутрішньому шарі розташовуються щільніше, ніж у зовнішньому. Підслизова основа представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка містить велику кількість еластичних волокон та незначну кількість кровоносних судин.

При світлооптичному дослідженні м'язової оболонки дистального відділу сигмоподібної ободової кишки у новонароджених відмічається поступове збільшення товщини колового м'язового шару у напрямку сигморектального переходу. Серозна оболонка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка вкрита одношаровим плоским епітелієм.

Гістологічним дослідженням сигморектального переходу виявлено, що його стінка утворена слизовою, підслизовою, м'язовою та серозною оболонками. Слизова оболонка даного відділу випинає у просвіт кишки.

У складках сигморектального переходу звертають на себе увагу крипти, які оточені лімфоцитарними агрегатами та рельєфним м'язовим прошарком (рис. 3).

Слизова оболонка сигморектального переходу вкрита одношаровим призматичним епітелієм. Серед клітинного складу крипт візуалізуються стовпчасті епітеліоцити з облямівкою, хоча переважають келихоподібні клітини, кількість яких у напрямку до прямої кишки зменшується. Характерною морфологічною ознакою стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою є стоншена щіточкова облямівка на їх апікальній поверхні, утворена великою кількістю мікрворсинок.

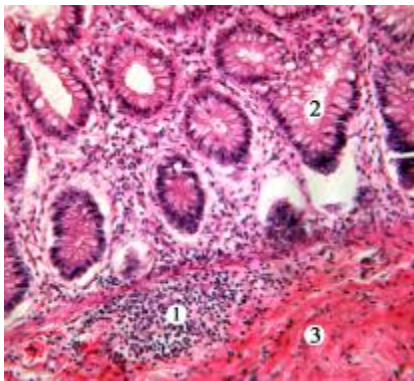


Рис. 3. Слизова оболонка сигморектального переходу доношеного плода 455,0 мм тім'яно-п'яtkової довжини. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20^х, ок. 7^х:

- 1 – скупчення лімфоцитів;
- 2 – крипти;
- 3 – пучки гладеньких м'язових волокон.

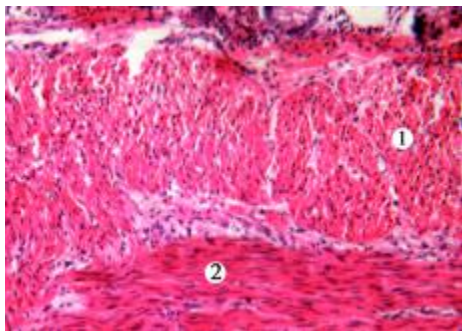


Рис. 5. Фрагмент м'язової оболонки сигморектального переходу новонародженого 500,0 мм тім'яно-п'яtkової довжини. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20^х, ок. 7^х:

- 1 – коловий шар;
- 2 – поздовжній шар.

З наближенням до устя крипти мікрворсинки апікальної поверхні подовжуються і стають більш численними. Цитоплазма цих клітин характеризується базофілією, в ній візуалізуються добре розвинуті органили синтетичного апарату. На базальному полюсі клітин розташовується ядро овальної форми. Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, в якій розташовуються фібробласти, макрофаги, колагенові та еластичні волокна. М'язова пластинка слизової оболонки представлена стоншеними коловим і поздовжнім шарами, які утворені гладенькими м'язовими клітинами.

Підслизова основа сигморектального переходу утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною містить велику кількість судинних сплетьень (рис. 4).

М'язова оболонка сигморектального переходу у новонароджених набуває сфінктерної будови. Вона утворена двома шарами гладенької м'язової тканини, між якими візуалізуються прошарки пухкої волокнистої сполучної тканини (рис. 5).

М'язова оболонка у новонароджених за товщиною переважає над слизовою. Товщина колового шару м'язової оболонки значно переважає над поздовжнім (рис. 6).

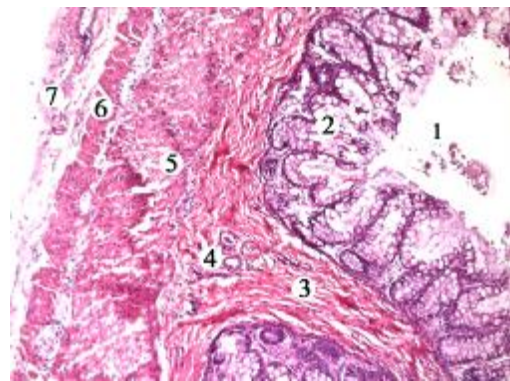


Рис. 4. Фрагмент стінки сигморектального переходу новонародженого 500,0 мм тім'яно-п'яtkової довжини. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 8^х, ок. 12^х:

- 1 – просвіт сигморектального переходу;
- 2 – слизова оболонка;
- 3 – підслизова основа;
- 4 – судинне сплетення;
- 5 – коловий шар м'язової оболонки;
- 6 – поздовжній шар м'язової оболонки;
- 7 – серозна оболонка.

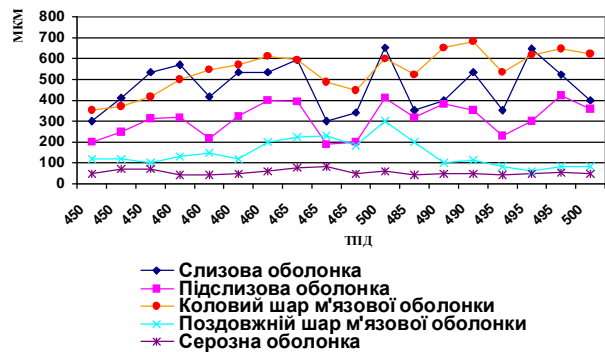


Рис. 6. Динаміка зміни товщини оболонок сигморектального переходу новонароджених.

Серозна оболонка сигморектального переходу представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною із кровоносними судинами, вкрита мезотелієм (рис. 7).

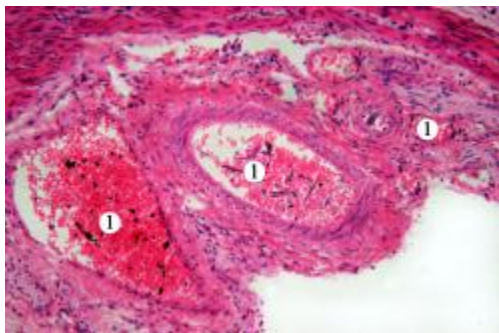


Рис. 7. Кровоносні судини (1) серозної оболонки сигморектального переходу новонародженого. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозиним. Об. 20 \times , ок. 12 \times .

Рельєф слизової оболонки очеревинного відділу прямої кишки у новонароджених представлений неглибокими та нечисленними криптами. У слизовій оболонці чітко візуалізується власна пластинка, утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, та м'язова пластинка, в якій пучки гладеньких міоцитів колового та поздовжнього шарів поступово стоншуються і зникають в аборальному напрямку.

Підслизова основа очеревинного відділу прямої кишки побудована з пухкої волокнистої сполучної тканини, яка представлена в основному колагеновими та еластичними волокнами, а також клітинами фібробластичного та лімфогістіоцитарного рядів. В ній візуалізується невелика кількість кровоносних судин.

У м'язовій оболонці очеревинного відділу прямої кишки виявляється два тонких шари гладенької м'язової тканини. Серозна оболонка представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною.

Морфометричні показники стінки сигморектального сегмента вказують на переважання товщини всіх оболонок у сигморектальному переході (табл. 2).

Таблиця 2. Морфометричні показники стінки сигморектального сегмента у новонароджених ($\bar{x} \pm S\bar{x}$, мкм, n=18)

Товщина оболонок сигморектального сегмента	Дистальний відділ сигмоподібної ободової кишки (мкм)	Сигморектальний перехід (мкм)	Очеревинний відділ прямої кишки (мкм)
Слизова оболонка	244,2 \pm 22,9	476,2 \pm 27,1	343,2 \pm 23,3
Підслизова основа	270,3 \pm 20,5	316,4 \pm 18,4	310,3 \pm 28,9
Коловий шар м'язової оболонки	274,2 \pm 22,2	546,5 \pm 24,9	348,2 \pm 28,7
Поздовжній шар м'язової оболонки	82,7 \pm 4,7	134,2 \pm 4,7	87,9 \pm 4,5
Серозна оболонка	50,6 \pm 4,1	89 \pm 4,8	58,4 \pm 4,1

Імуногістохімічна реакція з антитілами до десміну виявилась негативною, тобто в м'язовій оболонці кишкової стінки дистального відділу сигмоподібної ободової кишки, сигморектального переходу та очеревинного відділу прямої кишки десмін відсутній (рис. 8), що спростовує твердження Y. Watanade et. al. [8] та N. Guarino et. al. [9] про те, що десмін активно виявляється під час міогенезу.

ВИСНОВКИ 1. У ранньому неонатальному періоді форма сигмоподібної ободової кишки здебільшого спіралеподібна. Брахіморфному типу новонароджених (44,4 %) притаманна довга сигмоподібна ободова кишка спіралеподібної та зигзагоподібної форми. Вибірці з доліхоморфним типом конституції (22,3 %) властива коротка сигмоподібна ободова кишка спіралеподібної та зигзагоподібної форми.

2. Макроскопічними ознаками сигморектального сегмента у новонароджених варто вважати наявність звуження кишкової трубки та відсутність жирових привісків у перехідній ділянці між сигмоподібною ободовою кишкою та прямою; наявність ректосигмоїдного кута, формування суцільного м'язового шару товстокишкової стінки з трьох м'язових стрічок, наявність м'язового замкача О'берна-Пирогова-Мутье на рівні ректосигмоїдного кута та поперечної півкільцевої складки слизової оболонки.

3. Скелетотопічно у більшості новонароджених (66,7 %) проекція сигморектального переходу визначається між нижнім краєм тіла I крижового хребця та верхнім краєм II крижового хребця по серединній площині.

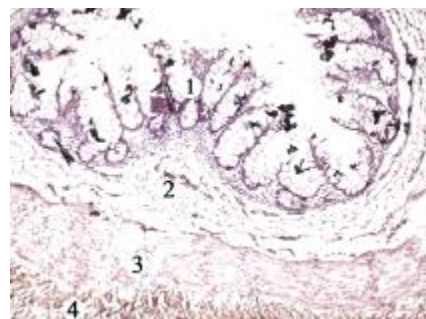


Рис. 8. Фрагмент стінки сигморектального переходу новонародженого. Імуногістохімічна реакція з моноклональними антитілами до десміну. Об. 8 \times , ок. 12 \times :

- 1 – крипти;
- 2 – підслизова основа;
- 3 – коловий шар м'язової оболонки;
- 4 – поздовжній шар м'язової оболонки.

4. Рельєф слизової оболонки сигмоподібної ободової кишки представлений півмісяцевими складками та численними, густо розташованими, неглибокими криптами з широким просвітом; крипти оточені лімфоцитарними агрегатами та рельєфним м'язовим прошарком; рельєф слизової оболонки прямої кишки сформований лише неглибокими та нечисленними криптами.

5. У підслизовій основі та серозній оболонці сигморектального переходу відмічається найбільша щільність кровоносних судин. Потовщення колового шару м'язової оболонки сигморектального переходу вказує на наявність анатомічного сфінктера.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Комиссаров И.А., Колесникова Н.Г., Комиссаров М.И., Колесников Д.С. Отдаленные результаты лечения, нарушение функции аноректальной зоны и сопутствующие аномалии позвоночника у детей, оперированных по поводу атрезии ануса // Совр. технологии в педиатрии и детской хирургии: Матер. VI Российского конгр. (Москва, 23-25 октября 2007 г.). – М.: Оверлей, 2007. – С. 263-264.
2. Rectosigmoid junction: anatomical, histological, and radiological studies with special reference to a sphincteric function / A. Shafik, S. Doss, S. Asaad [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 1999. – Vol. 14. – P. 237-244.
3. Shafik A. Identification of a Sphincter at the Sigmoidorectal Canal in Humans: Histomorphologic and Morphometric Studies / A. Shafik, S. Asaad, S. Doss // Clinical Anatomy. – 2003. – Vol. 16. – P. 138-143.
4. Колесников Л.Л. Сфинктерология: прошлое и настоящее // Материалы международной научной конференции, посвященной 450-летию города Астрахани (Астрахань, 20-22 сент., 2007 г.). // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 10-11.
5. Bretagnol F. Surgery treatment of rectal cancer / F. Bretagnol, L. Calan // J. Chir. – 2006. – Vol. 143, № 6. – P. 366-372.
6. Жуков Б.Н. Колопроктология / Б.Н. Жуков – Самара, 2000. – 315 с.
7. Bharucha A.E. Recent advances in assessing anorectal structure and functions / A.E. Bharucha, J.G. Fletcher. – Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 4. – P. 1069-1074.
8. Desmin-rich bundles in chronic intestinal pseudo-obstruction / Y. Watanade, T. Todani, A. Toki [et. al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1997. – Vol. 25. – P. 432-434.
9. Guarino N. Structural immaturity of the pylorus muscle in infantile hypertrophic pyloric stenosis / N. Guarino, H. Shima, P. Puri // Pediatr. Surg. Int. – 2000. – Vol. 16. – P. 282-284.

Отримано 22.06.10

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬООРГАННИХ ВЕН МАТКОВИХ ТРУБ

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬООРГАННИХ ВЕН МАТКОВИХ ТРУБ – Вени маткових труб було взято з органокомплексів 95 трупів людей, які загинули внаслідок випадкових причин і не мали патології репродуктивної системи в пре- і постнатальному онтогенезі. Ми провели комплексні планомірні дослідження, наливку судин з подальшим проясненням за А.М. Малигіним, рентгеновазографію і загальногістологічні методи. У постнатальному онтогенезі приріст товщини оболонки стінки вен маткових труб відбувається в ранньому дитячому і юнацькому віці.

Товщина стінки середньої оболонки вен маткових труб збільшується до пубертатного періоду, а в наступних періодах – до похилого віку, зростання цих компонентів відбувається нерівномірно. У похилому віці товщина середньої оболонки вен маткових труб зменшується, тоді як внутрішня еластична мембрана стає товщою.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИОРГАНЫХ ВЕН МАТОЧНЫХ ТРУБ – Вены маточных труб были взяты из органокомплексов 95 трупов людей, погибших от случайных причин и не имевших патологии репродуктивной системы в пре- и постнатальном онтогенезе. Нами проведены комплексные планомерные исследования, наливка сосудов с последующим просветлением по А.М. Малыгину рентгеновазография и общегистологические методы. В постнатальном онтогенезе прирост толщины оболочек стенки вен маточных труб происходит в раннем детском и юношеском возрасте. Толщина стенки средней оболочки вен маточных труб увеличивается до пубертатного периода, а в следующих периодах – до похилого возраста, рост этих компонентов происходит неравномерно. В пожилом возрасте толщина средней оболочки вен маточных труб уменьшается, в то время как внутренняя эластическая мембрана становится толще.

AGE SPECIALTIES OF INTERNAL VENOUS VESSELS OF UTERINE TUBE – Uterine vein vessels were taken from 95 corpses, who died from not specific reasons and who did not have pathology of reproductive system on pre- and postnatal ontogenesis. We have carried out complex planned studies; enlightenment of vessels was performed according to A.M. Malygin, and was used common histological methods and rentgenovazographics. On postnatal ontogenesis, the growth of thickness of membrane walls of uterine tubes takes place in early childhood and at young ages. The thickness of the middle membrane wall of ordinal vein vessels of uterine increases up to pubertal age, and during the following period increases up to elderly age, the growth of these components is uneven. In elderly age, the thickness of the middle shell vein vessels of uterine decreases, while the internal elastic membrane becomes thicker.

Ключові слова: вік, внутрішньоорганні вени, маткова труба.

Ключевые слова: возраст, внутриорганные вены, маточная труба.

Key words: age, interorgan vessels, salpingis.

ВСТУП Вивчення морфологічних особливостей внутрішньоорганних вен маткових труб, а також характеру їх розвитку і становлення в постнатальному онтогенезі, має велике практичне значення.

Питання про внутрішньоорганні судини маткових труб викликає безліч суперечок. Аналіз [1, 2, 3, 6] доступної нам літератури показав, що робіт з цієї проблеми небагато, а дані їх вельми суперечливі, тому необхідні додаткові дослідження.

Мета дослідження – вивчення морфологічних особливостей розвитку і становлення внутрішньоорганних вен маткових труб в постнатальному онтогенезі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Вени маткових труб були узяті з органокомплексів 95 трупів людей, які загинули випадково і не мали патології репродуктивної системи в пре- і постнатальному онтогенезі.

Комплексні дослідження полягали в наливці судин з подальшим їх просвітленням за А.М. Малигіним, після відповідної обробки їх заливали парафіном. Орієнтовані зрізи товщиною 90-120 мкм депарафінізували і вкладали з бальзамом.

Для вивчення стану кровоносних судин маткових труб в постнатальному онтогенезі у людини було використано метод рентгеновазографії. Для цього проводили ін'єкцію черевної аорти розчином сірчанокислого барію (1 кг барію розводили в 5 л води, кип'ятили півтора години, потім фільтрували через 4 шари марлі).

Для гістологічних досліджень було узято фрагменти з вени маткових труб трупів людей різного віку. Матеріал фіксували в 11 % розчині формаліну і після відповідної обробки заливали в парафін. Орієнтовані зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином за Ван-Гізоном, для виявлення еластичних елементів – за Вейгертом і орсеном за Гоморі.

Отримані результати статистично обробляли стандартними методами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента.

Для оцінки достовірності відмінностей використовували програму Excel-2000. Середні величини представлено у вигляді ($M \pm m$). Достовірними вважалися відмінності при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Результати наших досліджень показали, що довжина маткових труб у новонароджених складає 2-4 см, кількість стовбурів вен маткових труб варіює від 2 до 3-х, стовбури частіше впадають в яєчникову, рідше в маткову вени.

Порівняльне дослідження препаратів, приготованих з різних частин маткових труб, виявило локальні особливості будови внутрішньоорганних вен даного шару. У всіх оболонках ампулярної частини труби внутрішньоорганних вен більше, ніж в перешийку і матковій частині. У слизовій оболонці вен спостерігаються лише венули, які утворюються від злиття 5-6-ти капілярів. У судинно-м'язовому шарі в різних частинах труби напрямок вен неоднаковий. У перешийку вени переважно поздовжні, в ампулярній частині набувають косою і поперечного напрямку. Будова сплетень вен серозної оболонки маткової труби має локальні особливості, мабуть, унаслідок різного напрямку пучків сполучнотканних волокон очеревини в різних частинах органа.

У серозній оболонці перешийка і ампулярної частини венозні сплетення поступово збільшуються. Суб-

серозна венозна сітка утворюється від злиття вен слизової і м'язової оболонок. З субсерозної венозної сітки починаються позаорганні вени маткової труби.

Довжина позаорганних вен маткових труб у новонароджених сягає довжини маткових труб. З субсерозної венозної сітки формується 6-10 приток, що йдуть від передньої і задньої поверхні стінки маткових труб.

У плодів в другій половині внутрішньоутробного життя стінка вен маткових труб складається з 3-х оболонок. Внутрішня складається з одного шару ендотеліальних кліток, за якими розташований субендотелій, потім внутрішня еластична мембрана у вигляді плоскої стрічки товщиною 1,25-1,56 мкм (в середньому 1,4 мкм). Товщина оболонки вен I порядку варіює від 8,2 до 9,5 мкм, в другому порядку – від 21,0 до 23,1 мкм і в III порядку – 22,5-24,3 мкм.

Період новонародженості і дитинства характеризується помітним зростанням структурних елементів стінок вен маткової труби.

Збільшується також товщина гладких м'язів в деяких випадках до 3,45 мкм. Внутрішня еластична мембрана гладка, її товщина коливається від 1,22 до 1,24 мкм, в середньому – 1,23 мкм.

В період раннього дитинства (1-3 роки) відбувається інтенсивніша зміна в будові стінки вен, товщина всіх оболонок помітно збільшується. Особливо сильно розвинуті гладкі м'язові клітини, товщина яких варіює між 4,10 і 5,1 мкм. Товщина внутрішньої еластичної мембрани в середньому дорівнює 1,29 мкм, а еластичних мембран – 1,00 мкм. Товщина оболонки вен III порядку коливається від 23,20 до 25,43 мкм, в середньому – 24,3 мкм.

У першому періоді дитинства товщина оболонки стінки вен маткової труби в першому порядку ($18,9 \pm 0,31^*$) мкм, другому порядку – ($22,8 \pm 12,6^*$) мкм і третьому порядку – ($25,5 \pm 1,0^{**}$) мкм.

У препубертатному періоді параметри вен, що вивчаються, продовжують збільшуватися. Збільшується також товщина гладких м'язів, складаючи в деяких випадках до 5,75 мкм. Внутрішня еластична мембрана гладка, її товщина коливається від 1,42 до 1,49 мкм, в середньому – 1,47 мкм.

У юнацькому періоді стінка середньої оболонки вен характеризується помітним потовщенням середньої оболонки від 12,8 до 15,4 мкм, внутрішньої еластичної мембрани – від 2,32 до 2,36 мкм (в середньому – 2,34 мкм), гладких м'язових клітин – до 6,03 мкм.

У I і II періодах зрілого віку спостерігається інтенсивний приріст і потовщення стінки середньої оболонки внутрішньоорганних вен III порядку маткових труб в середньому у 7 разів. Внутрішня еластична мембрана звивиста і потовщена [3, 4].

Для літнього віку характерне незначне, статистично достовірне зменшення параметрів середньої оболонки вен, що вивчаються.

На підставі отриманих даних можна зазначити, що рівномірне збільшення параметрів стінки середньої оболонки вен відбувається до пубертатного періоду. У наступних періодах аж до літнього віку ці параметри збільшуються нерівномірно. У літньому віці товщина середньої оболонки основного стовбура вен маткових труб зменшується за рахунок зменшення товщини гладких м'язових клітин, тоді як внутрішня еластична мембрана стає товстішою [4, 5].

ВИСНОВКИ 1. Внутрішньоорганні вени маткових труб мають 5 порядків вен, що знаходяться в субсерозній основі, утворюються з вен I-IV порядку в слизовій і м'язовій оболонках.

2. Товщина стінки середньої оболонки вен маткових труб збільшується до пубертатного періоду, а в наступних періодах і до літнього віку зростання цих компонентів відбувається нерівномірно.

3. У літньому віці товщина середньої оболонки вен маткових труб зменшується, а внутрішня еластична мембрана стає товстішою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кох Л.И. К вопросу о кровоснабжении маточных труб / Л.И. Кох // Морфология нервной системы в норме и патологии. – Томск, 1980. – С. 41-43.
2. Крюков Ю.А. Структурно-стереометрические параметры гемомикроциркуляторно-стромальных взаимоотношений эндометрия у плодов 36-40 недель / Ю.А. Крюков, А.Г. Сапожников, А.К. Усович // Морфология. – 2008. – №2. – С. 70-71.
3. Кузнецова М.А. Относительное содержание малых лимфоцитов в стенке различных отделов маточных труб в климактерическом периоде / М.А. Кузнецова // Морфология. – 2008. – №2. – С. 71.
4. Кузнецова М.А. Содержание плазматических клеток в стенке различных отделов маточной трубы у женщин в климактерическом периоде / М.А. Кузнецова // Морфология. – 2008. – №2. – С. 71.
5. Кузнецова М.А. Распределение лимфоцитов в стенке различных отделов маточных труб у женщин в климактерическом периоде / М.А. Кузнецова // Морфология. – 2008. – №2 – С. 80-81.
6. Миршарапов У.М. Особенности внутриорганних вен маточных труб у женщин зрелого, пожилого и старческого возраста / У.М. Миршарапов, Т.А. Сагатов, С.Ж. Хожаназарова / Морфология. – 2008. – №2. – С. 63-64.

Отримано 31.05.10

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ ПРИ ЇХ ОКРЕМОМУ ТА ПОЄДНАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ ПРИ ЇХ ОКРЕМОМУ ТА ПОЄДНАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ – У досліджах на білих нелінійних щурах-самцях встановлено, що при цукровому діабеті (ЦД) (моделювали одноразовим інтраперитонеальним введенням стрептозоточину з розрахунку 50 мг/кг маси тіла) відбувається зростання рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові, у печінці – активація процесів перекисного окиснення ліпідів, компенсаторне підвищення активності каталази та супероксиддисмутази, зниження рівня відновленого глутатіону, активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази мітохондрій, пригнічення синтезу оксиду азоту (NO). Препаратор синтезу NO глутаргін відновлює утворення NO, що супроводжується зниженням рівня глюкози у сироватці крові, зменшенням проявів оксидативного стресу в печінковій тканині, підвищенням активності антиоксидантної системи. Блокатор індукційної NO-синтази аміногуанідин при ЦД спричиняє подальше прогресування у печінці процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі гальмування синтезу NO. Аміногуанідин дещо знижує рівні глюкози та глікозильованого гемоглобіну. Поєднане застосування глутаргіну та аміногуанідину при гепатопатії, яка розвивається на тлі ЦД, супроводжується погіршенням стану печінки порівняно з групою тварин, яким вводили лише глутаргін, що підтверджує важливість активації синтезу NO у реалізації гепатопротекторної дії глутаргіну при цій патології.

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА И АМИНОГУАНИДИНА ПРИ ИХ РАЗДЕЛЬНОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ – В опытах на белых нелинейных крысах-самцах установлено, что при сахарном диабете (СД) (моделировали однократным интраперитонеальным введением стрептозоточина из расчета 50 мг/кг массы тела) наблюдается возрастание уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, в печени – активация процессов перекисного окисления липидов, компенсаторное повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы, снижение уровня восстановленного глутатиона, активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы митохондрий, угнетение синтеза оксида азота (NO). Препаратор NO глутаргин восстанавливает образование NO, что сопровождается снижением уровня глюкозы сыворотки крови, уменьшением проявлений оксидативного стресса в печеночной ткани, восстановлением активности антиоксидантной системы. Блокатор индуцибельной NO-синтазы амингуанидин при СД вызывает дальнейшее прогрессирование в печени процессов перекисного окисления липидов на фоне торможения синтеза NO. Амингуанидин несколько снижает уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Комбинированное применение глутаргина и амингуанидина при гепатопатии, которая развивается на фоне СД, сопровождается ухудшением состояния печени, по сравнению с группой животных, которым вводили только глутаргин, что подтверждает важность активации синтеза NO в реализации гепатопротекторного действия глутаргина при этой патологии.

EFFECTIVENESS OF SINGLE AND COMBINED ADMINISTRATION OF GLUTARGIN AND AMINOGUANIDINE FOR HEPATOPATHY IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS – It was shown in experiments on male albino rats that diabetes mellitus (DM) (single intraperitoneal injection of streptozotocine, 50 mg/kg) is accompanied with the increase of glucose and glycated hemoglobin in blood, lipid peroxidation, activities of superoxide dismutase and catalase, the decrease of glutathione level, activities of mitochondrial succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase, oppressing of nitric oxide synthesis in liver. NO precursor glutargin

renews NO synthesis with concomitant decrease of glucose level in blood, signs of oxidative stress in liver tissue, restoration of antioxidant activity. Inhibitor of inducible NO-synthase aminoguanidine provokes the progression of oxidative stress in liver, but partially decreases the levels of glucose and glycated hemoglobin. Combined administration of glutargin and aminoguanidine for hepatopathy in DM is less beneficial as compared with single administration of glutargin. The fact confirms the importance of proper NO synthesis in realization of glutargin hepatoprotective activity in diabetes.

Ключові слова: діабет, стрептозоточин, печінка, глутаргін, аміногуанідин.

Ключевые слова: диабет, стрептозоточин, печень, глутаргин, амингуанидин.

Key words: diabetes, streptozotocine, liver, glutargin, aminoguanidine.

ВСТУП Встановлено роль системи L-аргінін-NO у розвитку ускладнень при цукровому діабеті (ЦД) [28, 23, 17, 25] та позитивний вплив попередника синтезу NO L-аргініну на порушення, які при цьому спостерігаються [15, 24, 21]. Попередніми дослідженнями доведено, що прекурсори утворення NO L-аргінін та, більшою мірою, глутаргін (L-аргінін-L-глутамат) сприяють зменшенню структурних та функціональних проявів гепатопатії при цукровому діабеті (ЦД); інгібітори NO-синтази – аміногуанідин (селективної дії) та, особливо, N-нітро-L-аргінін (блокатор конститутивних та індукційних ізоформ ферменту), навпаки, викликають прогресування ураження печінки [9, 7, 8]. Для підтвердження ролі стимуляції утворення NO у регресії ознак гепатопатії при ЦД є доцільним вивчення стану печінки при поєднаному введенні попередника та блокатора синтезу NO при цій патології.

Метою дослідження стало з'ясування впливу глутаргіну та аміногуанідину при їх окремому та поєднаному застосуванні на стан печінки при експериментальному ЦД.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ЦД моделювали у 40 білих нелінійних щурів-самців шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозоточину (STZ) з розрахунку 50 мг/кг маси тіла (контроль – 10 інтактних тварин). Через 2 тижні після розвитку ЦД щурів поділили на IV групи. I група – контроль патології, решті тварин починали вводити (внутрішньоочеревинно, щодня, протягом 14 днів): II групі – глутаргін – по 45 мг/кг, III – аміногуанідин – по 10 мг/кг маси, IV – комбінацію цих препаратів у зазначених дозах. Біохімічні дослідження у всіх групах проводили через місяць від початку моделювання патології. Визначали: у сироватці крові – рівень глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) (за стандартними наборами реактивів), у гомогенатах печінки – активність каталази [5], супероксиддисмутази (СОД) [6], цитохромоксидази (ЦХО) [4], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [3], вміст відновленого глутатіону (G-SH) [16], гідроперекисні ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]. Про рівень утворення NO у гомогенатах печінки робили висновок за кількістю його стабільного метаболіту

– нітрит-аніону (NO_2^-) [10]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням t-критерію Стюдента та програми Excel. Роботу виконували відповідно до правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes – Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та “Загальних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (2003).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У щурів із STZ-діабетом концентрація глюкози і HbA1C у крові зростала відповідно у 3,1 та 2,6 раза, вміст NO_2^- знижувався на 22 % (табл.). На цьому тлі спостерігалась активація процесів перекисного окиснення ліпідів у печінці: вміст ГПЛ зростає на 28 %, ТБП – в 1,9 раза. Одночасно відмічене компенсаторне збільшення активності СОД (на 33 %) та каталази (на 14 %). Рівень G-SH у цій серії, навпаки, знизився на 25 % порівняно з контрольним показником. У щурів з STZ-діабетом відмічене зменшення активності мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО – відповідно на 24 та 18 % (див. табл.).

Під впливом глутаргіну рівень глюкози у сироватці крові знижувався порівняно з тваринами I групи, на 22 %, у випадку застосування аміногуанідину – на 32 %, при поєднанні препаратів – на 24 % (див. табл.). Достовірне зменшення вмісту HbA1C спостерігалось під впливом аміногуанідину. При введенні глутаргіну або його поєднання з аміногуанідином відмічено стійку тенденцію до зниження цього показника.

Спостерігались різноспрямовані зміни концентрації NO_2^- у печінці: під впливом глутаргіну цей показник зростає на 81 %, аміногуанідин спричиняє подальше зменшення порівняно з I групою, вмісту стабільного метаболіту NO у печінці – на 25 %. При поєднаному введенні препаратів позитивний вплив глутаргіну на синтез NO нівелювався: рівень NO_2^- не відрізнявся від I групи і був на 78 % нижчим, ніж у тварин II групи (див. табл.).

При введенні глутаргіну відмічено зменшення проявів оксидативного стресу у гомогенатах печінки: зниження вмісту ГПЛ (на 20 %) та ТБП (на 25 %) (див. табл.). На протилежність цьому, під впливом аміногуанідину інтенсивність переокиснення мембранних ліпідів у печінці зростала: вміст ГПЛ збільшувався на

Таблиця. Вплив глутаргіну та аміногуанідину (окреме та поєднане застосування) на стан печінки при STZ-діабеті ($M \pm m$)

Показник	Група тварин				
	Контроль	STZ-діабет	STZ-діабет+ глутаргін	STZ-діабет+ аміногуанідин	STZ-діабет+ глутаргін+ аміногуанідин
ГПЛ, ум.од. $10^3/\text{кг}$	4,32±0,06	5,53±0,05 *	4,44±0,06 **	6,17±0,05 **	5,40±0,07 °
ТБП, ммоль/кг	4,56±0,04	8,44±0,30 *	6,36±0,30 **	8,84±0,28	8,25±0,20 °
СОД, ум.од.	2,07±0,07	2,74±0,06 *	1,94±0,05 **	3,05±0,06 **	2,45±0,06 ** °
Каталаза, кат/кг	12,8±0,6	15,1±0,5 *	12,6±0,1**	15,1±0,2	12,9±0,2**
G-SH, ммоль/кг	5,34±0,13	4,03±0,09 *	5,09±0,11**	3,62±0,13 **	4,69±0,13 **
СДГ, ммоль/(кг·хв.)	8,87±0,29	7,09±0,20 *	8,11±0,23 **	8,71±0,27 **	8,61±0,19 **
ЦХО, ммоль/(кг·хв.)	5,98±0,14	4,84±0,10 *	5,67±0,04 **	4,75±0,01	4,04±0,11** °
NO_2^- , мкмоль/кг	1,17±0,07	0,98±0,04 *	1,67±0,02 **	0,69±0,04 **	0,94±0,03 °

Примітки: * – достовірність відносно контролю, ** – відносно STZ-діабету, ° – відносно групи STZ-діабет+ глутаргін.

12 %, а кількість ТБП проявляла тенденцію до підвищення порівняно з тваринами I групи (див. табл.). При поєднаному застосуванні препаратів кількість ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки не відрізнялась від показників I групи та була відповідно на 18 % та 25 % більшою, ніж у тварин, які отримували лише глутаргін.

Під впливом попередника синтезу NO нормалізувалась активність антиоксидантних ферментів у печінці: СОД та каталази (див. табл.). При застосуванні аміногуанідину відбувалось подальше зростання рівня СОД у печінці – на 11 % порівняно з I групою. При поєднанні препаратів рівень СОД був на 11 % нижчим, ніж при патології, але водночас на 20 % перевищував величину, яка реєструвалась у групі тварин, що отримували глутаргін. Рівень каталази у гомогенатах печінки у тварин III групи не відрізнявся від контрольної патології, а у тварин IV групи знижувався на 14 %.

Вміст G-SH у печінці при введенні глутаргіну також нормалізувався, а під впливом аміногуанідину знижувався на 10 % порівняно з I групою (див. табл.). При поєднанні препаратів його рівень перевищував показник нелікованих тварин на 16 % і був на 23 % вищим, ніж при монопризначенні аміногуанідину, але на 8 % нижчим, ніж у II групі.

Активність СДГ у досліджуваних серіях зростала відповідно на 14 %, 23 % та 21 %. Рівень ЦХО збільшувався на 17 % під впливом глутаргіну, а при його поєднанні з аміногуанідином позитивний вплив препарату на цей показник повністю зникав (див. табл.).

Відомо, що в основі позитивного впливу прекурсорів синтезу NO при ЦД лежить здатність відновлювати синтез NO за рахунок постачання NO-синтази субстратом [12, 22, 17], блокувати утворення активних форм кисню та попереджувати нітрузування білків [19, 27, 13, 11], покращувати ендотеліозалежні судинні функції [12, 26, 20]. Встановлено також, що попередники NO діють через стимуляцію секреції інсуліну, оскільки відомо, що екзогенний NO (призначення прекурсорів цієї сполуки) та ендогенний NO, який продукується β -клітинами острівців Лангерганса у відповідь на стимуляцію глюкозою, активують вивільнення інсуліну [18, 14]. Відповідно, відмічене у наших дослідах погіршення стану печінки при експериментальному ЦД на тлі поєднаного застосування глутаргіну та аміногуанідину порівняно з групою тварин, які отримували лише прекурсор синтезу NO, може бути зумовлене блокадою утворення NO. Ця теза підтверджується зменшенням вмісту стабільного метаболіту цієї спо-

луки у гомогенатах печінки до рівня, що відмічений у групі контрольної патології.

ВИСНОВКИ 1. Експериментальний стрептозототициновий діабет супроводжується зростанням рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові, у печінці – активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, компенсаторним підвищенням активності каталази та супероксиддисмутази, зниженням рівня відновленого глутатіону, активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази мітохондрій, пригніченням синтезу оксиду азоту.

2. Попередник синтезу оксиду азоту глутаргін відновлює пригнічене при стрептозототициновому діабеті утворення оксиду азоту, що супроводжується зниженням рівня глюкози у сироватці крові, зменшенням проявів оксидативного стресу в печінковій тканині, відновленням активності антиоксидантної системи.

3. Блокатор синтезу оксиду азоту аміногуанідин при експериментальному цукровому діабеті спричиняє подальше прогресування у печінці процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі гальмування синтезу оксиду азоту. Аміногуанідин дещо знижує рівні глюкози та глікозильованого гемоглобіну.

4. Поєднане застосування глутаргину та аміногуанідину при гепатопатії, яка розвивається на тлі цукрового діабету, супроводжується погіршенням стану печінки порівняно з групою тварин, яким вводили лише глутаргін, що підтверджує важливість активації синтезу оксиду азоту у реалізації гепатопротекторної дії глутаргину при цій патології.

5. Отримані результати обґрунтовують перспективу подальшого пошуку і вивчення сполук – попередників синтезу оксиду азоту, здатних зменшувати прояви та покращувати перебіг цукрового діабету.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
3. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н.Д. Ещенко, Г.Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-212.
4. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
5. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
6. Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
7. Чернухіна О.О. Морфологічні зміни у печінці при експериментальному діабеті та призначенні попередників та блокаторів синтезу оксиду азоту / О.О. Чернухіна, К.А. Посохова, Т.В. Дацко // Вісник морфології. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 18-21.
8. Чернухіна О.О. Показники ураження печінки і нирок при

цукровому діабеті та призначенні модуляторів синтезу оксиду азоту / О.О. Чернухіна // Мед. хімія. – 2009. – № 4. – С. 52-55.

9. Чернухіна О.О. Фармакологічна корекція системи L-аргінін-оксид азоту і стан печінки при цукровому діабеті / О.О. Чернухіна // Мед. хімія. – 2007. – № 4. – С. 47-50.

10. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. David, J. Glogovski et al. // *Analyt. Biochem.* – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.

11. Asymmetric dimethylarginine reduced erythrocyte deformability in streptozotocin-induced diabetic rats / Z.C. Yang, K. Xia, L. Wang et al. // *Microvasc. Res.* – 2006. – Vol. 12. – P. 3401-09.

12. Boger R.H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor / R.H. Boger // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134, № 10. – P. 2842-2847.

13. Cardoune A.J. Endogenous methylarginines modulate superoxide as well as nitric oxide generation from neuronal nitric-oxide synthase: differences in the effects of monomethyl- and dimethylarginines in the presence and absence of tetrahydrobiopterin / A.J. Cardoune, Y. Xia, J.L. Zweier // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 9. – P. 7540-7549.

14. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats / R. Kohli, C.J. Meining, T.E. Haynes et al. // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134, № 3. – P. 600-608.

15. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats / W.J. Fu, T.E. Haynes, R. Kohli et al. // *J Nutr.* – 2005. – Vol. 135, № 4. – P. 714-721.

16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – № 82. – P. 70-77.

17. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide / P. Newsholme, P.I. Homem De Bittencourt, C. O' Hagan et al. // *Clin Sci (Lond).* – 2009. – 23;118(5) – P. 341-349.

18. Exogenous nitric oxide and endogenous glucose-stimulated v-cell nitric oxide augment insulin release / S.R. Smukler, Lan Tang, M.B. Wheeler et al. // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 3450-3460.

19. High glucose-induced tyrosine nitration in endothelial cells: role of eNOS uncoupling and aldose reductase activation. / A.B. El-Remessy, G. Abou-Mohamed, R.W. Caldwell et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol. 44, № 7. – P. 3135-3143.

20. Kabat A. L-arginine supplementation prevents the development of endothelial dysfunction in hyperglycaemia / A. Kabat, S. Dhein // *Pharmacology.* – 2006. – Vol. 76, № 4. – P. 185-191.

21. Kochar N.I. Beneficial effects of L-arginine against diabetes-induced oxidative stress in gastrointestinal tissues in rats / N.I. Kochar, S.N. Umathe // *Pharmacol Rep.* – 2009 Vol.; 61(4). – P. 665-672.

22. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? / G. Siasos, D. Tousoulis, C. Antoniades et al. // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol.116(3). – P. 300-308.

23. Mason R.P. Nitric oxide mechanisms in the pathogenesis of global risk / R.P. Mason // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2006. – № 8. Suppl 2. – P. 31-38.

24. McGrowder D. Modulation of glucose uptake in adipose tissue by nitric oxide-generating compounds / D. McGrowder, D. Ragoobirsingh, P. Brown P. // *J Biosci.* – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 347-354.

25. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus / S. Enhurning, T.J. Wang, P.M. Nilsson et al. // *Circulation.* – 2010 Vol. 121(19): – P. 2102-2108.

26. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus M.A. Haidara, H.Z. Yassin, M. Rateb et al. // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 215-227.

27. Three different oxygen-induced radical species in endothelial nitric-oxide synthase oxygenase domain under regulation by L-arginine and tetrahydrobiopterin / V. Berka, G. Wu, H.C. Yeh et al. // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 31. – P. 32243-32251.

Отримано 31.05.10

РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНУ E₂ У ВИДІЛЕННІ ОСМОТИЧНО КОНЦЕНТРОВАНОЇ СЕЧІ ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ 3 % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ПРИ СУЛЕМОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНУ E₂ У ВИДІЛЕННІ ОСМОТИЧНО КОНЦЕНТРОВАНОЇ СЕЧІ ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ 3 % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ПРИ СУЛЕМОВІЙ НЕФРОПАТІЇ – У досліджах на 40 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях із сулемовою нефропатією за допомогою багатофакторного регресійного аналізу виявлено достовірні взаємозв'язки ($p < 0,05$) між вмістом простагландину E₂ у мозковій речовині, сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі з наявністю дисгармонічних діаграм як при навантаженні розчином хлориду натрію, так і за умов водного діурезу, що зумовлене якісно зміненою мобілізацією компенсаційних можливостей простагландину E₂ у вказаних ділянках нирок на виділення іонів натрію за умов пошкодження проксимального відділу нефрону.

РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНА E₂ В ВЫДЕЛЕНИИ ОСМОТИЧЕСКИ КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ МОЧИ В УСЛОВИЯХ НАГРУЗКИ 3 % РАСТВОРОМ ХЛОРИДА НАТРИЯ ПРИ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ – В опытах на 40 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах с сулемовой нефропатией с помощью многофакторного регрессионного анализа выявлены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$) между содержанием простагландина E₂ в мозговом веществе, сосочке почек и концентрацией осмотически активных веществ в моче с наличием дисгармонических диаграмм как при нагрузке раствором хлорида натрия, так и при водном диурезе, что обусловлено качественно измененной мобилизацией компенсаторных возможностей простагландина E₂ в указанных участках почек относительно выделения ионов натрия в условиях повреждения проксимального отдела нефрона.

THE ROLE OF PROSTAGLANDIN E₂ IN EXCRETING OSMOTICALLY CONCENTRATED URINE UNDER LOADING BY 3 % SOLUTION OF SODIUM CHLORIDE IN CASE OF MERCURIC CHLORIDE NEPHROPATHY – Experimentally in 40 white non-pedigree mature male rats with mercuric chloride nephropathy by multi-factor regressive analysis the reliable relationships ($p < 0.05$) between the content of prostaglandin E₂ in medullary substance, renal papilla and the concentration of osmotically active substances in urina with the presence of disharmonious diagrams as under loading by sodium chloride solution as under water diuresis were detected which resulted from the qualitatively changed mobilization of the compensatory abilities of prostaglandin E₂ in mentioned parts of kidney with respect to the release of sodium ions in response to lesion of the proximal part of nephron.

Ключові слова: нирки, сулемова нефропатія, водний діурез, навантаження 3 % розчином хлориду натрію, простагландин E₂.

Ключевые слова: почки, сулемовая нефропатия, водный диурез, нагрузка 3 % раствором хлорида натрия, простагландин E₂.

Key words: kidneys, mercuric chloride nephropathy, water diuresis, loading by sodium chloride solution, prostaglandin E₂.

ВСТУП Відомо, що достовірні взаємозв'язки між вмістом простагландину E₂ у мозковій речовині, сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію у інтактних щурів характеризуються наявністю широкої основи діаграми, що зумовлене максимальною мобілізацією адаптивних можливостей

простагландину E₂ у вказаних ділянках нирок на виділення іонів натрію, як осмотично активної речовини при навантаженні іонами натрію по відношенню до режиму водного діурезу, за якого має місце вузька основа вказаної діаграми, що показано за допомогою багатофакторного регресійного аналізу [11]. Водночас, роль простагландину E₂ на рівні кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок у забезпеченні виділення осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію при пошкодженні нирок сулемою із застосуванням методу багатофакторного регресійного аналізу практично не проводилося.

Метою дослідження стало з'ясування ролі простагландину E₂ на рівні кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок у забезпеченні виділення осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію по відношенню до водного індукованого діурезу із використанням методу багатофакторного регресійного аналізу при сулемовій нефропатії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Функціональний стан нирок вивчали за умов водного індукованого діурезу та навантаження 3 % розчином хлориду натрію через 24 год після розвитку сулемової нефропатії (підшкірно введення сулеми в дозі 5 мг/кг), для чого досліджували розчини при температурі 37 °C у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам в шлунок, з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год M100 г маси тіла. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. Клубочкову фільтрацію (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховували за формулою:

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

де U_{cr} і P_{cr} – концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

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

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

Екскрецію іонів натрію та калію (EFNa⁺, EFK⁺) оцінювали за формулами:

$$EFNa^{+} = V \cdot UNa^{+}$$

$$EFK^{+} = V \cdot UK^{+}$$

Відносну реабсорбцію води (RH₂O %) розраховували за формулою:

$$RH_{2O} \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \cdot 100 \%$$

Розраховували кліренс іонів натрію (CNa⁺) за формулою:

$$CNa^{+} = V \cdot UNa^{+} / PNa^{+}$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію (RFNa⁺%) розраховували за формулою:

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

де PNa^+ – концентрація іонів натрію в плазмі крові, UNa^+ – концентрація іонів натрію в сечі (оцінювали методом фотометрії полум'я) [7, 9].

Концентрацію осмотично активних речовин у сечі та плазмі крові оцінювали кріоскопічним методом на осмометрі ОМКА 1Ц-01.

Для виявлення простагландину E_2 нирки заморожували в рідкому азоті з наступною їх екстракцією на мікроколонках C_{18} (Амгер, Англія) з елюацією на етилацетаті. Після випарування елюату і відновлення осаду в фосфатному буфері (рН 7,4) радіоімунним методом визначали вміст в нирках простагландину E_2 за допомогою набору фірми (Seragen 1пс., США). Визначення проводили на комплексі "Гамма-12".

Статистичну обробку даних, включаючи багатофакторні регресійні аналізи, проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics", "Exel 7.0" та "Statistica".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Навантаження 3 % розчином хлориду натрію по відношенню до водного індукованого діурезу в щурів з сулемовою нефропатією характеризувалося зростанням сечовиділення, концентрації в сечі та екскреції іонів натрію, осмотично активних речовин, кліренсу іонів натрію, концентрації іонів натрію, осмотично активних речовин у плазмі крові, клубочкової фільтрації, віднос-

ної реабсорбції води та фільтраційної фракції іонів натрію. За цих умов зазнавала зниження відносна реабсорбція іонів натрію, концентрація креатиніну в плазмі крові, концентрація іонів калію в сечі (табл. 1).

За сулемової нефропатії виявлено зростання вмісту простагландину E_2 у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок при навантаженні розчином 3 % хлориду натрію в статевозрілих щурів по відношенню до водного індукованого діурезу (табл. 2).

Проведення багатофакторного регресійного аналізу показало наявність достовірних взаємозв'язків ($p < 0,05$) між вмістом простагландину E_2 у мозковій речовині та сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі як за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію, так і за умов водного діурезу (рис. 1, 2). Водночас, зовнішній вигляд вказаних діаграм носив дисгармонічний характер.

За сулемової нефропатії зростання концентрації іонів натрію та осмотично активних речовин у плазмі крові при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію зумовлене збільшеним надходженням даного катіону в організм експериментальних тварин. Зростання діурезу та клубочкової фільтрації зумовлені розвитком осмотичного діурезу, зростанням впливу вазодилататорних натрійуретичних чинників: простагландину E_2 , α -передсердного натрійуретичного гормону, вазоінтестинального пептиду [2, 3, 4].

Таблиця 1. Показники функції нирок у статевозрілих щурів з сулемовою нефропатією за умов водного індукованого діурезу і навантаження розчином 3 % хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла зі збором сечі впродовж 2-х годин ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Сулемова нефропатія + водний діурез (n= 10)	Сулемова нефропатія + навантаження розчином 3 % хлориду натрію (n= 10)
Діурез, мл/2 год · 100 г	1,07±0,110	4,34±0,181 p < 0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	72,9±13,93	26,1±1,21 p < 0,01
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год · 100 г	72,1±12,51	114,8±9,11 p < 0,01
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	9,84±1,961	208,1±13,45 p < 0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	8,76±0,779	904,8±74,93 p < 0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	138,0±0,50	142,2±0,58 p < 0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	163,6±5,45	53,3±2,39 p < 0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	118,7±15,72	783,1±65,74 p < 0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	16,4±2,15	111,5±9,61 p < 0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,51±0,0507	92,76±0,818 p < 0,001
Відносна реабсорбція води, %	90,96±1,681	94,96±0,556 p < 0,05
Кліренс іонів натрію, мл/2 год × 100 г	0,064±0,0057	6,35±0,521 p < 0,001
Концентрація осмотично активних речовин у сечі, мосм/кг	308,6±22,92	1399,9±36,56 p < 0,001
Концентрація осмотично активних речовин у плазмі крові, мосм/кг	281,5±1,42	314,1±1,84 p < 0,001

Примітки: p – вірогідність різниць порівняно з водним діурезом; n – кількість спостережень.

Таблиця 2. Вміст простагландину E₂ (нг/г) у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок в статевозрілих щурів за умов водного індукованого діурезу і навантаження розчином 3 % хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла зі збором сечі впродовж 2-х годин при сулемовій нефропатії (x±Sx)

Показники	Сулемова нефропатія + водний діурез (n=10)	Сулемова нефропатія + навантаження розчином 3 % хлориду натрію (n=10)
Кіркова речовина	415,6±12,02	2055,2±61,85
Мозкова речовина	630,2±11,46	2917,8±118,37
Сосочок	405,0±9,56	1537,3±33,12

Примітки: p – вірогідність різниць порівняно з сулемовою нефропатією за умов водного діурезу; n – кількість спостережень.

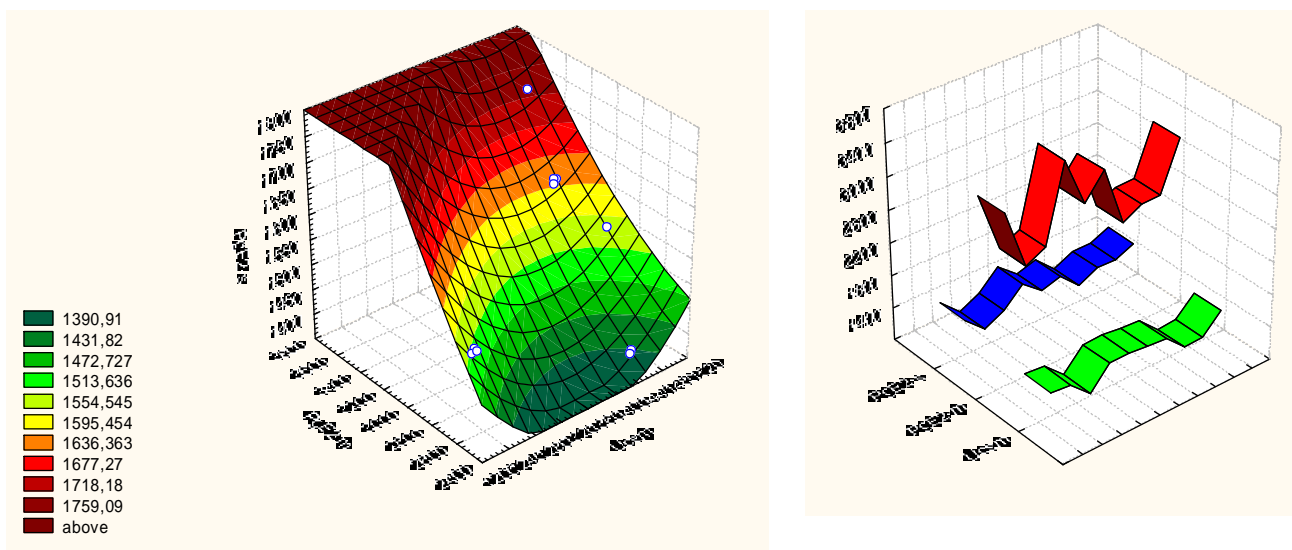


Рис.1. Діаграма багатофакторного регресійного аналізу достовірних взаємозв'язків (p< 0,05) між вмістом простагландину E₂ у мозковій речовині нирок (PgE2m – нг/г), концентрацією осмотично активних речовин у сечі (Uosm – мосм/кг), вмістом простагландину E₂ у сосочку нирок (PgE2s – нг/г) за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію у статевозрілих щурів-самців при сулемовій нефропатії.

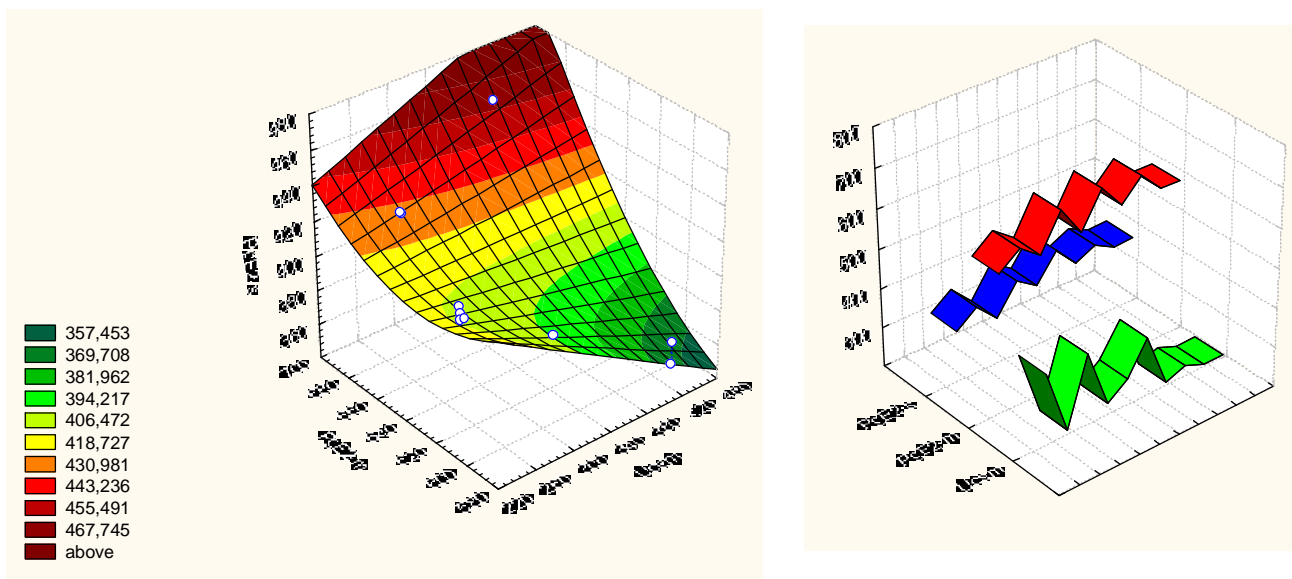


Рис.2. Діаграма багатофакторного регресійного аналізу достовірних взаємозв'язків (p< 0,05) між вмістом простагландину E₂ у мозковій речовині нирок (PgE2m – нг/г), концентрацією осмотично активних речовин у сечі (Uosm – мосм/кг), вмістом простагландину E₂ у сосочку нирок (PgE2s – нг/г) за умов водного діурезу в статевозрілих щурів-самців при сулемовій нефропатії.

Зростання екскреції іонів калію зумовлено тим, що збільшення постачання іонів натрію до *macula densa* призводило до активації юкстагломерулярного апарату з виділенням ангіотензину 2 [12, 13, 14, 15], який стимулював продукцію альдостерону в кірковій ділянці надниркових залоз. Останній зумовлював калійурез. Водночас реабсорбція іонів натрію гальмувалася, оскільки альдостерону протидіяли потужні натрійуретичні чинники: простагландин E_2 [1, 6, 8], α -передсердний натрійуретичний гормон, вазоінтестинальний пептид, оксид азоту (II) та безпосереднє пошкодження проксимальних каналців іонами ртуті. Максимальне концентрування сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію при сулемовій нефропатії зумовлене виділенням антидіуретичного гормону у відповідь на гіперосмію плазми крові та натрійуретичним впливом простагландину E_2 на рівні мозкової речовини та сосочка нирок [5, 8, 10].

ВИСНОВОК Виявлені за допомогою багатфакторного регресійного аналізу достовірні взаємозв'язки ($p < 0,05$) між вмістом простагландину E_2 у мозковій речовині, сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі з наявністю дисгармонічних діаграм як при навантаженні іонами натрію, так і за умов водного діурезу зумовлене якісно зміненою мобілізацією компенсаційних можливостей простагландину E_2 у вказаних ділянках нирок на виділення іонів натрію за умов пошкодження проксимального відділу нефрону.

Перспективи подальших досліджень Проведення багатфакторного регресійного аналізу взаємозв'язків між вмістом простагландину E_2 у нирках і концентрацією осмотично активних речовин у сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію по відношенню до режиму водного діурезу за сулемової нефропатії у статевонезрілих щурів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

- Булик Р.Є. Особливості хроноритмологічної організації функцій нирок за умови блокади синтезу ниркових простагландинів / Р.Є. Булик // Бук. мед. вісник. – 2002. – № 3-4. – С. 132-136.
- Гоженко А.И. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс / А.И. Гоженко, С.И. Долломатов, Л.В. Романив // Нефрология. – 2003. – Т.7, № 2. – С. 82-85.

- Боголепова А.Е. Исследование роли простагландина E_2 в регуляции мочеобразования при салурезе, водном и осмотическом диурезах у крыс / А.Е. Боголепова // Российский физиологический журнал им.Сеченова. – 2004. – № 11. – С. 1411-1416.

- Гоженко А.И. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс / А.И. Гоженко, С.И. Долломатов, Л.В. Романив // Нефрология. – 2003. – Т.7, № 2. – С. 82-85.

- Запорожан В.Н. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке / В.Н. Запорожан, А.И. Гоженко, С.И. Долломатов // Авиокосм. и экол.мед. – 2004. – Т.38, № 5. – С. 58-59.

- Кузнецова А.А. Осморегулирующая функция почки и экскреция с мочой простагландина E_2 при остром пиелонефрите у детей / А.А. Кузнецова // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 13-17.

- Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис... д-ра мед.наук: 14.03.05/ Буковинська держ. мед. академ. – Одеса, 1996. – 36 с.

- Кухарчук О.Л. Простагландини нирок та нефрологічна патологія // Простагландини. – Чернівці: Медінститут, 1997. – С. 38-42.

- Магальяс В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.

- Петрова Л.Н. Действие простагландинов E_2 и D_2 на пресинаптические MNDA-рецепторы коры мозга крыс / Л.Н. Петрова, А.Б. Габрельян, И.В. Серков, С.О. Бачурин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – № 9. – С. 271-273.

- Слободян К.В. Роль простагландину E_2 у виділенні осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином натрію хлориду інтактних статевозрілих щурів / К.В. Слободян // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 77-80.

- Cogan M.G. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule / M.G. Cogan // Hypertension. – 1990. – Vol.15, № 5. – P. 451-458.

- Glodny B. The vasodepressor function of the kidney: Prostaglandin E_2 is not the principal vasodepressor lipid of the renal medulla / B. Glodny // Acta physiol. Scand. – 2006. – № 3. – P. 419-429.

- Jucknevicus I. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta / I. Jucknevicus, Y. Segal, S. Kren et. all // Am. J. Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 6. – P. 1059-1062.

- Wong P.S.K. The action of angiotensin II on the intracellular sodium content of suspensions of rat proximal tubules / P.S. K. Wong, E.J. Johns // J. Physiol. – 1996. – Vol. 497, № 1. – P. 219-227.

Отримано 22.03.10

УДК 579.882 +57.082.542.

© В.В. Гончаренко, С.К. Джораєва, І.Ю. Кучма, Д.О. Яремчук, С.В. Пилигін, А.Ю. Воропай, А.Ю. Волянський, Т.О. Волков, С.М. Лахман

ДУ "Інститут дерматології та венерології АМН України"
ДУ "Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України"**ОСОБЛИВОСТІ КУЛЬТИВУВАННЯ ЗБУДНИКІВ ХЛАМІДІОЗІВ НА ПЕРЕЩЕПЛЮВАНІЙ ЛІНІЇ КЛІТИН McCoу З ВИКОРИСТАННЯМ АМІНОКИСЛОТ**

ОСОБЛИВОСТІ КУЛЬТИВУВАННЯ ЗБУДНИКІВ ХЛАМІДІОЗІВ НА ПЕРЕЩЕПЛЮВАНІЙ ЛІНІЇ КЛІТИН McCoу З ВИКОРИСТАННЯМ АМІНОКИСЛОТ – У статті наведено методологічні заходи, які застосовують для діагностичного виділення збудника хламідіозів та накопичення його біомаси на перещеплюваній клітинній лінії McCoу із застосуванням L-цистеїну-НCl та L-триптофану.

ОСОБЕННОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХЛАМИДИОЗОВ НА ПЕРЕВИВАЕМОЙ ЛИНИИ КЛЕТОК McCoу С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМИНОКИСЛОТ – В статье представлены методологические подходы, которые используются для диагностического выделения возбудителя хламидиозов и накопления его биомассы в перевиваемой клеточной культуре McCoу с использованием L-цистеина-НCl и L-триптофана.

PECULIARITIES OF CNLAMYDIAE CULTIVATION ON THE CELL LINE McCoу WITH AMINOACID APPLICATION – It was described the methodological approaches, which were applicated for the diagnostic chlamydiae isolation and accumulation their biomass in cell culture McCoу using L-cystein-hydrochloride and L-tryptophan.

Ключові слова: клітинна лінія McCoу, хламідії, розчин L-цистеїну, розчин L-триптофану.

Ключевые слова: клеточная линия McCoу, хламидии, раствор L-цистеина-НCl, раствор L-триптофана.

Key words: cell culture McCoу, chlamydiae, solution of L-cystein-hydrochloride, solution of L-tryptophan.

ВСТУП Серед проблем, що виникли за останні роки перед медициною в Україні, актуальним визнане завдання організації епідмоніторингу за збудниками, що циркулюють на території країни. Проблема хламідійних інфекцій визнається однією із пріоритетних в галузі охорони здоров'я. За поширеністю та спектром патології вона посідає провідне місце серед захворювань, що передаються статевим шляхом [1]. На фоні високої частоти виявлення хламідій, непатогномонічності хламідійної інфекції, схильності до персистентного існування в організмі, особливу значущість набувають діагностичні методи, спрямовані на встановлення етіологічного фактора захворювання, тісно пов'язані з виділенням патогенного агента та подальшим вивченням його біологічних властивостей. Тяжко переоцінити значення виділення чистих культур цього мікроорганізму [2, 3].

Неперевершеною перевагою культурального методу є виділення тільки живих форм мікроорганізму. Ця властивість вигідно відрізняє цей метод від будь-яких інших. Виділення збудника у перещеплюваних клітинних лініях є переважним методом вибору при встановленні етіологічного діагнозу при складних формах захворювання. Культуральний метод вважається оптимальним для контролю виживаності пацієнтів, оскільки молекулярні методи через свою високу чутливість можуть давати хибно позитивні результати.

Крім того, цей метод є незамінним при дослідженні біологічних властивостей мікроорганізму, що дозволяє створювати моделі взаємодії між клітиною та паразитом, що в свою чергу сприяє розкриттю механізмів персистенції інфекції, випробуванню нових проти-хламідійних препаратів.

Методологічні основи вивчення біології хламідій базуються на здібності цих мікроорганізмів до облигатного внутрішньоклітинного паразитування, тому для первинного виділення лабораторних штамів хламідій використовують різноманітні лінії перещеплюваних клітинних культур: McCoу – клітини синовіальної оболонки людини, L 929 – трансформовані мишачі фібробласти, HeLa – клітини карциноми шийки матки, Her-2 – клітини карциноми гортані людини та ін. Ці клітинні популяції не тільки чутливі до проникнення хламідій, але й дозволяють їм активно розмножуватися [4].

За традиційною методикою виділення збудника у перещеплюваних клітинних культурах до збагаченого ембріональною телячою сироваткою та глюкозою ростового середовища 199 додають циклогексимід – інгібітор білкового синтезу еукаріотних клітин, який уповільнює метаболізм цих клітин і, таким шляхом, непрямо стимулює розмноження хламідій [5, 6]. Але навіть у невеликих дозах, циклогексимід спричиняє цитотоксичну дію на клітини моношару, яка виявляється у вакуолізації цитоплазми клітин, наявності клітин з виростами цитоплазми та ін., що в свою чергу утруднює підрахунок отриманих результатів. Крім того, головним недоліком цього поживного середовища є низька концентрація L-цистеїну-НCl та L-триптофану-амінокислот, які є важливими та незамінними для хламідій, особливо у період їх інтенсивного росту і розмноження. Важливо зауважити, що L-триптофан входить до складу головного білка зовнішньої мембрани хламідій, який завжди знаходиться на поверхні хламідій, відповідаючи за процес прикріплення хламідій до клітин та виконуючи функцію порина [7].

У лабораторії хламідіозів ДУ "Інститут дерматології та венерології АМН України" є наробітки щодо використання L-цистеїну-НCl у якості метаболіту, що покращує процес виділення збудника хламідіозів у перещеплюваних клітинних лініях, завдяки активізації та прискоренню метаболізму мікроорганізму [8].

Тому метою нашого дослідження було обрано підбір оптимальних концентрацій L-цистеїну-НCl, та L-цистеїну-НCl у поєднанні з L-триптофаном у поживному середовищі для поліпшення процесу діагностичного виділення та накопичення біомаси збудника у наступних пасажах на перещеплюваній клітинній лінії McCoу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У роботі використовували клітинну лінію McCoу, оскільки хламідії, які виділя-

ють з різних типів біологічного матеріалу, володіють тропізмом до цієї клітинної культури [3].

У якості біологічного матеріалу було використано синовіальну рідину хворого Д., який знаходився на стаціонарному лікуванні у ДУ "Інститут дерматології та венерології АМН України" з приводу хвороби Рейтера та тест-штам *S.trachomatis* UGC, отриманий в лабораторії хламідіозів ДУ "Інститут дерматології та венерології АМН України", який попередньо пасивувався на перещеплюваній клітинній культурі McCoу. Культивування проводили за стандартною методикою: в стерильні плоскодонні пробірки діаметром 14 мм з накривними скельцями за сівали по 1 мл клітинної суспензії лінії McCoу (1×10^5 клітин/мл) на ростовому середовищі 199 з 3 % вмістом ембріональної телячої сироватки, 5 % розчину глюкози, гентаміцину 100 мкг/мл та амфотерицину В 2,5 мкг/мл, після чого поміщали на 24 год у термостат при 35-37 °С для формування моношару. Після формування моношару, із пробірок з добовою клітинною культурою видаляли ростове середовище, розподіляли по 500 мкл біологічного матеріалу на кожну пробірку та центрифугували протягом години при 3000 об./хв (2400g) у центрифугі з горизонтальним ротором, інкубували у термостаті при 35-37 °С протягом 2 год. Після інкубації у термостаті з пробірок видаляли збагачене ростове середовище та змінювали його на поживне.

Для експерименту пробірки з біологічним матеріалом було поділено на 3 групи:

– у першій контрольній групі поживне середовище складалося з середовища 199 – до 90 %, ЕТС – 5 %, розчину глюкози – 5 %, циклогексимиду – 1,0 мкг/мл, гентаміцину – 100 мкг/мл та амфотерицину В – 2,5 мкг/мл;

– у другій дослідній групі пробірок після центрифугування до поживного середовища додатково до-

давали L-цистеїн-НCl у концентрації 2,5 мг/л: який попередньо розчиняли у стерильному фізіологічному розчині *ex tempore* в асептичних умовах та додавали до поживного середовища.

– у третій дослідній групі пробірок після центрифугування до поживного середовища додатково додавали L-цистеїн-НCl у концентрації 2,5 мг/л разом з L-триптофаном у кількості 20 мг/л, розчинені попередньо у фізіологічному розчині *ex tempore* в асептичних умовах.

Усі групи пробірок інкубували в термостаті при 35-37 °С упродовж 48-72 год, після чого з пробірок видаляли накривні скельця, забарвлювали за методом ПІФ та Мая-Грюнвальда-Гімзи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Було проведено культивування синовіальної рідини від хворого Д., який знаходився на стаціонарному лікуванні у ДУ "Інститут дерматології та венерології АМН України" з приводу хвороби Рейтера та тест-штаму *S.trachomatis* UGC. Біологічні зразки культивувались упродовж 3 пасажів на перещеплюваній клітинній культурі McCoу у стандартному поживному середовищі, стандартному середовищі з додатковим внесенням 2,5 мг/л L-цистеїну-НCl та стандартному середовищі з додатковим внесенням 2,5 мг/л L-цистеїну-НCl та 20 мг/л L-триптофану. Дані проведених досліджень наведено у таблицях 1, 2.

Як видно з таблиці 1, кількість клітин, які мали включення збудника, була максимальною – 86,2 % при культивуванні тест-штаму *S.trachomatis* UGC у поживному середовищі з L-цистеїном-НCl та L-триптофаном. При використанні поживного середовища з додатковим внесенням L-цистеїну-НCl, кількість клітин моношару, що містили морфологічні структури збудника, склала 68,4 %. У випадку застосування стандар-

Таблиця 1. Накопичення біомаси збудника при культивуванні еталонного штаму Ugc у стандартному поживному середовищі та середовищах з амінокислотами

Тип поживного середовища	Кількість інфікованих збудником клітин (підрахунок на 500 клітин)	n_{cp}	%	P
Стандартне	$n_1=185$ $n_2=168$ $n_3=172$	175±11	35,0	P<0,001
Стандартне з L-цистеїном-НCl	$n_1=362$ $n_2=348$ $n_3=315$	342±24	68,4	
Стандартне з L-цистеїном-НCl та L-триптофаном	$n_1=438$ $n_2=425$ $n_3=432$	431±10	86,2	

Таблиця 2. Накопичення біомаси збудника при культивуванні синовіальної рідини у стандартному поживному середовищі та середовищах з амінокислотами упродовж 3 пасажів

Тип поживного середовища	Кількість інфікованих збудником клітин (підрахунок на 500 клітин)	n_{cp}	%	P
Стандартне	$n_1=158$ $n_2=167$ $n_3=161$	162±8	32,4	P<0,001
Стандартне з L-цистеїном-НCl	$n_1=324$ $n_2=302$ $n_3=308$	311±8	62,2	
Стандартне з L-цистеїном-НCl та L-триптофаном	$n_1=402$ $n_2=378$ $n_3=387$	389±17	77,8	

тного поживного середовища кількість інфікованих збудником клітин дорівнювала 35,0 %.

Дані з таблиці 2 показують, що застосування L-цистеїну-HCl у поєднанні з L-триптофаном для культивування збудника, виділеного з синовіальної рідини, також виявилось досить ефективним прийомом: кількість клітин, що містили морфологічні структури збудника, становила 77,8 %. Кількість клітин, які мали включення збудника при стандартному культивуванні, дорівнювала 32,4 %, при культивуванні з L-цистеїном-HCl – 62,2 %.

Таким чином, встановлено, що додаткове внесення цих амінокислот до поживного середовища, має позитивний ефект не тільки на процес підтримання у перещеплюваній культурі клітин виділеного штаму, а й на первинне діагностичне виділення збудника, з біологічного матеріалу. Кількість клітин, що мали включення збудника, виросло у 2,5 раза для тест-штаму

S. trachomatis UGC, та у 2,4 раза для синовіальної рідини.

Внесення циклогексиміду до поживного середовища, в якому проводиться діагностичне виділення збудника, є загальноприйнятим прийомом, але ця речовина виявляє досить токсичну дію на моношар клітин, що виявляється у дегенеративних змінах у клітинах. Оскільки стан клітин моношару, у якому проводиться діагностичне виділення збудника, має вирішальне значення, ми постійно проводимо дослідження, направлені на пом'якшення цитотоксичного впливу циклогексиміду на моношар клітин. У процесі проведення експерименту був відзначений позитивний вплив застосування L-цистеїну-HCl та L-триптофану на стан клітинної культури. Кількість клітин, які мали дегенеративні зміни, викликані циклогексимідом, зменшилась з 78,6 % до 59 %. Дані цього спостереження наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Зниження цитотоксичної дії циклогексиміду при наявності у поживному середовищі L-цистеїну-HCl та L-триптофану

Тип поживного середовища	Кількість інфікованих збудником клітин (підррахунок на 500 клітин)	n_{cp}	%	P
Стандартне	$n_1=370$ $n_2=412$ $n_3=397$	393±29	78,5	P<0,05
Стандартне з L-цистеїном-HCl та L-триптофаном	$n_1=280$ $n_2=294$ $n_3=310$	295±15	59,0	

ВИСНОВКИ Таким чином, найбільш оптимальним прийомом для виділення збудника та накопичення його біомаси виявилось застосування поживного середовища з вмістом 2,5 мг/л L-цистеїну-HCl у поєднанні з L-триптофаном у концентрації 20 мг/л. Кількість клітин, що містили морфологічні структури збудника, становила 86,2 % до тест - штаму *S. trachomatis* UGC, що у 2,5 раза більше, ніж при стандартному культивуванні. Кількість клітин, що містили включення збудника, для синовіальної рідини становила 77,8 %, що у 2,4 раза більше, ніж при стандартному культивуванні.

Внесення L-цистеїну-HCl у концентрації 2,5 мг/л до поживного середовища упродовж 3 пасажів збільшило кількість клітин, що мали включення збудника до 68,4 % для тест - штаму *S. trachomatis* UGC та до 62,2 % для синовіальної рідини.

Застосування запропонованого нами прийому (L-цистеїну-HCl разом з L-триптофаном) дозволило знизити кількість клітин, що мали дегенеративні зміни, зумовлені застосуванням циклогексиміду, з 78,6 % до 59 %. Поліпшений стан клітинної культури в свою чергу сприяє кращому розвитку збудника та спрощує процес підрахунку клітин, які містять морфологічні структури збудника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мавров І.І. Актуальні медико-соціальні проблеми хламідійної інфекції // Дерматологія і венерологія. – 2001. – №1 (11). – С. 37-41.
2. Сельнікова О.П., Поліщук О.І., Колтукова Н.В. Музей патогенних для людини мікроорганізмів: Принципи формування та перспективи розвитку// Методи одержання чистих культур мікроорганізмів та їх довгострокового зберігання в колекціях. Роботи співробітників Музею патогенних для людини мікроорганізмів. – К. – 2000. – Вип. 1. – С. 4-17.
3. Black C.M. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections // Clin. microbiol. Rev. – 1997. – Vol.10. – №1. – P. 160-184.
4. Herbrink P., Zuyderwijn-Zwinkels M., Wagenwoort J. Comparison of different culture media for isolation of Chlamydia trachomatis by cell culture on HeLa cells // Eur.J.Clin. Microbiol Infect Dis. – 1991. – № 10. – P. 655-659.
5. Кутова В.В., Джораєва С.К. Досвід виділення хламідій у культурі клітин //Дерматологія та венерологія. – 2004. – №2 (24). – С. 81-84.
6. Шаткин А.А., Бескина С.Р., Мартынова В.Р. Усовершенствование метода культивирования гальпроний (хламидий) в культуре клеток // Журн.микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1981. – №1. – С. 24-28.
7. Мавров Г.І. Хламідійні інфекції: біологія збудників, патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика – К., 2005. – 524 с.
8. Кутова В.В. Некоторые особенности использования L-цистеина для стимуляции размножения хламидий в культуре клеток // Журн. дерматологии. и венерологи. – 2000. – №1(11). – С. 33-35.

Отримано 26.08.10

ФЛОГОГЕННИЙ ВПЛИВ ІМУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ФЛОГОГЕННИЙ ВПЛИВ ІМУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ НА ТКАНИНИ ПАРОДОНТА В ЕКСПЕРИМЕНТІ – Епітелій ясенного краю пронизаний клітинами запального інфільтрату. У сполучній тканині виявляються розсіяні, місцями осередкові лімфоїдно-гістіоцитарні скупчення із вмістом нейтрофілів. Практично всі міжзубні сосочки вкриті виразками або були некротизованими, епітелій проростає під некротичні маси. Близько 11,9 % зубів спостерігалася проліферація епітелію вздовж кореня зуба, руйнування кругової зв'язки, розширення пародонтальної щілини, утворення пародонтальних кишень.

ФЛОГОГЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ИММУНОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА НА ТКАНИ ПАРОДОНТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ – Эпителий десневого края пронизан клетками воспалительного инфильтрата. В соединительной ткани выявляются рассеянные, местами очаговые лимфоидно-гистиоцитарные скопления, содержащие нейтрофилы. Практически все межзубные сосочки покрыты язвами или были некротизированы, эпителий прорастает под некротизированные массы. Возле 11,9 % зубов выявлялась пролиферация эпителия вдоль корня зуба, разрушение круговой связки зуба, расширение пародонтальной щели, образование пародонтальных карманов.

COOPERANT INFLAMMATION ACTION OF IMMUNOPREPARATION ON TISSUE OF PARODONT IN EXPERIMENT – The epithelium of gingival edge is pierced by cells of inflammatory infiltration. The dissipated here and there focae lymphocyte-histiocytes accumulations appear in connecting tissue. Practically all interdental papillae are covered by ulcers or are necrosed, an epithelium germinates under necrotic substances in. About 11,9 % teeth there was proliferation of epithelium along the root of the tooth, destruction of circular copula, expansion of periodontal crack, formation of parodontal pockets.

Ключові слова: запальний інфільтрат, пародонтальна кишень.

Ключевые слова: воспалительный инфильтрат, пародонтальный карман.

Key words: inflammatory infiltration, parodontal pocket.

ВСТУП Проблеми ефективного лікування захворювань пародонта тісно пов'язані із визначенням та усуненням етіологічних факторів, які можна об'єднати в наступні групи:

1. Фактори, що можуть послаблювати або посилювати патогенетичний потенціал мікробної флори порожнини рота та продуктів її обміну (стан гігієни порожнини рота);
2. Наявність мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності у зубному нальоті;
3. Загальні фактори, які регулюють метаболізм тканин порожнини рота та характер відповіді на патогенну дію.

Автори [1, 5] вивчали спадкові особливості розвитку захворювань пародонта, що належать саме до загальних факторів. Велике значення має стан реактивності організму, який формує характер відповіді на патогенну дію та визначає наступний перебіг захворювання (одужання або хронізація).

Проведенню нашого дослідження сприяла невелика кількість робіт, присвячених морфологічному вив-

ченню особливостей розвитку запальних захворювань пародонта на ґрунті зміненої реактивності організму [2, 3]. Для з'ясування пускових флогогенних механізмів пошкодження з розробкою наступних лікувальних заходів були проведені морфологічні дослідження змін у пародонті при зміненому стані реактивності організму.

Метою нашого дослідження стало вивчення ступеня морфологічних змін у пародонті при моделюванні гіперергічного стану шляхом уведення імунотропного препарату “Пірогенал”.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 20 білих статевозрілих нелінійних щурах масою 180-200 г, яких поділили на II групи: I група – 10 білих щурів, яким щоденного внутрішньом'язового вводили пірогенал протягом тижня з розрахунку 10 мінімальних пірогенних доз (МПД) на тварину; II контрольна група – 10 інтактних білих щурів.

Виведення тварин з досліду під тіопенталовим наркозом із дотриманням правил евтаназії та забір матеріалу для морфологічних досліджень проводили через 7 діб. Шматочки щелепи із зубами і яснами фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, декальцинували, заливали в целлоїдин-парафін. З блоків виготовляли зрізи товщиною 6-8 мкм, забарвлювали гематоксиліном і еозином [4]. Дослідження гістологічних мікропрепаратів проводили у світлооптичному мікроскопі та документували.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ В інтактних щурів корені зубів занурювали в альвеолярні відростки, до яких вони кріпили за допомогою сполучнотканинних волокон пародонтальної зв'язки. Волокна останньої чітко орієнтовані та щільно з'єднані з цементом кореня. Поверхня альвеолярної кістки гладка, рівна. Вершина конусоподібної форми, від рівня емалево-цементної межі її відокремлює відстань в середньому 461 мкм. Міжкоренева перегородка має добре виражений гребінь. Вільні ясна розташовуються по периферії зуба у формі вузького трикутника, висота ясенного сосочка складає в середньому 582 мкм. Базальний шар представлений одним рядом клітин, деякі з них мітотично діляться. Полігональні клітини шипоподібного шару розташовані в 7-8 ряд, клітини зернистого – в 3-4. Зернисті клітини у міру просування до поверхні злегка сплющуються, в їх цитоплазмі підвищується вміст гранул кератогіаліну. Роговий шар середньої товщини достатньо компактний. Межа між епітелієм і сполучною тканиною в цілому рівна, в деяких місцях сосочковий шар і базальний шар утворюють хвилеподібні вирости. На рівні емалево-цементної межі ясенний край щільно з'єднаний з окістям, вкритий зроговілим плоским епітелієм. Міжзубні сосочки вкриті багатощаровим плоским епітелієм, який не зроговіває і налічує всього 4-5 рядів клітин (рис. 1). Судини власної пластинки слизової обо-

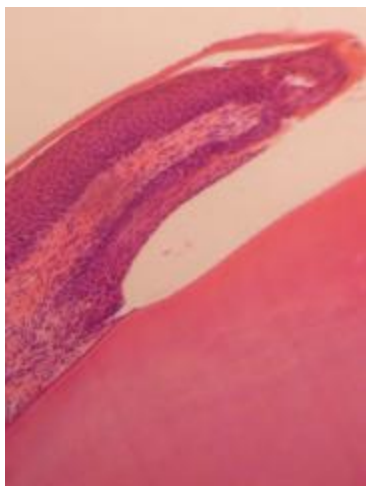


Рис. 1. Ділянка ясен інтактного щура. Нормальний епітелій ясенного краю; спостерігається чіткий перехід від життєздатних клітин до зроговілих, роговий шар компактний. Гематоксилін і еозин $\times 150$.

лонки ясен помірно кровонаповнені або порожні. У власній пластинці – невелика інфільтрація лімфоцитами. Добре виражені клітинний і безклітинний цемент, поверхня зуба гладка. Кістковий мозок, який міститься в комірках щелепної кістки багатоклітинний і поліморфний за своїм складом.

Практично у всіх спостереженнях експериментальної групи відмічені зміни з боку ясенного епітелію, які відповідають неспецифічному запальному процесу (рис. 2).

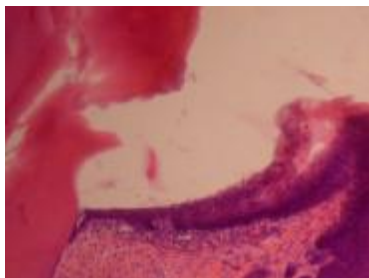


Рис. 2. Пародонт щура після дії пірогеналу. Епітелій ясенного краю, інфільтрований лейкоцитами, лімфо-гістіоцитарні скупчення в субепітеліальних ділянках. Гематоксилін і еозин $\times 200$.

Дистрофічних, регенераторних процесів відмічено не було, так само, як і реакції з боку судинного русла. Елементи захворювання локалізуються на ясенному краю, міжзубних сосочках, в субепітеліальних ділянках. У епітелії ясенного краю спостерігається екзоцитоз лейкоцитів, нерідко весь епітеліальний пласт пронизаний клітинами запального інфільтрату. Процеси ороговіння не порушені. У сполучній тканині виявляються розсіяні, місцями осередкові лімфоїдно-гістіоцитарні скупчення із вмістом нейтрофілів. Практично всі міжзубні сосочки вкриті виразками або були некротизовані, епітелій проростає під некротичні маси (рис. 3).

Як наслідок – зниження такого показника, як висота ясенного сосочка порівняно з контролем до 418 мкм. Часто, окрім лейкоцитів, в епітелії сосочків виз-

начаються мікрокісти з елементами ороговіння. Близько 11,9 % зубів разом із запальними процесами спостерігалася проліферація епітелію вздовж кореня зуба, руйнування кругової зв'язки, розширення пародонтальної щілини, утворення пародонтальних кишень. При значному поглибленні ясенної кишені просування епітелію доходило до нижньої третини кореня зуба або біфуркації в багатокореневих зубах. Дно кишень розташовувалося на 110 - 550 мкм нижче від рівня емалево-цементної межі. Вміст кишень – лейкоцитарні клітини і безструктурні маси (рис. 4).

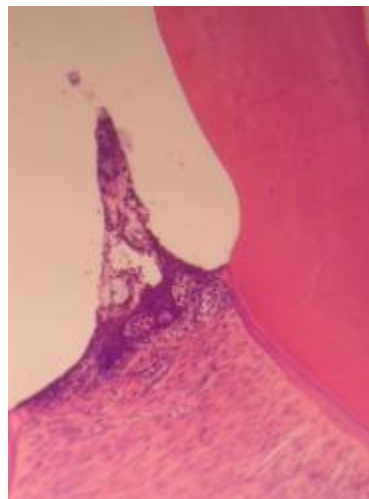


Рис. 3. Пародонт щура після дії пірогеналу. Міжзубний сосочок, інфільтрований лейкоцитами. Гематоксилін і еозин $\times 150$.

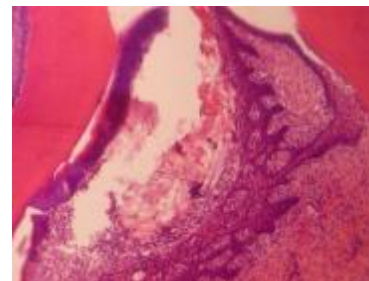


Рис. 4. Пародонт щура після дії пірогеналу. Пародонтальна кишенька, заповнена лейкоцитами і безструктурними масами, епітелій гіперплазирований. Гематоксилін і еозин $\times 4200$.

На стан кісткових структур пірогенал не робив істотного впливу. Кістковий мозок багатоклітинний і поліморфний, не відрізняється від інтактного контролю.

ВИСНОВКИ 1. Під дією пірогеналу в пародонті виникає запальний процес, який характеризується лейкоцитарною інфільтрацією як епітелію, так і субепітеліальних тканин; внаслідок некротизації зменшується висота ясенних сосочків; руйнування кругової зв'язки зуба призводить до оголення.

2. За дії пірогеналу в пародонті у 11,9 % зубів виникає проліферація епітелію ясенного краю вздовж кореня, руйнування кругової зв'язки, розширення пародонтальної щілини, утворення пародонтальних кишень.

3. Дія пірогеналу викликає появу запального процесу, який розвивається у пародонті за дії фізіологіч-

ного харчового подразника (звичайний раціон віварію), і може бути розцінена як початкова фаза розвитку пародонтиту, що підтверджується морфологічними дослідженнями.

4. Пусковим моментом розвитку пародонтиту, можливо, є стан гіперреактивності організму, що призводить до надмірної активації мітотичної активності епітеліоцитів із проліферацією вздовж кореня зуба.

Перспективним напрямком є вивчення морфологічних змін у пародонті при зміні реактивності організму з використанням різних лікувальних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мельничук Г.М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція : Автореф.

дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Г.М. Мельничук. – Одеса, 2008. – 38 с.

2. Соколова І.І. Особливості патогенезу, клініки, діагностики і лікування генералізованого пародонтиту в осіб зі спадковою схильністю до його розвитку : Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / І.І. Соколова. – Київ, 2008. – 40 с.

3. Патент 26455 Україна, МПК (2006) А61К 6/00 А61К 39/00. Спосіб моделювання пародонтиту у шурів / О.Ф. Мельников, В.І. Шматко, С.В. Тимченко. Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка АМН України – № u2007 04342; заявл. 19.04.2007; опубл. 25.09.2007, Бюл. № 15, 2007 р.

4. Реєстраційний номер заявки на корисну модель "Спосіб моделювання пародонтиту" u 2010 10071. Дата подачі 16.08.2010.

5. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов // Руководство. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.

Отримано 08.09.10

УДК 616.33 – 002:615.015: 542.943:612.398 (076.5)

©Н.Г. Чорноіван, Г.І. Степанюк, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтіярова, С.В. Павлов
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
Запорізький державний медичний університет

ВПЛИВ ГАСТРОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ НА ОКИСНЮВАЛЬНУ МОДИФІКАЦІЮ БІЛКІВ ПРИ ІНІЦІЮВАННІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В ДОСЛІДАХ IN VITRO

ВПЛИВ ГАСТРОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ НА ОКИСНЮВАЛЬНУ МОДИФІКАЦІЮ БІЛКІВ ПРИ ІНІЦІЮВАННІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ В ДОСЛІДАХ IN VITRO – Досліджено антиоксидантну активність гастропротекторних препаратів завдяки їх впливу на окиснювальну модифікацію білків в умовах моделювання *in vitro* оксидативного стресу в гомогенатах слизової оболонки шлунка щурів. Встановлено, що вказана активність найбільшою мірою притаманна кверцетину, вінборону та тіотриазоліну, які краще за інші препарати пригнічували утворення маркерів окиснювальної деструкції білків у модельних системах. Найнижчу антиоксидантну активність виявлено в омепразолу та фамотидину. Проміжне місце посіли ксантинолу нікотинат, бензофуорокаїн та де-нол.

ВЛИЯНИЕ ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ ПРИ ИНИЦИИРОВАНИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ОПЫТАХ IN VITRO – Исследовано антиоксидантную активность у гастропротекторных препаратов по их влиянию на окислительную модификацию белков в условиях *in vitro* оксидативного стресса в гомогенатах слизистой оболочки желудка крыс. Установлено, что указанная активность в наибольшей мере присуща кверцетину, винборону и тиотриазолину, которые лучше других препаратов угнетали образование маркеров окислительной модификации в модельных системах. Самую низкую антиоксидантную активность выявлено у омепразола и фамотидина. Промежуточное место занимают ксантинолу никотинат, бензофуорокаин и де-нол.

INFLUENCE OF GASTROPROTECTIVE MEDICINE ON THE OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN THE INITIATION OF FREE RADICAL OXIDATION IN EXPERIMENTS IN VITRO – It has been Investigated antioxidant activity of a gastroprotective drugs for their effect on the oxidative modification of proteins *in vitro* in a model of oxidative stress in homogenates of gastric mucosa of rats. It has been Established that this activity is the most characteristic for quercetine, vinborone and thiotiazoline, which better than another drugs inhibits the formation of markers of proteins oxidative modification in model systems. The lowest antioxidant activity has been detected in omeprazole and famotidine. Intermediate place have ksantinoole nicotinate, benzofurokain and de-nol.

Ключові слова: окиснювальна модифікація білків, кверцетин, вінборон, тіотриазолін.

Ключевые слова: окислительная модификация белков, кверцетин, винборон, тиотриазолин.

Key words: oxidative modification of proteins, quercetine, vinborone, thiotiazoline.

ВСТУП Відомо, що в патогенезі більшості захворювань велику роль відіграє не лише активація ПОЛ, але й перекисне окиснення білків, або окиснювальна модифікація білків (ОМБ). Вважається, що у стані окиснювального стресу, атаці активних молекул кисню підпадають, в першу чергу, білки плазматичних мембран, а не ліпіди. Тому окиснювальна деструкція білків є одним із ранніх індикаторів пошкодження тканин, що зумовлює вивчення продуктів ОМБ при різних патологічних станах організму [3, 11].

На думку багатьох дослідників [2, 4], одним із ключових механізмів дії багатьох антиоксидантів є їх спро-

можність гальмувати, в першу чергу, процеси ОМБ. Саме це стало підставою для проведення даного дослідження для з'ясування питання, яким чином різняться сучасні гастропротекторні засоби за їх впливом на ОМБ. Тобто, які лікувальні засоби найбільшою мірою здатні профілактувати виникнення, або послаблювати прояви деструкції білків при ерозивно-виразкових пошкодженнях слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (СО ШКТ).

Для дослідження взято препарати, які сьогодні найчастіше використовують в якості гастропротекторів – омепразол, фамотидин, де-нол, кверцетин, ксантинолу нікотинат, а також нові лікарські засоби (вінборон, тіотриазолін, бензофуорокаїн), яким також притаманна захисна дія на СО ШКТ. Вказані лікарські засоби спроможні пригнічувати процеси ліпопероксидації. Про їх вплив на ОМБ даних в літературі немає.

Мета дослідження: охарактеризувати ступінь антиоксидантного ефекту вказаних гастропротекторів за їх впливом на ОМБ при ініціюванні вільнорадикального окиснення *in vitro*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Окиснювальну модифікацію білків *in vitro* проводили у гомогенаті слизової оболонки шлунка (СОШ) щурів лінії Вістар, за методом, описаним В. Halliwell [14]. Цей метод ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів. При цьому у гомогенаті СОШ визначали рівень (у. о. на 1 г білка) ранніх – альдегідфенілгідразони (АФГ) та пізніх – кетонфенілгідразони (КФГ) маркерів ОМБ [11].

Антиоксидантну активність препаратів (10-6 М), що досліджували, оцінювали за ступенем гальмування ОМБ (у %) в умовах оксидативного стресу *in vitro*. Оксидативний стрес ініціювали у гомогенаті СОШ за допомогою реактиву Фентона.

У досліді використано наступні реагенти: 0,5 М фосфатний буфер; 2,8 % розчин заліза (II) сульфату та 4 % розчин перекису водню (реактив Фентона); 25 % трихлороцтова кислота; 0,9 % розчин натрію хлориду; 2,2 % розчин 2,4-динітрофенілгідразину, приготований на 7 % розчині соляної кислоти; етилацетат; 50 % розчин сечовини.

Цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стюдента. Зміни показників вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Із даних, наведених у таблицях 1 та 2, видно, що активація вільнорадикального окиснення в гомогенатах СОШ щурів *in vitro* викликає посилення ОМБ. Це проявляється в контролі вірогідним зростанням вмісту основних маркерів ОМБ: рівень АФГ збільшився у 4,8 раза, а КФГ – у 8,1 раза відносно інтакту.

Введення у гомогенат СОШ досліджуваних гастропротекторів на тлі ініціювання ОМБ викликало різне

Таблиця 1. Вплив досліджуваних препаратів на вміст альдегідфенілгідразонів (АФГ) при моделюванні окиснювальної модифікації білків *in vitro* ($M \pm m$, $n=5$)

№ серії дослідів	Препарати	Концентрація АФГ (у.о./ г білка)	Динаміка відносно контролю (%)
1	Інтакт	0,20±0,012	-
2	Контроль	0,96±0,027*	+380
3	Кверцетин	0,58±0,006*1,2, 4-10	-39,6
4	Вінборон	0,62±0,007*1,2,6-10	-35,4
5	Тіотриазолін	0,63±0,007*1-5,7-10	-34,4
6	Ксантинолу нікотинат	0,66±0,007*1-5,7-10	-31,2
7	Бензофуракаїн	0,73±0,008*1-6	-24,0
8	Де-нол	0,83±0,010*1-7,9	-13,5
9	Омепразол	0,94±0,014*1-8,10	-2,1
10	Фамотидин	0,85±0,011*1-7,9	-11,4

Примітки: тут і в подальшому 1. * – статистично вірогідний результат при $p \leq 0,05$. 2. Цифри біля зірочки позначають номери серій дослідів, з якими проводили порівняння.

Таблиця 2. Вплив досліджуваних препаратів на вміст кетонфенілгідразонів (КФГ) при моделюванні окиснювальної модифікації білків *in vitro* ($M \pm m$, $n=5$)

№ серії дослідів	Препарати	Концентрація КФГ (у.о./ г білка)	Динаміка відносно контролю (%)
1	Інтакт	0,092±0,002	-
2	Контроль	0,750±0,007*1	+715
3	Кверцетин	0,400±0,007*1,2,4-10	-46,7
4	Вінборон	0,460±0,010*1-3,6-10	-38,7
5	Ксантинолу нікотинат	0,480±0,007*1-3,7-10	-36,0
6	Тіотриазолін	0,470±0,008*1-4,7-10	-37,3
7	Бензофуракаїн	0,660±0,012*1-6,10	-12,0
8	Де-нол	0,680±0,011*1-6	-9,3
9	Фамотидин	0,680±0,011*1-6	-9,3
10	Омепразол	0,700±0,011*1-6	-6,7

за величиною зниження вмісту продуктів ОМБ – альдегідфенілгідразонів та кетонфенілгідразонів відносно до контрольного показника. Це вказує на наявність у досліджуваних лікарських засобів антиоксидантної дії. При цьому препарати суттєво різнились за величиною антиоксидантного ефекту.

За спроможністю гальмувати утворення АФТ – раннього маркера ОМБ, досліджувані лікарські засоби можна розташувати у такій послідовності: кверцетин > вінборон > тіотриазолін > ксантинолу нікотинат > де-нол > фамотидин > омепразол. За ступенем гальмівного впливу препаратів на рівень КФГ – пізнього маркера ОМБ, лідерами були: кверцетин, вінборон та тіотриазолін. Замикають цей ряд, як і у попередньому дослідженні, де-нол, фамотидин та омепразол. Проміжне місце в обох дослідженнях посідають ксантинолу-нікотинат та бензофуракаїн.

Характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що виявлений нами у кверцетині, вінбороні та тіотриазоліні високий ступінь гальмівної дії на утворення основних маркерів ОМБ, корелює з їх достатньо виразною захисною дією на слизову оболонку при виразковій хворобі шлунка та НПЗЗ-гастропатіях як у експериментальних, так і клінічних умовах [1, 9, 12, 13].

Виразна лікувально-профілактична дія кверцетину, вінборону та тіотриазоліну при зазначених патологічних станах, ймовірно, пов'язана з наявністю у них поліфункціональних фармакологічних ефектів (в т.ч і антиоксидантного), які добре співставляються з патогенезом ерозивно- виразкових пошкоджень СО ШКТ.

Спроможність кверцетину, вінборону та тіотриазо-

ліну найбільшою мірою серед досліджуваних препаратів гальмувати ОМБ може бути підставою для використання, в першу чергу, саме цих гастропротекторів у профілактиці та комплексній терапії ерозивно-виразкових пошкоджень СО ШКТ, особливо при НПЗЗ-гастропатіях. Це узгоджується з точкою зору дослідників [1, 7] про доцільність поєднання кверцетину з диклофенаком натрію при лікуванні хворих на остеоартроз, оскільки при цьому разом з виразним послабленням ульцерогенності не стероїдного антифлогістика має місце посилення його протизапальної дії на тлі вказаного біофлавоноїда. Аналогічна картина взаємодії препаратів спостерігалась при поєднанні вінборону з індометацином у хворих на ревматоїдний артрит [10].

Низький рівень антиоксидантної активності омепразолу та фамотидину в даному дослідженні може вказувати на те, що їх гастропротекторний ефект зумовлений, головним чином, антисекреторними властивостями і меншою мірою, антиоксидантною дією. Найбільший за величиною антиоксидантний ефект кверцетину в заданих умовах експерименту цілком узгоджується з точкою зору дослідників [5] про те, що висока антирадикальна активність цього біофлавоноїду зумовлена наявністю у його структурі п'яти гідроксильних радикалів та сполучених подвійних зв'язків, завдяки цьому він переважає в антиоксидантній активності аскорбінолу та сечову кислоти, глутатіону, вітаміну Е та рутину.

Враховуючи те, що гальмівна дія тіотриазоліну на ОМБ в наших дослідженнях співставляється з його високим ступенем антиоксидантного ефекту при ініціюванні ОМБ у гомогенатах тканин головного моз-

ку [6], можна припустити, що механізм захисної дії цього лікарського засобу, як і кверцетину та вінборону на ішемізований мозок [8, 9] певною мірою зумовлений антиоксидантними властивостями цих препаратів.

ВИСНОВКИ Сучасним гастропротекторним засобам притаманний різний за величиною антиоксидантний ефект в умовах моделювання окиснювальної модифікації білків.

Антиоксидантна активність найбільшою мірою притаманна кверцетину, вінборону та тіотриазоліну, які краще за інші препарати гальмують в модельних системах утворення маркерів окиснювальної деструкції білків альдегідфенілгідрозонів та кетонфенілгідрозонів.

Омепразол та фамотидин проявляють найнижчу антиоксидантну активність в заданих умовах експерименту. При цьому ксантинолу нікотинат, бензофуракаїн та де-нол посідають проміжне місце.

Оскільки при оксидативному стресі має місце активація вільнорадикального окиснення субстратів, в подальшому доцільно охарактеризувати антирадикальні властивості досліджуваних препаратів в модельних системах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Загородний М.І. Обґрунтування ефективності комбінованої терапії гастропатій, викликаних диклофенаком натрію у хворих на остеоартроз (експериментально-клінічне дослідження): Автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.02 – внутрішні хвороби / М.І. Загородний. – К., 2003. – 21 с.
2. Косолапов В.А. Антиоксиданти: современное состояние проблемы. Создание на их основе церебропротекторных средств / В.А. Косолапов, А.В. Степанов, А.А. Спасов // Тез. Докл. II съезда Росс. научн. общ. фармакологов. – М., 2003. – Ч. 1 – С. 263.
3. Ласкова И.Л. Окислительный стресс / И.Л. Ласкова, А.И. Конопля, Л.Г. Прокопенко. – Курск: Издание Курского госмедуниверситета, 1998. – 66 с.
4. Мазур И.А. Тиотриазолин – фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Запорожье, Львов, 2005. – 145 с.
5. Макарова М.Н. Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами / М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, И.Г. Зенкевич // Фармация. – 2004. – №2. – С. 30-32.
6. Моргунцова С.А. Влияние похідного тіохіназоліну NC-224, тіотриазоліну, N-N-нітро-L-аргініну на вміст продуктів окислювальної модифікації білка у головному мозку щурів з експериментальним порушенням мозкового кровообігу / С.А. Моргунцова // Актуальні питання біології, екології та хімії: електронне наукове видання / Запорізький національний університет. – 2009. – № 2. – С. 85-90.
7. Свінціцький А.С. Влияние диклофенаку натрия, кверцетину та їх комбінацій на ліпопероксидацію при експериментальному остеоартрозі / А.С. Свінціцький, М.І. Загородний, Н.М. Юрченко // Ліки. – 2003. – № 1-2. – С. 100-103.
8. Слесарчук В.Ю. Антиоксидантна активність препаратів кверцетину реалізує їх церебропротекторну дію / В.Ю. Слесарчук, В.Й. Мамчур // Досягнення біології та медицини. – 2007. – № 2. – С. 55-57.
9. Степанюк Г.І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами (монографія) / Г.І. Степанюк, О.О. Пентюк, Р.П. Піскун // Вінниця: Континент-Прим, 2007. – 243 с.
10. Степанюк Н.Г. Влияние вінборону на перебіг гастропатій, викликаних індометацином у хворих на ревматоїдний артрит / Н.Г. Степанюк, М.А. Станіславчук, С.В. Шевчук // Експериментальна і клінічна медицина – 2001. – № 4. – С. 48-51.
11. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20-26.
12. Характеристика гастропротекторної дії корвітину на моделі аспіринової гастропатії / Н.Г. Степанюк, А.В. Томашевський, А.Г. Степанюк, В.С. Коваль // Експериментальна і клінічна медицина. – 2006. – № 1. – С. 70-73.
13. Шевчук О.К. Ефективність тіотриазоліну порівняно з деякими лікарськими препаратами при експериментальній індометацинової гастропатії / О.К. Шевчук, Г.І. Степанюк // Ліки. – 2002. – № 3-4. – С. 72-75.
14. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridze. – Oxford: Clarendon Press, 1999. – 320 p.

Отримано 25.08.10

УДК 616.341-008.6+616.36/.37-002]-085.246.2/.849.19

©Н.Є. Лісничук, І.Я. Демків, М.І. Куліцька

Центральна науково-дослідна лабораторія

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ПОЄДНАНИХ ПАТОЛОГІЯХ ОРГАНІВ ПАНКРЕАТОГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ ГСГД ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ПОЄДНАНИХ ПАТОЛОГІЯХ ОРГАНІВ ПАНКРЕАТОГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ ГСГД ТА МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ – У роботі наведено дані про корекцію структурно-функціональних змін тонкої кишки при поєднаних патологіях органів панкреатогепатобіліарної зони із застосуванням вуглецевого сорбенту IV покоління ГСГД та низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання.

КОРЕКЦИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ СОЧЕТАННЫХ ПАТОЛОГИЯХ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ГСГД И МАГНИТОЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ – В работе приведены данные о коррекции структурно-функциональных изменений тонкой кишки при сочетанных патологиях органов панкреатогепатобилиарной зоны с применением углеродного сорбента IV поколения ГСГД и низкоэнергетического магнитолазерного излучения.

THE CORRECTION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF SMALL INTESTINE IN CONDITION OF COMBINED PATHOLOGIES OF LIVER AND PANCREAS BY ENTEROSORBENT HSGD AND LAWPOWERED LASER – The article represents the results of structural and functional changes in small intestine correction in condition of combined pathologies of liver and pancreas by carbon sorbent of IV generation HSGD and lawpowered laser.

Ключові слова: тонка кишка, токсичний гепатит, криогенний панкреатит, сорбція, магнітолазерне світло.

Ключевые слова: тонкая кишка, токсический гепатит, криогенный панкреатит, сорбция, магнитолазерное излучение.

Key words: small intestine, toxic hepatitis, cryogenic pancreatitis, sorbition, laser.

ВСТУП За даними ВООЗ, хвороби органів травлення є одними з найбільш розповсюджених у світі. Прогнозується зростання захворюваності гастроентерологічною патологією, оскільки вона залежить не тільки від розвитку медицини, але й, в основному, від соціальних умов життя населення і патогенних факторів, які призводять до запуску стресових, імунноалергічних та метаболічних механізмів. Хронічні запальні захворювання органів панкреатогепатодуоденальної зони належать до найпоширенішої патології. Від них страждає кожен 4-й житель нашої планети, що робить їх важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої ще до кінця не усвідомлена не тільки в державних, але й в медичних колах [1, 2, 3].

Ембріональний розвиток та анатомо-фізіологічна єдність тонкої кишки та органів панкреатогепатобіліарної зони зумовлюють обов'язкове її втягнення в патологічний процес при ураженні кожного з органів цієї зони. Морфофункціональні зміни органів травної системи, а також особливості їх кровопостачання в умовах їх поєднаних патологій, є до кінця не з'ясованими [4, 5, 6, 7].

Застосуванню лазерів для лікування хворих з ураженням тонкої кишки присвячені лише поодинокі публікації, у яких далеко не повністю розкрита дія цього чинника на структуру та функцію вказаного органа. Не розробленими є методи ефективного застосування магнітолазерного світла для корекції патологічних змін органів шлунково-кишкового тракту.

У доступній аналізі науковій літературі відсутні також роботи, присвячені особливостям структурної перебудови тонкої кишки при поєднаних патологіях органів панкреатогепатобіліарної зони та можливості корекції виявлених змін за допомогою магнітолазерного випромінювання в поєднанні із застосування сорбційних засобів. Вищезазначене ставить перед дослідниками завдання комплексно дослідити можливість та ефективність застосування даних коригуючих чинників для корекції структурних змін органів травної системи та їх судинного русла.

Аналогічні дослідження у запропонованому об'ємі в Україні не проводились.

З огляду на вищенаведене, метою даного експериментального дослідження стало всестороннє вивчення структурно-функціональних змін в тонкій кишці білих щурів в умовах змодельованого ураження органів панкреатогепатобіліарної зони та їх корекція з допомогою вуглецевого сорбенту IV покоління ГСГД та низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання інфрачервоного діапазону.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В експериментах на білих нелінійних щурах-самцях вивчали структурно-функціональні зміни в тонкій кишці при експериментально змодельованих криогенному панкреатиті та токсичному гепатиті, а також вплив сорбційної терапії та магнітолазерного випромінювання на перебіг змодельованих патологій.

Для корекції виявлених патологічних змін тонкої кишки використано одноканальний лазерний генератор "МІТ-1" серії "Ліка" (виробник – фірма "Фотоніка Плюс"). Апарат працює в постійному інфрачервоному спектрі (довжина хвилі – 635 нм, потужність – 150 мВт). Особливістю цього приладу є те, що його магнітні індуктори поєднані з лазерним випромінювачем в одному терміналі. Експериментальним тваринам з інтервалом в 24 год проводили 5 сеансів опромінення тривалістю 2 хв (енергія випромінювання – 1,33 кДж).

Вуглецевий сорбент IV покоління ГСГД, розробленого в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України під керівництвом проф. В.Г. Ніколаєва. Добова доза сорбенту – 1 мл (що відповідає чистій масі вуглецевого сорбенту ГСГД 0,2 г) на 100 г маси тіла тварини [8]. Доза препарату була обґрунтована відповідно до Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів [9].

Всі експерименти на тваринах проводили згідно з "Науково-практичними рекомендаціями із утримання лабораторних тварин та роботи з ними" [10]. Для гістологічних досліджень забирали тонку кишку, шматочки якої після відповідної гістологічної обробки [11] вивчали методом світлооптичної мікроскопії. Проведено морфометричний аналіз змін структурних компонентів стінки тонкої кишки піддослідних тварин за умов поєднаних патологій органів панкреатогепатобіліарної зони, а саме: товщину слизової оболонки тонкої кишки, її підслизової основи, товщину серозної та м'язової оболонок, висоту і товщину ворсинок, глибину і ширину крипт, висоту стовпчастих епітеліоцитів із облямівою, товщину власної та м'язової пластинки слизової оболонки, розраховували співвідношення кількості ворсинок і крипт [16]. Для морфометричного аналізу гістологічних препаратів використана програма Inter Video Win DVR UTHSCSA Image Tool з застосуванням відеокамери Vision Color CCD.

Досліджено фактори імунологічної реактивності (Ilg A, M, G, фагоцитарна активність лейкоцитів, концентрація циркулюючих імунних комплексів) [12, 13], вираженість прооксидних реакцій (малоновий діальдегід, дієнові та трієнові кон'югати) [14] і активність функціонування антиоксидантного захисту (СОД, каталаза, церулоплазмін, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза) [15, 17, 18, 19, 20], а також біохімічні зміни (активність трансаміназ, концентрації загального білка, холестерину, білірубину, амілази згідно з загальноприйнятими методиками) організму експериментальних тварин при змодельованих ураженнях підшлункової залози і печінки та рівень ендогенної інтоксикації (вміст молекул середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації) [16].

Кількісні показники обробляли статистично з використанням програми Excel Microsoft.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що експериментально змодельовані патології органів панкреатогепатобіліарної зони (підшлункової залози, печінки) у білих щурів супроводжується вираженим ураженням структурних компонентів стінки тонкої кишки. Перш за все звертають на себе увагу виражені судинні розлади: у власній пластинці, підслизовій основі і сполучнотканинних прошарках м'язової оболонки спостерігали дилатацію судин гемомікроциркуляторного русла та стази формених елементів у розширених просвітах. У периваскулярних просторах виявлені чисельні лімфоцити та плазмоцити, частково нейтрофіли і макрофаги. Серед епітеліальних клітин спостерігаються келихоподібні, апікальна частина цитоплазми яких заповнена крупними секреторними гранулами. Їх осміофільні ядра пікнотично змінені і розташовуються в базальному полюсі. У підслизовій основі в складі кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз переважають glanduloцити з значним вмістом секрету, що відповідає фазі його нагромадження. Пухка сполучна тканина власної пластинки має ознаки набряку та деструкції фібрилярних компонентів. При дослідженні епітеліальної пластинки ворсинок встановлено зростання пошкодження більшості епітеліоцитів. Це проявляється значною фрагментацією і відшаруванням мікрворсинок, зменшенням їх розмірів.

Мікроскопічні та морфометричні дані про стан епітеліоцитів ворсинок слизової оболонки тонкої кишки свідчать про початок порушення процесу пристінкового травлення і всмоктування. Це підтверджується станом залозистих компонентів органа: зростанням кількості келихоподібних клітин, збільшенням кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз.

Спостерігаються суттєві порушення функціонування клітинної та гуморальної ланок імунного захисту, істотне посилення процесів вільнорадикального окиснення, дисбаланс факторів ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту, що призводить до нагромадження ендогенних токсичних продуктів.

Одним із основних передбачуваних патогенетичних механізмів пошкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки при її запальних ураженнях є утворення ІК. При відкладанні таких ІК в слизовій або підслизовій оболонках кишки активується система комплементу, що індукує комплементзалежну цитотоксичність лімфоцитів. Нами виявлено суттєве зростання рівня ЦІК у експериментальних тварин з токсичним гепатитом як у сироватці крові, так і в стромі досліджуваного органа. Виявлено також відкладання ІК в стінці судин гемомікроциркуляторного русла. Описане свідчить, що внаслідок відкладання ІК, а також Іg M та Іg G в судинах мікроциркуляторного русла погіршується кровопостачання досліджуваного органа, що робить можливим виникнення у ньому ішемічних розладів та некробіотичних явищ.

Ендогенна інтоксикація (рівень якої зріс на 70 %) є неспецифічним синдромом, характерним для багатьох захворювань, що супроводжуються посиленням вільнорадикальних процесів. Підвищене накопичення токсичних метаболітів ПОЛ призводить до розвитку токсемії – виходу токсинів в кров з локального осередку, що викликає генералізацію патологічного процесу та його поширення за межі первинно ураженого органа, яким за змодельованих патологічних умов є підшлункова залоза або печінка.

Все вищезазначене можна розглядати як імовірний патогенетичний механізм структурних уражень тонкої кишки за умов досліджуваних патологій органів панкреатогепатобіліарної зони.

Експериментально доведено доцільність застосування сорбційної та магнітолазерної терапії для корекції виявлених структурно-функціональних порушень. Розроблено ефективні дози гранульованого вуглецевого сорбенту ІV покоління ГСГД та адекватні дози коригуючого магнітолазерного впливу на організм експериментальних тварин за даних патологічних умов.

ВИСНОВКИ Комбіноване застосування сорбенту ІV покоління ГСГД та низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання інфрачервоного діапазону знижувало ступінь структурних уражень стінки дванадцятипалої кишки, що проявлялося зменшенням судинних розладів та набряку сполучної тканини, зниженням вираженості лімфоцитарної інфільтрації, активацією ендотелію гемокапілярів, посиленням проліферативної активності епітелію крипт (підвищення мітотичного індексу камбіальних клітин дна крипт

як єдиного джерела регенерації слизової оболонки), відновленням процесів пристінкового і порожнинного травлення, а також фазного характеру секреції glanduloцитів дуоденальних залоз.

Використання цих коригуючих засобів сприяє суттєвому зниженню процесів прооксидації та відновленню функціональної активності ферментативних та неферментативних ланок антиоксидного захисту, позитивно впливає на стан клітинної та гуморальної ланок імунітету і відновлення фагоцитарної активності лейкоцитів, позитивно впливає на стан імунної реактивності та антиоксидного захисту організму дослідних тварин, суттєво покращує біохімічні параметри крові та активно пригнічує прооксидні процеси.

Перспективи подальших досліджень Отримані результати є морфологічним підґрунтям для розробки нових високоінформативних методів діагностики уражень тонкої кишки за умов супутніх патологій органів панкреатогепатобіліарної зони, що дає можливість істотно підвищити рівень діагностики на ранніх етапах хвороби.

Подальша розробка патогенетично обґрунтованих комплексних методів профілактики і терапії уражень органів шлунково-кишкового тракту дозволить скоротити терміни перебування хворих в стаціонарі, зменшити витрати щодо оплати тимчасової непрацездатності та суттєво покращити віддалені результати як консервативного, так і хірургічного лікування.

На підставі комплексного експериментального дослідження колектив ЦНДЛ пропонує нововведення для внесення в Реєстр медико-біологічних і науково-технічних нововведень та використання їх у практиці:

ІНФОРМАЦІЯ

про медико-біологічне нововведення

1. **Назва нововведення.** Застосування комплексу сорбційної та магнітолазерної терапії у відновному лікуванні хворих з проявами реактивного ентериту, поєданого з патологіями органів панкреатогепатобіліарної зони.

2. **Мета, яку буде досягнуто при використанні нововведення.** Покращення ефективності лікування хворих із проявами реактивного ентериту, поєданого з патологіями органів панкреатогепатобіліарної зони, які проходять курс відновного лікування; зменшення кількості та тривалості загострень, покращання санації слизової оболонки гастродуоденальної зони, ліквідація імунного запалення та стабілізація прооксидантних процесів.

3. **Опис суті нововведення.** Хворим із проявами реактивного ентериту в процесі відновного лікування застосовували гранульований вуглецевий сорбент ГСГД перорально в добовій дозі 0,5 г на 1 кг маси тіла. Тривалість застосування – 30 днів. У комплекс лікування включають також курс нашкірної лазерної терапії. Поля дії – точки акупунктури шлунка та тонкої кишки: довжина хвилі – 0,635 мкм, імпульсна потужність – 150 мВт, частота імпульсів – 10 Гц, пряма

дія на 1 поле 2 хв, курс лікування – 7 процедур через добу. Сорбційна терапія та магнітолазерне випромінювання в інфрачервоному діапазоні здійснюють позитивний вплив на основні ланки патогенезу реактивного ентериту, що поліпшує клінічний перебіг захворювання, ступінь вираженості структурних змін компонентів стінки тонкої кишки. При цьому магнітолазерне світло сприяє активізації мікроциркуляції в ділянці впливу та оптимізації перебігу імунних і біохімічних реакцій, застосування сорбуючого чинника знижує синдром ендогенної інтоксикації, магнітне поле в поєднанні з оптичним потоком володіє яскраво вираженим протибольовим та протинабряковим ефектом.

4. **Перелік необхідного обладнання.** Одноканальний магнітолазерний генератор МІТ-1 серії “Ліка”, гранульований вуглецевий сорбент ГСГД, напівавтоматичний біохімічний аналізатор “Humalyzer 2000”.

5. **Показання до застосування.** Наявність проявів реактивного ентериту, поєданого з патологіями органів панкреатогепатобіліарної зони.

6. **Протипоказання до застосування.** Індивідуальна непереносимість компонентів сорбційного засобу, підвищена чутливість до магнітолазерного випромінювання.

7. **Очікуваний ефект.** Позитивні зміни загальної неспецифічної імунної реактивності та зменшення ступеня вираженості місцевих імунних реакцій в тонкій кишці; зменшення ступеня вираженості синдрому ендогенної інтоксикації; стабілізація процесів вільнорадикального окиснення, відновлення функціонування ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи, відновлення структури і функції компонентів слизової оболонки тонкої кишки.

8. **Перелік можливих ускладнень або помилок при використанні нововведення.** Відсутні.

9. **Форми інформаційно-методичного забезпечення використання нововведення в практиці:** публікації в наукових журналах.

10. **Назва науково-дослідної роботи:** “Корекція структурно-функціональних змін тонкої кишки при поєднаних патологіях органів панкреатогепатобіліарної зони із застосуванням біоспецифічних селективних імуносорбентів та магнітолазерного випромінювання (експериментальне випромінювання)”, термін виконання – 2007-2009 рр., № держреєстрації 0107U004467.

11. **Стан охорони інтелектуальної власності компонентів, які входять до складу нововведення:** немає.

12. **Установа (організація)-розробник, її адреса та реквізити.** Центральна науково-дослідна лабораторія ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”; майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.

13. **Прізвище, ім'я та по-батькові авторів-розробників цього нововведення, їх телефони.** Старший науковий співробітник, доцент Лісничук Наталія Євгенівна, тел./факс +38 0352 245002; науковий співробітник Демків Ірина Ярославівна, тел./факс +38 0352 245002; молодший науковий співробітник Куліцька Марія Іванівна, тел./факс +38 0352 245002, до-

цент Зоря Алла Валентинівна, тел./факс +38 0352 245002.

14. **Яка вчена рада рекомендує нововведення для використання у практиці.** Вчена Рада ТДМУ, протокол № 6 від 27 жовтня 2009 р.

15. **Можливі додаткові послуги розробників для оволодіння нововведенням:** консультації з приводу застосування методики лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пасиешвили Л.М. Роль иммунных нарушений в формировании хронических воспалительных заболеваний кишечника /Л.М. Пасиешвили, Е.В. Супрун // Врач. практика. – 2001. – № 3. – С. 37-39.
2. Кімакович В.Й. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології /В.Й. Кімакович, В.В. Чоп'як, О.В. Бродик. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 110 с.
3. Лісничук Н.Є. Динаміка місцевих імунних реакцій клубової кишки білих щурів з експериментальним панкреатитом / Н.Є. Лісничук // Вісник проблем біол. та мед. – 2006. – Вип. 2. – С. 120-122.
4. Лісничук Н.Є. Структурні зміни дванадцятипалої кишки за умов гострого експериментального панкреатиту / Н.Є. Лісничук, О.Я. Штурма // Вісник морфології. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 175-177.
5. Лісничук Н.Є. Субмікроскопічні зміни компонентів стінки дванадцятипалої кишки при експериментальному панкреатиті / Н.Є. Лісничук, К.С. Волков // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2005. – № 5. – С. 84-86.
6. Лісничук Н.Є. Морфометричний аналіз структурної перебудови стінки клубової кишки за умов токсичного ураження печінки в експерименті / Н.Є. Лісничук // Вісник проблем біології та медицини. – 2005. – № 3. – С. 85-87.
7. Штурма О.Я. Динаміка структурних змін дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту / О.Я. Штурма, Н.Є. Лісничук, К.С. Волков // Вісник морфології. – № 1, Т. 13. – С. 66-70.
8. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее / В.Г. Николаев, С.В. Михаловский, В.В. Николаева и др. // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – Вип.4 – С. 7-16.
9. Стефанов О.В. Доклінічні вивчення лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанова.– К., 2001.– 576 с.
10. Кожем'якін Ю.М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін. – К., 2002. – 156 с.
11. Меркулов Г.А. Общие методы окрашивания срезов // Курс патологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – С. 156-172.
12. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические методы исследований в клинике /Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978. – 159 с.
13. Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.М. Алферов // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495.
14. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований / Под. ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Из-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
15. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
16. Тогайбаев А.А. Метод определения эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.
17. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
18. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – М.: Минск, 1982. – 311 с.
19. Круглікова Г.О. Методи визначення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази / Г.О. Круглікова, У.М. Штурман // Укр. біохім. журн. – 1976. – Т. 68, № 2. – С. 223-228.
20. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch of Bioch. and Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.

Отримано 01.04.10

Удк 616.542.943:612.398

©С.О. Ястремська, В.Г. Ніколаєв¹, І.М. Кліщ, В.В. Ніколаєва², О.М. Олещук, М.І. Куліцька, Л.Л. ГоловкаТернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України¹
Державний фармакологічний центр МОЗ України²**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЕНТЕРОСГЕЛЬ” У ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ – ПАСТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ТВАРИН ІЗ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ**

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ “ЕНТЕРОСГЕЛЬ” У ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ – ПАСТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ТВАРИН ІЗ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ – Проведено вивчення активності ентеросорбенту “Ентеросгель” у лікарській формі – паста для перорального застосування при експериментальній пептичній виразці. Препарат проявляє помітну антиоксидантну дію, що виражається у зниженні в сироватці крові показників перекисного окиснення ліпідів і частковому попередженні падіння активності ключової ланки антиоксидантного захисту, що проявляється нормалізацією відновленого глутатіону.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА “ЭНТЕРОСГЕЛЬ” ВО ВРАЧЕБНОЙ ФОРМЕ – ПАСТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ – Проведено изучение активности энтеросорбента “Энтеросгель” в лекарственной форме – паста для перорального применения при экспериментальной пептической язве. Препарат оказывает существенное антиоксидантное действие, выражающееся в снижении в сыворотке крови показателей перекисного окисления липидов и частичном предупреждении падения активности ключевого звена антиоксидантной защиты, что проявляется нормализацией восстановленного глутатиона.

ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF THE MEDICINE ENTEROSGEL UTILIZATION IN FORM – PASTE OF THE ORAL USAGE IN ANIMALS WITH PEPTIC ULCER – The activity of enteric sorbent “Enterosgel” in a medical form - paste for oral application in experimental peptic ulcer the have been studied. The drug shows a significant antioxidant effect, resulting in the reduction of serum indicators of lipid peroxidation and preventing of decreasing of antioxidant protection, which is shown in normalization of reduced glutathione.

Ключові слова: пептична виразка, ентеросорбція, ентеросгель.

Ключевые слова: пептическая язва, энтеросорбция, энтеросгель.

Key words: peptic ulcer, enteric sorbent, enterosgel.

ВСТУП За статистичними даними, на виразкову хворобу (пептичну виразку) шлунка та дванадцятипалої кишки хворіє близько 10 % дорослого населення, приблизно в половини з них протягом 5 років виникають загострення [9, 17, 28]. Прогнози гастроентерологів вказують на збільшення очікуваної кількості захворювань шлунково-кишкового тракту, особливо таких, що пов'язані зі стресовими, дискінетичними, імуноалергічними та метаболічними факторами. В першу чергу це стосується виразкової хвороби шлунка. Постійні стресові ситуації, нерегулярне харчування, неврози, неможливість проведення диспансеризації та профілактичних заходів, і, головне, хелікобактерна інфекція призводять до збільшення кількості ускладнень та рецидивів захворювання [13, 17, 26].

Виразкова хвороба – це хронічне рецидивне захворювання шлунка або дванадцятипалої кишки, головною клінічною та морфологічною ознакою якого є виразковий дефект слизової оболонки. Виразка схильна

до прогресування, має поліциклічний перебіг та характеризується сезонними загостреннями [17, 18, 21].

Є дані про виникнення гострих або хронічних виразок на фоні медикаментозної терапії. Так, прийом лікарських засобів, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних засобів призводить до виникнення ерозій та поверхневих виразок [3, 10, 17, 19, 24, 37, 39 - 41].

Патогенез виразкової хвороби досить складний, уявлення про нього постійно змінюються. Однак ключовою ланкою процесу залишається порушення рівноваги між агресивністю кислотно-пептичного фактора та резистентністю гастродуоденальних тканин, в результаті чого розвивається запальний процес.

На сьогодні доведено, що однією з причин розвитку хронічних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки є хелікобактерна інфекція. Мікроби *H. pylori* пристосувалися до умов кислого середовища шлунка. Комфортно почувуючись, вони прикріплюються до клітин слизової оболонки шлунка та викликають запалення і поступово руйнують її. Ослаблення захисних сил організму сприяє тому, що хелікобактер активізує свою руйнівну діяльність. Установлено, що при виникненні та рецидивуванні виразок дванадцятипалої кишки більш ніж у 95 % випадків та виразок шлунка – близько 70 %, вирішальну роль має *H. pylori*, в першу чергу його вірулентні штами *CagA* і *VacA*, а також ступінь бактеріальної колонізації [17]. При цьому на пошкодженій ділянці слизової накопичуються агресивні лейкоцити, гістамін та інші медіатори запалення, виникає спазм судин, що призводить до розвитку гіпоксії. Також зростає концентрація продуктів перекисного окиснення ліпідів, які сприяють пошкодженню клітинних мембран. Одночасно формується системна імунна реакція, яка характеризується виробленням антитіл імунокомпетентними клітинами різного типу в ураженій ділянці слизової шлунка [20, 22, 38]. Лейкоцити (поліморфоядерні нейтрофіли), направляючись до вогнища ураження слизової оболонки, викликають запальну реакцію, що проявляється набряком, гіперемією, порушенням трофіки, а надалі і дегенеративними змінами епітелію слизової оболонки з утворенням ерозій, і, в кінцевому результаті, виразки [27-29, 31, 34, 47].

Відсутність значимої тенденції до зниження захворюваності на пептичну виразку, часто рецидивний перебіг, тяжкість ускладнень, а також високий відсоток непрацездатності хворих змушують дослідників продовжувати вивчати етіологічні та патогенетичні аспекти виразкової хвороби (ВХ), розробляти нові та вдосконалювати відомі методи лікування пацієнтів.

Основною стратегією лікування ВХ є проведення антихелікобактерної терапії (АХТ) в комплексі зі знижен-

ням кислотності шлункового соку, що дозволяє у більшості випадків повністю вилікувати хворобу, однак абсолютно не виключає ймовірність рецидиву на основі хелікобактерної інфекції. Відповідно до міжнародних консенсусів, основним методом антихелікобактерної терапії є семиденна потрійна терапія, яка включає засоби, що знижують кислотність шлункового соку – інгібітори протонної помпи (ІПП) та антихелікобактерні препарати [23, 25, 30, 32, 35, 44-46]. Ефективність потрійної терапії у різних країнах складає 80-93 % залежно від вибору препаратів, тривалості АХТ, резистентності до антибіотиків, індивідуальної чутливості пацієнтів до ІПП, наявності побічних ефектів терапії. Жодне клінічне дослідження досі ще не продемонструвало 100 % ефективності АХТ, а частота розвитку побічних реакцій залишається досить високою (40-50 %).

Саме тому пошук нових методів та засобів лікування пептичних виразок, котрі в поєднанні з антихелікобактерною активністю мали б невисоку частоту розвитку побічних реакцій, продовжується [33, 36, 42 - 45].

Враховуючи те, що серед ускладнень при призначенні антихелікобактерних препаратів важливе місце займають гепатотоксичні ефекти та діарейний синдром, додаткове призначення засобів детоксикації, і особливо ентеросорбентів є перспективним напрямком підвищення ефективності терапії та зниження частоти розвитку побічних ефектів.

Ентеросорбенти здатні поглинати ендо- і екзотоксини та фіксувати на своїй поверхні хвороботворні бактерії і віруси, виключаючи їх, таким чином, з патологічного процесу. Крім того, сорбенти зв'язують агресивні компоненти кишкового вмісту гідролітичні ферменти, феноли, меркаптани, вільні жирні кислоти тощо. Застосування ентеросорбції знижує імуносупресивний ефект ендотоксинів та інших токсичних субстанцій, що, в свою чергу, створює умови для купування інфекційного процесу. Останніми роками навіть з'явилися роботи, котрі обґрунтовують в деяких випадках доцільність відмови від застосування антибактеріальних засобів при лікуванні гострих кишкових інфекцій та необхідність посилення патогенетичної терапії з ціллю мінімізації несприятливого впливу на організм хворого [13].

Ентеросорбент "Ентеросгель" демонструє вибірково поглинальну активність по відношенню до токсичних метаболітів з високою молекулярною масою, в тому числі і до мікробних токсинів. Багаторічний клінічний досвід свідчить про високу ефективність цього препарату в комплексній терапії багатьох запальних захворювань ШКТ. Доведено також, що адсорбція токсичних сполук препаратом "Ентеросгель" сприяє нормалізації функції внутрішніх органів та імунної системи, що значно покращує результати лікування. Дані властивості ентеросорбенту "Ентеросгель" дозволяють використовувати його в складі комплексного лікування пептичних виразок, пов'язаних із хелікобактерною інфекцією [1-3, 5, 7, 12, 14-15].

Метою роботи стало вивчення стану слизової оболонки шлунка та клініко-біохімічні показники на експериментальній моделі пептичної виразки під впливом препарату "Ентеросгель" у лікарській формі – паста для перорального застосування.

МЕТОДИ І МАТЕРІАЛИ Вивчення противиразкової активності ентеросорбенту "Ентеросгель" прово-

дили на моделі преднізолонової виразки шлунка у щурів в модифікації І.А. Зупанця і співавт. [11].

Запропоновану модель вибрано, враховуючи високу її відтворюваність та подібність за гістоморфологічними характеристиками до пептичної виразки у людини [4, 8].

Відомо, що глюкокортикостероїди впливають на біосинтез простагландинів, котрі в свою чергу здатні перетворюватись у циклічні ендопероксидами з одночасним утворенням вільних радикалів, що є одним із найважливіших факторів у формуванні запальної реакції та пошкодженні клітинних мембран. У нашій роботі антиоксидантну активність препарату "Ентеросгель" оцінювали шляхом визначення в сироватці крові тварин показників перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югат (ДК), а також відновленого глутатіону (ВГ) [16].

Дослідження проводили на 30 безпородних щурах (V груп по 6 тварин) з масою тіла 200-250 г.

Тварин протягом 12 год витримували в голоді з вільним доступом до води, а потім внутрішньошлунково вводили преднізолон з розрахунку 20 мг/кг і вісімдесятивідсотковий етиловий спирт в дозі 0,6 мл/100 г маси тіла тварини [17].

Час, необхідний для утворення виразки, складає близько 24 год, що дозволяє оцінити в динаміці як профілактичний, так і лікувальний вплив препаратів, які вивчаються.

Тварин поділили на V груп. I групу склали інтактні тварини (контроль), II – щури, яким моделювали гостру пептичну виразку шлунка без будь-якого лікування. Тваринам III групи перед моделюванням виразки протягом 5-ти днів вводили в шлунок із допомогою зонда препарат "Ентеросгель" у дозі 650 мг/кг; в IV групі ентеросорбент вводили протягом 5-ти днів після індукції експериментальної виразки. V група тварин отримувала препарат протягом 5-ти днів до і 5 днів після індукції.

В останній день експерименту тварин декапітували і підраховували кількість виразок, відсоток тварин із виразками та виразковий індекс (ВІ) за формулою:

$$VI = (СЧТ)/100, \text{ де}$$

С – кількість виразок або ерозій;

Т – кількість тварин із виразками.

Результати досліджень надавали статистичній обробці. Середні величини оцінювали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як видно з даних таблиці 1, препарат "Ентеросгель" у всіх варіантах його застосування демонструє виражений противиразковий ефект. Варто відзначити, що профілактичне та постіндукційне введення препарату (групи III і IV, відповідно) дає приблизно однаковий терапевтичний ефект, в той час як застосування його до і після індукування преднізолонових виразок (група V) демонструє найкращий противиразковий ефект.

З таблиці 2 видно, що патологічний процес у слизовій оболонці шлунка супроводжувався значним збільшенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про зниження антиоксидантної активності та порушення цілісності мембран гепатоцитів. Так, в уражених тварин рівень ДК в сироватці крові підвищився внаслідок інтоксикації у 1,8 раза порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 1. Противиразкова активність препарату "Ентеросгель" на моделі преднізолонової виразки у щурів

Умови досліджу	Кількість тварин в групі	Стан слизової шлунка		
		С, кількість виразок	% тварин із виразками	ВІ, виразковий індекс
I група	6	–	–	–
II група	6	11,2±3,5	100,0	0,67
III група	6	8,5±2,8*	61,7	0,32
IV група	6	7,9±3,8*	55,7	0,27
V група	6	5,5±3,6*	48,7	0,16

Примітка. * – P>0,05 відносно контролю.

Варто також відзначити, що введення преднізолону викликало підвищення вмісту в плазмі крові МДА меншою мірою, ніж ДК. Можливо, це пов'язано з тим, що МДА здатен швидко метаболізуватись, перетворюючись в малонову кислоту і далі – в кінцеві продукти окиснення (CO₂ і H₂O), а також, реагуючи з ε-аміногрупами лізину білків із утворенням шифових основ.

Відомо, що при активації перекисного окиснення ліпідів інтенсивно використовують ВГ, котрий необхідний для знешкодження токсичних продуктів цієї реакції [6].

Ми встановили, що вміст ВГ в сироватці крові тварин із пептичною виразкою достовірно знижувався і складав 35,4 % від його рівня у інтактних тварин.

Профілактичне введення препарату "Ентеросгель" (III група тварин) справляє нормалізуючий вплив на рівень продуктів ПОЛ, причому в сироватці крові цієї групи щурів практично не змінюється вміст відновленого глутатіону.

У IV і V групах тварин ми спостерігали достовірно зниження вмісту продуктів ПОЛ (МДА і ДК) порівняно з тваринами, яким моделювали експериментальну виразку, а також виражене посилення функціональ-

ної активності антиоксидантної системи, на що вказує достовірне підвищення майже в 1,5 раза вмісту ВГ у тварин IV групи, які отримували ентеросорбент 5 днів і майже в 2,5 раза – у V групі, яка отримувала препарат протягом 10-ти днів. Однак в жодному випадку показники до норми не повертались.

Аналіз стану ПОЛ і антиоксидантної системи в сироватці крові тварин свідчить про лікувальний антиоксидантний ефект препарату "Ентеросгель".

Клінічна картина крові (табл. 3) свідчить, що експериментальна виразка, індукована преднізолоном, характеризується суттєвими змінами гематологічних показників під час активного запального процесу. Зростання кількості лейкоцитів та співвідношення їх форм у лейкоцитарній формулі в контрольній групі (II) порівняно з інтактними (група I) тваринами підтверджує наявність активного запального процесу. В той же час показники крові у тварин, лікованих ентеросорбентом, в цілому більш близькі до відповідних показників в інтактній групі тварин. Це слугує додатковим підтвердженням протизапального лікувального ефекту препарату.

Таблиця 2. Динаміка показників вмісту продуктів ПОЛ та ВГ у сироватці крові щурів в умовах експерименту (M±m; n=6)

Параметри	Групи тварин				
	I група (контроль)	II (патологія)	III	IV	V
МДА, мкмоль/л	0,72±0,08	0,89±0,03	0,82±0,01**	0,78±0,08	0,76±0,02**
ДК, мкмоль/л	0,049±0,009	0,090±0,005*	0,074±0,001**	0,068±0,005**	0,059±0,003**
ВГ, ум. од.	42,67±12,7	15,10±3,3*	19,48±1,2**	22,6±0,9**	37,8±5,5**

Примітки: * – достовірно відносно інтактного контролю (група I); ** – достовірно відносно нелікованої патології (група II).

Таблиця 3. Гематологічні показники крові щурів в умовах експерименту (M±m; n=6)

Показники	Групи тварин				
	I (інтактні)	II	III	IV	V
Гемоглобін, г/л	143,3±9,4	95,6±2,10*	97,4±5,67	139,5±10,5**	140,1±8,4**
Еритроцити, 10 ¹² /л	6,2±0,5	5,68±0,09	5,77±0,12	5,8±0,8	6,0±0,1**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	9,5±2,1	22,1±2,33*	17,8±1,6	11,8±2,8**	10,4±3,5**
Нейтрофіли	23,4±5,2	18,6±3,5	-	19,5±3,5	20,5±4,8
Моноцити	2,3±0,5	3,40±1,08	2,33±0,71	1,0±0,2**	2,0±0,2
Еозинофіли	2,3±0,7	2,2±0,12	1,8±0,09**	1,8±0,51	2,1±0,49
Лімфоцити	72,3±1,3	76,4±0,1*	78,6±1,81	77,7±0,5**	74,2±1,9

Примітки: * – достовірно відносно інтактного контролю (група 1); ** – достовірно відносно нелікованої патології (група 2).

ВИСНОВКИ 1. Ентеросгель в дозі 650 мг/кг на моделі пептичної виразки шлунка, викликаній введенням преднізолону та етилового спирту, знижує кількість виразок у 2,1 раза та виразковий індекс в 4,2 раза при застосуванні його як до, так і після індукції виразки.

2. Застосування препарату "Ентеросгель" для ліку-

вання експериментальної преднізолонової виразки у щурів має помітну антиоксидантну дію, що виражається у зниженні в сироватці крові показників перекисного окиснення ліпідів і частковому попередженні падіння активності ключової ланки антиоксидантного захисту, що проявляється нормалізацією відновленого глутатіону.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беляков Н.А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система. //Эфферентная терапия. – 1998. – Т. 4, № 2. – 187 с.
2. Беляков Н.А., Соломенников А.В. Энтеросорбция – механизм лечебного действия// Эфферентная терапия. – 1997. – Т. 3, № 2. – 165 с.
3. Боброва В.И., Белоусова О.Ю. Хеликоцин у комплексній терапії пілоричного хелікобактерозу у дітей // Клінічна Фармація. – 1999. – Т.3, №1. – С. 54-56.
4. Бульон В.В. Фармакологический анализ участия серотонина в центральных механизмах развития нейрогенного повреждения желудка у крыс //Фармакология и токсикология. – 1988. – Т.51, №1. – С. 34-37.
5. Венгеровский А.И. Терапевтическая эффективность энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите// Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – 172 с.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М., – 1972. – 252 с.
7. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – СПб.: Эскулап, 1999.
8. Высоцкая Р.А., Логинов А.С. и др. Роль простагландинов слизистой оболочки желудка в развитии язвенных поражений при циррозе печени. // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1991. – Т.112, №12. – С. 588-590.
9. Галенко З.Н. Распространенность социально наиболее значимых болезней органов пищеварения среди населения Украины // Гастроэнтерология. – 1992. – Вып. 24. – С. 3-6.
10. Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь (современные аспекты диагностики и лечения). – К.: Здоров'я, 1996. – 333 с.
11. Зупанец И.А. Отчет по НИР (заключительный) "Изучение специфической активности противоязвенного препарата Примамета" и специфической антианемической активности таблеток "Феррокаль". – науч. рук. Л.В. Яковлева, № гос. регистра. 01880011098, Харьков, 1990. – 82 с.
12. Костюченко А.Л. Активная детоксикация //Мир медицины. – СПб. – 2000. – № 9-10.
13. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Имунная система и болезни органов пищеварения. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
14. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. – М.: Медицина, 1989.
15. Лукичев Б.Г. Применение сорбентов при ХПН // Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. – СПб., 1994.
16. Морозов В.П. ПОЛ в крови и тканях язвенной болезнью // Клиническая медицина. – 1992. – Т.70, №2. – С.75-77.
17. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. – Киев, 2003. – 256 с.
18. Стефанов О.В. Доклинические исследования лекарственных средств //Методические рекомендации. – Киев, 2001. – С. 322-328.
19. Adamek R.J., Bethke Th. Pantoprazole, claritromycin and metronidazole vs. pantoprazole and claritromycin for cure of H. pylori infection in duodenal ulcer patients // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 48.
20. Azuma T., Kato T., Hirai M. Review: diagnosis of Helicobacter pylori infection //J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol.11. – P. 662-669.
21. Bago J., Kranjcec D., Strinic D. // Relationship of gastric metaplasia and age, sex, smoking and Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer and duodenitis // Coll. Antropol. – 2000. – № 1. – P. 157-165.
22. Bayerdoffer E., Miehke N., Lehn N. Cure of gastric ulcer disease after cure of Helicobacter pylori infection. – German gastric ulcer study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8. – P. 343-349.
23. Bazzoli F., Zagari R.M., Fossi S. et al.: Short-term low-dose triple therapy for eradication of Helicobacter pylori.Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. – 1994. – № 6. – P. 773-777
24. Beck W., Schenciden M., Dietzel K. Gastrointestinal ulcerations induced by anti-inflammatory drugs in rats. Physico-chemical and biochemical factors involved // Arch. Toxicol. – 1990. – Vol. 64, №3. – P. 210-217.
25. Bell G., Powell K., Burridge S. et al.: Rapid eradication of Helicobacter pylori infection. Aliment.Pharmacol.Ther. – 1995. – № 9. – P. 41-46.
26. Bening ulceration of the presenting with niassive hemorrhage: report of a case and review of the literature / M. Lospinuso, F. Chang, F. Mogtaderi, N. Bloom // Dis. Colon. Rect. – 1982. – №25. – P. 8.
27. Bytzer P. Helicobacter pylori diagnostics – how, when and by whom? // Ugeskr Laeger. – 2000. – Vol. 18, № 38. – P. 5101-5102.
28. Chiba N., Rao B.V., Rademaker J.W. Meta-analysis of peptic ulcer disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1993. – N 87. – P. 1716-1727.
29. Collins R., Carthu C., O?Morain C. Duodenal ulcer recurrence: is it due to person to person spread of Helicobacter pylori // Italian J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 96. – 130 p.
30. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report, September, Rome, 2000.
31. Drumm B., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori // Engl. J. Med. – 1990. – Vol.422. – P. 359-363.
32. Forbes G.M.,Glaser M.E., Cullen D.J. et al.: Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven year follow-up. lancet,1994. – Vol. 334. – P. 258-260.
33. Garcia S., Fuentes J., Ducons J.A. TI: Is 1-week treatment for peptic ulcer healing sufficient and safe? // Rev. Esp. Enferm Dig. – 2000. – № 1. – P. 5-12.
34. Ge Z.Z., Zhang D.Z., Xiao S.D. Does eradication of Helicobacter pylori alone heal duodenal ulcers? // Aliment Pharmacol Ther. – 2000. – № 14. – P. 53-58.
35. Hunt R.H.: Peptic ulcer disease: Defining the treatment strategies in the era of Helicobacter pylori. Am.J.Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P. 36-43
36. Kopicoglu S. Peptic ulcer or inflammatory gastric disease? / Am. J. Gastroenterol. – 2000. – N 7. – P. 1851.
37. Kehrer G., Bosseckert H., Koppe P. Unusual negative side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the proximal colon // Z. Gastroenterol. – 2000. – N 6. – P. 499-503.
38. Kim N., Choi W.R., Song C.H. Difference in the distribution pattern of Helicobacter pylori and grade of gastritis in the antrum and in the body between duodenal ulcer and benign gastric ulcer patients // Korean J. Intern. Med. – 2000. – N 15. – P 32-36.
39. Lambiase A., Bonini S., Aloe L. Anti-inflammatory and healing properties of nerve growth factor in immune corneal ulcers with stromal melting // Arch. Ophthalmol. – 2000. – № 10. – P. 1446-1449.
40. Lanas A., Bajador E., Serrano P. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding // Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 21. – № 12. – P. 834-839.
41. Levy D.J. Images in clinical medicine. An aspirin tablet and a gastric ulcer // Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 21, № 12. – P. 863.
42. Malaty H.M., Graham D.Y., Klein P.D. Transmission of Helicobacter pylori infection // Scand. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 26. – P. 927-932.
43. Parsonnet J., Blaser M.J., Perez-Perez G.I. Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists. // Gastroenterol. – 1991. – Vol. 10 – P. 41-60.
44. Penstone J. Review article: clinical aspects of Helicobacter pylori eradication therapy in peptic ulcer disease //Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 10 – P. 469-486.
45. Soll A. Medical treatment of peptic ulcer disease // JAMA. – 1996. – V. 275. – P.622-629.
46. Van der Hulst R.W., Keller J.J., Rauws E.A.: Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature. Helicobacter. – 1996. – Vol 1. – P. 6-19
47. Wysocki A., Biesiada Z., Beben P. Perforated gastric ulcer. // Dig. Surg. – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 132-137.

Отримано 15.05.10

ЗМІНИ ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОНОГЕННОГО ПЕРИТОНИТУ

ЗМІНИ ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОНОГЕННОГО ПЕРИТОНИТУ – В експерименті на щурах встановлено, що через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту у тканинах головного мозку, серця і легень відбуваються односпрямовані зміни фібринолізу, що характеризуються підвищенням інтенсивності як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. Разом з тим, у легеневій тканині відбувається переважно збільшення вискоєфективного ензиматичного лізису фібрину. Через 72 год зміни тканинного фібринолізу характеризуються підвищенням неферментативної фібринолітичної активності у тканинах усіх життєво важливих органів, що досліджувались, водночас спостерігається глибоке пригнічення ензиматичного лізису фібрину у тканинах головного мозку, серця і легень.

ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕВОГО ФИБРИНОЛИЗА В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛОНОГЕННОГО ПЕРИТОНИТА – В экспериментах на крысах установлено, что через 24 часа после моделирования колоногенного перитонита в тканях головного мозга, сердца и легких происходят однонаправленные изменения фибринолиза, что характеризуется повышением интенсивности как ферментативного, так и неферментативного фибринолиза. Вместе с тем, в легочной ткани происходит преимущественное увеличение высокоэффективного энзиматического лизиса фибрина. Через 72 часа изменения тканевого фибринолиза характеризуются повышением неферментативной фибринолитической активности в тканях всех исследуемых жизненно важных органов, в то же время наблюдается глубокое угнетение энзиматического лизиса фибрина в тканях головного мозга, сердца и легких.

THE ALTERATIONS OF TISSULAR FIBRINOLYSIS IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL COLLAGEN PERITONITIS – In experiment on rats has been established, that in 24 hours after modelling collagen peritonitis in tissues of brain, heart and lungs unidirectional alterations fibrinolysis is happening, it is increase depth as enzymatic so nonenzymatic fibrinolysis. With that in pulmonary tissue is happening preferential increase high-efficiency enzymatic lysis fibrin. In 72 hours alterations of tissular fibrinolysis are marked by increase nonenzymatic fibrinolysis activity in tissues all tested vital organs, also we can see profound suppression enzymatic lysis fibrin in tissues of brain, heart and lungs.

Ключові слова: колоногенний перитоніт, фібриноліз, тканини, мозок, серце, легень.

Ключевые слова: колоногенный перитонит, фибринолиз, ткани, мозг, сердце, легкие.

Key words: collagen peritonitis, fibrinolysis, tissues, brain, heart, lungs.

ВСТУП Серед хірургічних захворювань органів черевної порожнини гострий перитоніт займає провідне місце, причому загальна летальність при даному захворюванні досягає 36 % [8]. Розвиток перитоніту пов'язаний з внутрішньосудинною гемокоагуляцією, тяжким ендотоксикозом і поліорганною недостатністю [1, 5, 6, 11], що й зумовлює високу летальність [9]. Сучасні методи хірургічного лікування і консервативної післяопераційної терапії перитоніту дещо покращили результати лікування, однак і сьогодні їх не можна вважати задовільними [10]. Актива-

ція протеолітичних систем за каскадним механізмом провокує процеси інтраваскулярного мікротромбоутворення, що призводить до порушення мікроциркуляції в життєво важливих органах з порушенням їх функції. У даному випадку особливого значення набувають системні і локальні процеси фібринолізу, зміни яких при перитоніті вивчено недостатньо [2]. Особливості патогенезу ураження життєво важливих органів при перитоніті також недостатньо з'ясовано, що стримує процес оптимізації лікування в клініці. Внутрішньоорганні патологічні процеси дослідити в умовах клініки важко, проте можливо вивчити експериментально [3, 7].

Метою роботи стало з'ясувати зміни внутрішньотканинного фібринолізу в життєво важливих органах у динаміці експериментального колоногенного перитоніту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на самцях білих щурів (63): контроль – інтактні щури (15), контрольна група – псевдооперовані (лапаротомія без поранення товстої кишки) тварини (24) і щури з колоногенним перитонітом (24). Усі операційні втручання проводили відповідно до вимог гуманного ставлення до лабораторних тварин в асептичних умовах під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після серединної лапаротомії по I. alba моделювання стандартизованого поранення товстої кишки виконували очними ножицями, розсікаючи поперек кишкової стінки на 1/2 її діаметра. Довжина розрізу становила 2 мм (див. рис. 1). Після поранення товстої кишки негайно перев'язували травмовні судини, щоб запобігти кровотечі. На розріз передньої стінки черевної порожнини накладали 5 швів (шовк).

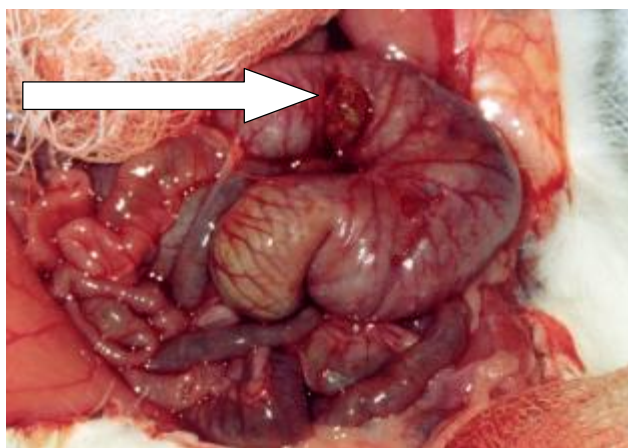


Рис. 1. Лапаротомія, виділення і моделювання поранення товстої кишки.

Для дослідження показників локального фібринолізу негайно після евтаназії (ефір) щурів наважки внутрішніх органів (головного мозку, серця і легень) заморожували у рідкому азоті для подальших біохі-

мічних дослідів. Наважки тканин внутрішніх органів гомогенізували у 2,0 мл боратного буфера (рН 9,0). Визначення сумарного, ферментативного та неферментативного фібринолізу в тканинах внутрішніх органів проводили за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна). При інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену при наявності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які присутні у тканинах, утворюється плазмін, а інтенсивність фібринолізу оцінюють за ступенем забарвлення розчину у лужному середовищі при наявності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз), або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між цими показниками відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [2].

Результати дослідження опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критеріїв Стюдента за програмою "BioStat" на PC PENTIUM II [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Зміни тканинного фібринолізу в гострий період колоногенного перитоніту характеризувались (табл. 1) підвищенням сумарної фібринолітичної активності тканини головного мозку на 21,0 %. При цьому збільшення неферментативного фібринолізу становило 34,5 %, а ферментативної фібринолітичної активності – 20,7 % від контрольного рівня. Загальна фібринолі-

тична активність тканини серця у щурів із колоногенним перитонітом підвищувалась на 49,7% при збільшенні інтенсивності ензиматичного та неензиматичного лізису фібрину на 33,3 та 63,3 % відповідно.

Сумарна інтенсивність фібринолізу у тканині легень через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту збільшувалась на 61,4 %, причому переважно зростала ферментативна фібринолітична активність – у 2,1 раза, тоді як неферментативний лізис фібрину підвищувався лише на 12,1 %. Найбільшою мірою сумарна фібринолітична активність у тварин із колоногенним перитонітом зростала у кортикальній тканині нирок – на 84,8 % від контрольного рівня. При цьому підвищення неферментативного фібринолізу становило 19,3 %, тоді як інтенсивність ензиматичного лізису фібрину збільшувалась у 2,4 раза.

Таким чином, через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту у тканинах головного мозку, серця і легень спостерігаються односпрямовані зміни фібринолізу, які характеризуються підвищенням сумарної фібринолітичної активності за рахунок збільшення інтенсивності як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. Разом з тим, у легеневій тканині переважає збільшення вискоєфективного ензиматичного лізису фібрину, а уроркіназна активність сечі суттєво перевищує контрольні величини.

Таблиця 1. Характеристика тканинної фібринолітичної активності через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm Sx$)

Дослідні показники	Інтактні тварини, n=15	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, n=12
<u>Фібриноліз у тканині головного мозку</u> (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	59,41±2,42	64,32±2,09 $p_1 > 0,1$	78,05±1,99 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
– неферментативний;	1,25±0,14	1,39±0,13 $p_1 > 0,4$	2,00±0,15 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
– ферментативний	58,16±2,50	62,93±2,12 $p_1 > 0,1$	76,06±1,86 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
<u>Фібриноліз у тканині серця</u> (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	10,74±0,60	10,30±0,58 $p_1 > 0,6$	16,31±0,70 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
– неферментативний;	4,96±0,26	4,63±0,25 $p_1 > 0,3$	6,00±0,41 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
– ферментативний	5,51±0,25	5,67±0,35 $p_1 > 0,7$	10,31±0,50 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
<u>Фібриноліз у тканині легень</u> (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	11,73±0,20	11,67±0,31 $p_1 > 0,8$	19,52±0,68 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
– неферментативний;	5,55±0,15	5,72±0,27 $p_1 > 0,5$	6,06±0,20 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
– ферментативний	6,18±0,17	5,95±0,13 $p_1 > 0,3$	13,46±0,53 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин контрольної групи; n – число спостережень.

У тварин із колоногенним перитонітом через 72 год після операції зміни тканинного фібринолізу характеризувались (табл. 2) зниженням сумарної фібринолітичної активності головного мозку на 48,0 %. Причому, неферментативний фібриноліз зростав на 41,0 %, а інтенсивність ензиматичного лізису фібрину зменшилась майже вдвічі.

Сумарна фібринолітична активність серцевої тканини у щурів із колоногенним перитонітом відпові-

дала контрольним показникам, однак при цьому спостерігалось зростання неферментативної фібринолітичної активності на 31,5 % зі зменшенням інтенсивності ферментативного фібринолізу на 24,2 %. У результаті відбувалось грубе порушення структури сумарного фібринолізу: частка низькоефективного неензиматичного лізису фібрину перевищувала частку ферментативної фібринолітичної активності на 17,2 % (рис. 2).

Таблиця 2. Характеристика тканинної фібринолітичної активності через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm Sx$)

Дослідні показники	Інтактні тварини, n=15	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, n=12
Фібриноліз у тканині головного мозку (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	59,41±2,42	64,32±2,09 $p_1 > 0,1$	32,79±2,30 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
– неферментативний;	1,25±0,14	1,39±0,13 $p_1 > 0,4$	2,09±0,19 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
– ферментативний	58,16±2,50	62,93±2,12 $p_1 > 0,1$	30,70±2,21 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Фібриноліз у тканині серця (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	10,74±0,60	10,30±0,58 $p_1 > 0,6$	10,43±0,52 $p_1 > 0,6$ $p_2 > 0,9$
– неферментативний;	4,96±0,26	4,63±0,25 $p_1 > 0,3$	6,15±0,30 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
– ферментативний	5,51±0,25	5,67±0,35 $p_1 > 0,7$	4,28±0,39 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,02$
Фібриноліз у тканині легень (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	11,73±0,20	11,67±0,31 $p_1 > 0,8$	11,32±0,59 $p_1 > 0,4$ $p_2 > 0,5$
– неферментативний;	5,55±0,15	5,72±0,27 $p_1 > 0,5$	8,02±0,43 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$
– ферментативний	6,18±0,17	5,95±0,13 $p_1 > 0,3$	3,30±0,24 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки: p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у тварин контрольної групи; n – число спостережень.

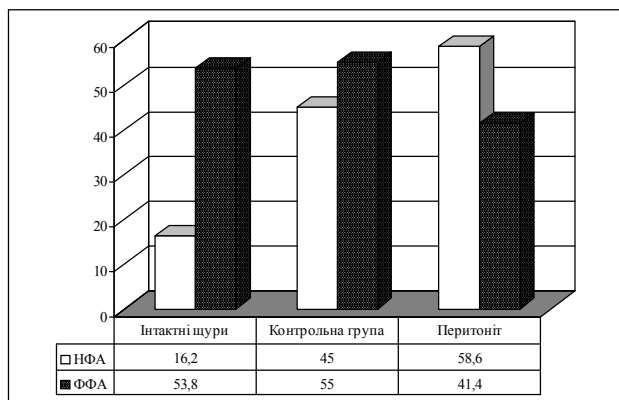


Рис. 2. Структура сумарної фібринолітичної активності у тканині серця через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту (у % від сумарної інтенсивності фібринолізу).

Аналогічні зміни тканинного фібринолізу відмічались і в легенях: при відповідності фібринолітичної активності контрольним величинам неензиматичний лізис фібрину перевищував контроль на 39,0 %, а інтенсивність ферментативного фібринолізу, навпаки, була на 44,9 % нижчою, ніж у тварин контрольної групи. У структурі сумарної фібринолітичної активності тканин серця явно переважав неферментативний фібриноліз (рис. 3).

Отже, через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту зміни тканинного фібринолізу в експериментальних тварин характеризуються підвищенням неферментативної та зниженням ферментативної фібринолітичної активності у тканинах головного мозку, серця і легень. Крім того, слід зазначити те, що, якщо у тканинах серця і легень сумарна фібринолітична активність не змінювалась, то у головному

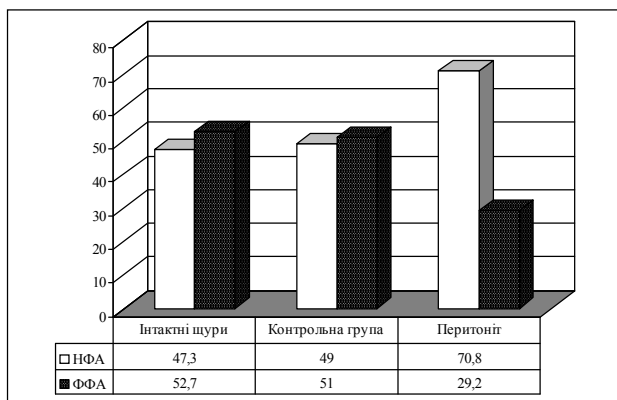


Рис. 3. Структура сумарної фібринолітичної активності у тканині легень через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту (у % від сумарної інтенсивності фібринолізу).

Таблиця 3. Характеристика тканинної фібринолітичної активності в динаміці колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm S_x$)

Дослідні показники	Контрольна група, n=12	Колоногенний перитоніт, 24 год, n=12	Колоногенний перитоніт, 72 год, n=12
Фібриноліз у тканині головного мозку (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	64,32±2,09	78,05±1,99	32,79±2,30 p<0,001
– неферментативний;	1,39±0,13	2,00±0,15	2,09±0,19 p<0,001
– ферментативний	62,93±2,12	76,06±1,86	30,70±2,21 p<0,001
Фібриноліз у тканині серця (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	10,30±0,58	16,31±0,70	10,43±0,52 p<0,001
– неферментативний;	4,63±0,25	6,00±0,41	6,15±0,30 p>0,05
– ферментативний	5,67±0,35	10,31±0,50	4,28±0,39 p<0,001
Фібриноліз у тканині легень (мкг азофібрину/1 г за 1 год):			
– сумарний;	11,67±0,31	19,52±0,68	11,32±0,59 p<0,001
– неферментативний;	5,72±0,27	6,06±0,20	8,02±0,43 p<0,05
– ферментативний	5,95±0,13	13,46±0,53	3,30±0,24 p<0,001

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту; n – число спостережень.

ВИСНОВКИ 1. Через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту у тканинах головного мозку, серця і легень відбуваються односпрямовані зміни фібринолізу, які характеризуються підвищенням інтенсивності як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу. Разом з тим, у легеневій тканині відбувається переважне збільшення вискоєфективного ензиматичного лізису фібрину.

2. Через 72 год зміни тканинного фібринолізу характеризуються підвищенням неферментативної

мозку відбувалось зниження загальної інтенсивності тканинного фібринолізу.

Порівняльний аналіз показав, що зміни у системі регуляції агрегатного стану крові через 24 та через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту суттєво відрізнялись. Характеристику коагуляційного потенціалу крові у динаміці патологічного процесу наведено у таблиці 3. Тканинна ферментативна фібринолітична активність була значно меншою, ніж на початку експериментального періоду: у головному мозку – в 2,4 раза, у серці – в 2,2 раза, у легенях – в 3,8 раза.

Таким чином, розвиток внутрішньосудинної гемокоагуляції через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту поєднується із глибоким пригніченням ензиматичного лізису фібрину у тканинах життєво важливих органів – головного мозку, серця і легень.

фібринолітичної активності у тканинах життєво важливих органів, водночас спостерігається глибоке пригнічення ензиматичного лізису фібрину у тканинах головного мозку, серця і легень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Т Визит, 2003. – 321 с.
2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.

3. Буянов В.М., Родоман Г.В., Белоус Г.Г. Экспериментальная модель острого гнойного перитонита // Хирургия. – 1997. – № 1. – С.72-73.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
5. Глухов А.А. Влияние температурного режима санации брюшной полости на течение синдрома постсанационной интоксикации при остром распространенном перитоните // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2006. – Т.165, № 3. – С. 98-102.
6. Криворучко И.А., Гусак И.В., Тищенко А.М. и др. Механизмы возникновения полиорганной недостаточности при перитоните // Клін. хірургія. – 1996. – № 2-3. – С. 32.
7. Лазаренко В.А., Липатов В.А., Блинков Ю.Ю., Скориков Д.В. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2008, № 4. – С. 128-132.
8. Biondo S. Prognostic factors for mortality in left colonic peritonitis: a new scoring system // J. Amer. Coll. Surgeons. – 2009. – Vol. 191, № 6. – P. 635-642.
9. Biondo S., Ramos E., Fracalvieri D. et al. Comparative study of left colonic peritonitis severity score and manheim peritonitis index // British J. Surgery. – 2006. – Vol. 93, № 5. – P. 616-622.
10. Ervens J., Schiffmann L., Berger G., Hoffmeister B. Colon perforation with acute peritonitis after taking clindamycin and diclofenac following wisdom tooth removal // J. CMF Surgery. – 2004. – Vol. 32, № 5. – P. 330-334.
11. Sepsis and multiple organ dysfunction / Ads. E.A. Deitch, J.L. Vinsent, W.B. Sounders. – London, 2002. – 347 p.

Отримано 17.09.10.